

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 63

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., руководитель НИЛ общей патологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Научный редактор

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

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.М. к.м.н., г. Москва, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балыкова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белюсова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Виноградов А.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Дементьева Г.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Запруднов А.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Малявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия
Вялькова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гусев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Игнатова М.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия
Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия
Переновская П.И. проф., Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., Минск, Белоруссия
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

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

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

Каталог «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

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.
Тираж 5000 экз. Заказ № 223
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 63

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

5.2018

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

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

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

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /
Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

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

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

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

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

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

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow
125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

«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 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 223

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive Secretary

Vladimir S. Sukhorukov, MD, PhD, Prof., Head, Research Laboratory of General Pathology, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Science Editor

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

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

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

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

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

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

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

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

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

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

Vinogradov A.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

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

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

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

Dementyeva G.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

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

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

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

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

Kobrinisky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia

Ignatova M.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia

Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark

Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

ПЕРЕДОВАЯ

Рыков М.Ю.

Общенациональная программа по борьбе с онкологическими заболеваниями: детская онкология

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Казанцева Н.В., Изранов В.А., Шевцова О.А., Шотик Ю.В.

Современные методы антенатальной диагностики состояния плода и их значение для прогнозирования последующего развития ребенка

Горяинова А.В., Шумилов П.В., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю.

Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей. Клинико-генетические аспекты

Степанов А.А., Бадалян А.Р., Мельникова А.О.

Бронхоэктатическая болезнь у детей

Савенкова Н.Д.

Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек

Колесников А.Н., Дубовая А.В., Удовитченко Ю.В.

Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шилова Н.А., Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Чаша Т.В., Чуракова Е.В., Межгинский С.С.

Частота и исходы ретинопатии у глубококондоношенных новорожденных в условиях оказания специализированной медицинской помощи

Деметьева Ю.Н., Черданцев А.П., Кусельман А.И., Гушина А.А., Бахтогаримов И.Р.

Сравнительная характеристика иммуноглобулинов грудного молока и сыворотки крови в послеродовом периоде у женщин с различным уровнем здоровья

Фефелова В.В., Лисихина Н.В., Манчук В.Т., Овчаренко Е.С., Колоскова Т.П., Ковалевская О.И.

Значимость выявленных изменений содержания сфингомиеллина в лимфоцитах пуповинной крови для деятельности центральной нервной системы у недоношенных детей

Якимова Л.В., Харитонов Л.А.

Особенности консервативного лечения детей с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии

Алимова И.Л., Демяненко А.Н.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от уровня гликемии

Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П.

Особенности аминокислотного профиля у детей с нарушениями двигательной активности желудочно-кишечного тракта

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

Адаптация детей к обучению в учреждениях различного типа: влияние вегетативного гомеостаза и личностных адаптивных ресурсов

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Холоднова Н.В., Мазанкова Л.Н., Турина И.Е., Вольтер А.А., Макарова Л.М., Цилинская О.В.

Подкожный адипонекроз у новорожденного ребенка

LEADING ARTICLE

6

Rykov M.Yu.

The National Cancer Control Program: Pediatric Oncology

LITERATURE REVIEW

13

Kazantseva N.V., Izranov V.A., Shevtsova O.A., Shotik Yu.V.

Modern Methods of Fetal Antenatal Diagnostics and Their Significance for the Subsequent Child Development

20

Goryaninova A.V., Shumilov P.V., Kashirskaya N.Yu., Semykin S.Yu.

The Role of Connective Tissue Dysplasia in Children's Cystic Fibrosis. Clinical and Genetic Aspects

29

Stepanov A.A., Badalyan A.R., Melnikova A.O.

Bronchoectatic Disease in Children

36

Savenkova N.D.

Pediatric Classification and Epidemiology of Acute Renal Injury

43

Kolesnikov A.N., Dubovaya A.V., Udovitchenko Yu.V.

Participation of Vitamin D in Pathogenesis of Cardiovascular Diseases

ORIGINAL ARTICLES

51

Shilova N.A., Kharlamova N.V., Fisyuk Yu.A., Chasha T.V., Churakova E.V., Mezinsky S.S.

Frequency and Outcome of Retinopathy in Profoundly Preterm Newborns receiving Specialized Medical Care

55

Dementeva Yu.N., Cherdantsev A.P., Kuselman A.I., Gushina A.A., Bahtogarimov I.R.

Comparative Characteristics of the Immunoglobulins of Breast Milk and Blood Serum in the Postnatal Period in Women with Different Health Levels

61

Fefelova V.V., Lisihina N.V., Manchuk V.T., Ovcharenko E.S., Koloskova T.P., Kovalevskaya O.I.

Significance of the Sphingomyelin Changes in Cord Blood Lymphocytes for the Activity of Central Nervous System in Preterm Newborns

66

Yakimova L.V., Kharitonova L.A.

Peculiarities of Conservative Treatment of Children with Cholelithiasis after Cholecystectomy

69

Alimova I.L., Demyanenko A.N.

Functional Condition of the Cardiovascular System in Children with Type 1 Diabetes depending on the Level of Glycemia

75

Ziganshina A.A., Suhorukov V.S., Bulatov V.P.

Characteristics of the Amino Acid Profile in Children with Impaired Motor Activity of the Gastrointestinal Tract

81

Pshenichnikova I.I., Shkolnikova M.A., Zaharova I.N., Tvorogova T.M.

Adaptation of Children to Studying in Various Institutions: the Influence of Vegetative Homeostasis and Personal Adaptive Resources

CLINICAL CASES

92

Kholodnova N.V., Mazankova L.N., Turina I.E., Volter A.A., Makarova L.M., Tsilinskaya O.V.

Subcutaneous Adiponecrosis of a Newborn

Вълкова Е.Д., Тодоров И.Т., Господинова М.Д.
Редкий случай смешанной инфекции у ребенка: иерсиниозно-астровирусный энтерит

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Геппе Н.А., Крылова Н.А., Елисеева Т.И., Тюрина Е.Н., Яблокова Е.А.

Возможности раннего начала лечения ОРВИ у детей

Гнусаев С.Ф., Конопко Н.Н.

Проблемы допуска к физическим нагрузкам в педиатрии и детской кардиологии

Тяжеева А.А., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С.

Пребиотики в питании детей раннего возраста

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А.

Роль научных школ в современной педиатрии

НЕКРОЛОГ

Памяти С.И. Воздвиженского

К XV РОССИЙСКОМУ КОНГРЕССУ «ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Ахутина Т.В., Есин Р.Г.

Влияние противоэpileптических средств на когнитивные функции у детей и подростков

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М.,

Валеева И.Х., Полякова О.И., Вахитова Л.Ф.,

Шибалова О.Н., Нуриахметова И.Т.,

Шарафутдинова Э.А., Сафиуллин Т.Р.

Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А.,
Давидюк Ю.Н., Халиуллина С.В., Любин С.А.,
Казакова Ф.М., Сатрутдинов М.А., Фаттахов М.Г.

Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella Pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции

Маланicheva Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С.

Эффективность противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями

Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Леонтьева И.В.,
Сластникова Е.С.

Оценка толщины комплекса интима – медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией

Булатов В.П., Рылова Н.В.

Комплексная ультразвуковая характеристика поджелудочной железы у детей с муковисцидозом

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р.,
Покровская Е.М.

Распространенность герпесвирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины

98 *Vlkova E.D., Todorov I.T., Gospodinova M.D.*

A Rare Case of Mixed Infection in a Child: Yersiniosis-As-trovirus Enteritis

PRACTICING PHYSICIAN'S ASSISTANCE

103 *Geppe N.A., Krylova N.A., Eliseeva T.I., Tyurina E.N., Yablokova E.A.*

Opportunities of Early Treatment of Acute Respiratory Viral Infection in Children

108 *Gnusaev S.F., Konopko N.N.*

Issues of Admission to Physical Activity in Pediatrics and Children's Cardiology

113 *Tyazheva A.A., Pechkurov D.V., Koltsova N.S.*

Prebiotics in Nutrition of Children of Early Age

HISTORY OF PEDIATRICS

118 *Zaprudnov A.M., Grigoryev K.I., Kharitonova L.A.*

The Role of Scientific Schools in Modern Pediatrics.

OBITUARY

124 In Memoriam S.I. Vozdvizhensky

TO THE XV RUSSIAN CONGRESS «PEDIATRICS AND PEDIATRIC SURGERY IN THE PRIVOLZHISKY FEDERAL DISTRICT»

LITERATURE REVIEW

130 *Gamirova R.G., Gorobets E.A., Ahutina E.A., Esin R.G.*

Impact of Antiepileptic Drugs on Cognitive Functions in Children and Adolescents.

ORIGINAL ARTICLES

135 *Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vahitov H.M.,*

Valeeva I.H., Polyakova O.I., Vahitova L.F.,

Shibalova O.N., Nuriahmetova I.T.

Sharafutdinova E.A., Safiullin T.R.

The Condition of the Lipoperoxidation System in Premature Newborns after Perinatal Hypoxia.

139 *Khaertynov Kh.S., Anohin V.A., Rizvanov A.A., Davidyuk Yu.N., Khaliullina S.V., Lyubin S.A., Kazakova F.M., Satrutdinov M.A., Fattahov M.G.*

Virulence and Antibiotic Resistance of Isolates of *Klebsiella Pneumoniae* in Newborns with Localized and Generalized Forms of Infection

147 *Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Mozhgina S.S.*

Efficiency of Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Therapy of Community-Acquired Pneumonia in Children with Recurrent Respiratory Diseases

152 *Sadykova D.I., Galimova L.F., Leontyeva I.V., Slastnikova E.S.*

Estimation of the Thickness of the Intima - Media Complex in Children with Familial Hypercholesterolemia

155 *Bulatov V.P., Rylova N.V.*

Complex Ultrasound Characteristics of the Pancreas in Children with Cystic Fibrosis

162 *Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaliullina K.R., Pokrovskaya E.M.*

The prevalence of Herpes Virus infections in children with hypertrophy of the glotal mandibular

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Садыкова Д.И., Сабинова Д.Р., Кустова Н.В., Фирсова Н.Н., Хуснуллина Г.А.*
Сложность диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии
- Макарова Т.П., Булатов В.П., Самойлова Н.В., Самойлова Г.М., Поладова Л.В., Черезова И.Н., Мельникова Ю.С.*
Аутосомно-рецессивный поликистоз почек в структуре кистозных дисплазий у детей
- Гамирова Р.Г., Шаймарданова Р.М.*
Болезнь Лафоры — трудный пациент в работе невролога
- Шайдуллина М.Р., Шакирова А.Р., Зинатулина А.А.*
Клинический случай неонатального тиреотоксикоза
- Шакирова А.Р., Камалова А.А., Яфасов Р.Я., Низамова Р.А.*
Хирургические аспекты целиакии

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Сафина А.И., Волянюк Е.В., Потапова М.В., Фишелева Т.С.*
Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными: по данным городского центра катамнеза г. Казани
- Морозов В.И., Подшивалин А.А., Чигвинцев Г.Е., Юльметов Г.А.*
Натальные повреждения висцеральных органов
- Красножжен В.Н., Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д.*
Анализ причин развития осложненных форм острого среднего отита у детей
- Садыкова Д.И., Хасанов Р.Ш., Юсупова Н.З., Белоусова М.В., Михайлова Т.В., Сафина Л.З., Закиров И.И., Марьянина Ю.В.*
Опыт реализации образовательной программы для врачей педиатров по оказанию неотложной помощи детскому населению с применением мобильного симуляционного оборудования

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф.*
Особенности оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом
- Клетенкова Г.Р., Волгина С.Я., Яфарова С.Ш.*
Управление качеством медицинской помощи детям с фенилкетонурией
- Волгина С.Я., Дорофеева М.Ю.*
Участие врача-педиатра первичного звена в ранней диагностике и лечении туберозного склероза у детей
- Рылова Н.В., Биктимирова А.А., Имамов А.А., Жолинский А.В.*
Актуальные вопросы медико-биологического сопровождения детско-юношеского спорта

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

- Мальцев С.В., Сафина Л.З., Хабибрахманова З.Р.*
Выдающийся деятель отечественной педиатрии Е.М. Лепский (к 140-летию со дня рождения)

PRACTICAL CASES

- 167 *Sadykova D.I., Sabirova D.R., Kustova N.V., Firsova N.N., Khusnullina G.A.*
The complexity of diagnosing idiopathic pulmonary arterial hypertension
- 172 *Makarova T.P., Bulatov V.P., Samoylova N.V., Samoylova G.M., Poladova L.V., Cherezova I.N., Melnikova Yu.N.*
Autosomal recessive polycystic kidney disease in the structure of cystic dysplasia in children: clinical case
- 177 *Gamirova R.G., Shaymardanova R.M.*
Lafora disease. A difficult patient in the in the neurologist's practice.
- 183 *Shaydulina M.R., Shakirova A.R., Zinatulina A.A.*
Clinical case of neonatal thyrotoxicosis.
- 188 *Shakirova A.R., Kamalova A.A., Yafasov R.Ya., Nizamova R.A.*
Surgical aspects of celiac disease

EXPERIENCE EXCHANGE

- 192 *Safina A.I., Volyanyuk E.V., Potapova M.V., Fisheleva T.S.*
State of health of premature children: according to the data of Kazan city catamnesis center.
- 197 *Morozov V.I., Podshivalin A.A., Chigvitsev G.E., Yulmetov G.A.*
Natal injuries of visceral organs.
- 202 *Krasnozhen V.N., Andreeva I.G., Mamleev R.N., Evdokimova A.D.*
Analysis of causes of developing complicated forms of acute otitis media in children.
- 207 *Sadykova D.I., Hasanov R.Sh., Yusupova N.Z., Belousova M.V., Mikhaylova T.V., Safina L.Z., Zakirov I.I., Maryanina Yu.V.*
Experience in applying educational program for pediatricians on emergency care for children using mobile simulation equipment.

FOR PRACTITIONER

- 212 *Kamalova A.A., Rahmaeva R.F.*
Features of nutritional status assessment in children with cerebral palsy.
- 217 *Kletenkova G.R., Volgina S.Ya., Yafarova S.Sh.*
Quality management of medical care for children with phenylketonuria.
- 222 *Volgina S.Ya., Dorofeeva M.Yu.*
Participation of a primary pediatrician in the early diagnostics and treatment of tuberous sclerosis in children.
- 231 *Rylova N.V., Biktimirova A.A., Imamov A.A., Zholinsky A.V.*
Topical questions of medical and biological support of children's and youth sports.

HISTORY OF PEDIATRICS

- 237 *Maltsev S.V., Safina L.Z., Khabibrahmanova Z.R.*
Ye.M. Lepsky — the outstanding domestic pediatrician (to the 140th anniversary)

Общенациональная программа по борьбе с онкологическими заболеваниями: детская онкология

М.Ю. Рыков

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, Россия;
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия

The National Cancer Control Program: Pediatric Oncology

М. Yu. Rykov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

В общенациональной программе по борьбе с онкологическими заболеваниями особое место занимает детская онкология, что обусловлено ее кардинальными отличиями от онкологии взрослых. В статье анализируются существующие проблемы и предлагаются пути их решения. Приведены статистические показатели и представлена трехуровневая модель организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Сформулированные задачи общенациональной программы являются точкой зрения автора и изложены для дальнейшего обсуждения.

Ключевые слова: дети, детская онкология, национальная программа, заболеваемость, злокачественные новообразования, трехуровневая модель организации медицинской помощи.

Для цитирования: Рыков М.Ю. Общенациональная программа по борьбе с онкологическими заболеваниями: детская онкология. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 6–12. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-6-12

Due to its cardinal differences from the adult oncology the children's oncology takes a special place in the national cancer control program. The article analyzes up-to-date problems and suggests their solutions. It contains statistical indicators and a three-level model of medical care for children with cancer. The tasks of the national program stated in the article reflect the author's point of view and are to be further discussed.

Key words: children, pediatric oncology, national program, morbidity, malignant tumors, three-level model of medical care organization

For citation: Rykov M. Yu. The National Cancer Control Program: Pediatric Oncology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 6–12 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-6-12

В общенациональной программе по борьбе с онкологическими заболеваниями, рассчитанной на долгосрочный период (до 2030 г.), определены основные цели государственной политики в области борьбы с указанной патологией, направленные на снижение смертности от этих заболеваний, в том числе у детей.

Существующие проблемы и пути их устранения. Детская онкология — область медицины, кардинально отличающаяся от онкологии взрослых как по структуре заболеваемости и числу первичных пациентов, выявляемых ежегодно, так и по подходам к лечению. В структуре заболеваемости детей, в отличие от взрослых, высок удельный вес злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей — гемобластозов (лейкозов и лимфом), которые составляют 50%. Многие опухоли (например,

нейробластома, нефробластома, гепатобластома, ретинобластома, герминогенные опухоли) специфичны именно для детского возраста и не встречаются у взрослых. При этом наиболее распространенные опухоли среди взрослого населения (рак молочной железы, рак желудка, рак легких, рак предстательной железы) не встречаются у детей.

Ежегодно в Российской Федерации выявляется около 3500 детей (0 — 17 лет) с онкологическими заболеваниями, и этот показатель продолжает увеличиваться. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики, в 2011 г. злокачественные новообразования диагностированы у 3230 детей, в 2016 г. — у 3782, т.е. за 6 лет заболеваемость увеличилась на 10%: с 12,2 до 13,4 на 100 000 детского населения в возрасте 0 — 17 лет, а число первично обратившихся пациентов — на 20%. Общее число детей, находящихся под диспансерным наблюдением (достигших ремиссии и продолжающих лечение) в 2011 — 2016 гг. увеличилось на 34,8%: с 17 958 до 24 207 [1].

Причины такого роста — в совершенствовании методов диагностики, их широком внедрении в клиническую практику регионов Российской Федерации. Учитывая, что в странах с высоким уровнем достоверности статистических данных показатель

© М.Ю. Рыков, 2018

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — к.м.н., зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры онкологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, гл. внештатный детский специалист — онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу, ORCID: 0000-0002-8398-7001, SPIN-код: 7652-0122
115478 Москва, Каширское ш., д. 24

онкологической заболеваемости находится на уровне 18–20 для возрастной группы 0–14 лет (например, Республика Беларусь, страны Европы и США), обоснованно предполагать, что в ближайшие 10 лет число первичных пациентов, выявляемых ежегодно, достигнет 5,5–6 тыс., т.е. в настоящее время недоучет больных составляет порядка 2 – 2,5 тыс. [2].

Вместе с тем данные большинства оперативных отчетов органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья граждан, содержащие сведения о числе выявленных пациентов, не совпадают с данными Федеральной службы государственной статистики [3]. При этом показатели заболеваемости существенно различаются как в субъектах, так и в федеральных округах (рис. 1), хотя в реальности находятся на одном уровне [1]. Причина низкой достоверности статистических данных – отсутствие единой электронной базы – регистра пациентов, что существенно усложняет учет больных, не исключает возможности их «дублирования», например при проведении разных этапов лечения в разных медицинских организациях, а также после достижения совершеннолетия [3, 4].

Особенно важно, что во время плановых профилактических осмотров (диспансеризаций) выявляется лишь 5% пациентов. Однако отмечается положительная динамика: рост на 1,4% за последние 5 лет [1]. Это объясняется как низкой «онкологической настороженностью» врачей-участковых педиа-

тров, так и атипичностью течения онкологических заболеваний у детей, отсутствием специфических симптомов, наличием множества «клинических масок», редкостью злокачественных новообразований в структуре заболеваемости детского населения [5].

Для повышения активной выявляемости пациентов разработана анкета – алгоритм определения целесообразности направления врачом-участковым педиатром пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу, состоящая из 20 пунктов с однозначными ответами (Да/Нет). Заполнение анкеты педиатрами во время диспансеризации при двух и более ответах «Да» позволит рекомендовать консультацию у врача-детского онколога, а при наличии одного положительного ответа – динамическое наблюдение. Анкета разослана Министерством здравоохранения Российской Федерации в органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья граждан субъектов Российской Федерации, размещена в открытом доступе в сети Интернет и распространяется в печатном виде в составе кратких практических рекомендаций «Клинические проявления онкологических заболеваний у детей» среди участников педиатрических конгрессов [6].

Внедрение современных протоколов лечения привело к снижению однодневной летальности в 2011–2016 гг. на 2% [1]. Вместе с тем в структуре смертности заболевания данной группы переместились с 7-го места в 2014 г. на пятое место в 2015–2017 гг.



Рис. 1. Заболеваемость детского населения злокачественными новообразованиями в субъектах Российской Федерации (на 100 000 детского населения 0–17 лет, данные Федеральной службы государственной статистики).

I – Центральный ФО (13,4); II – Северо-Западный ФО (16); III – Южный ФО (12,2); IV – Северо-Кавказский ФО (11,4); V – Приволжский ФО (13,6); VI – Уральский ФО (12,9); VII – Сибирский ФО (13,7); VIII – Дальневосточный ФО (13,4)

Fig. 1. Incidence of malignant tumors in children in the subjects of the Russian Federation (by 100 thousand 0–17 years, data of the Federal State Statistics Service)



Рис. 2. Число врачей-детских онкологов в субъектах Российской Федерации (на 10 000 детского населения 0–17 лет, данные Федеральной службы государственной статистики)

Fig. 2. The number of pediatric oncologists in the subjects of the Russian Federation (per 10 thousand population 0–17 years, data of the Federal State Statistics Service)

Ежегодно от онкологических заболеваний умирают порядка 1 тыс. детей. При этом в мире злокачественные новообразования взрослого и детского населения занимают второе место [1].

Особую проблему представляет дефицит кадров. В настоящее время в Российской Федерации сертификаты детских онкологов имеют лишь 258 специалистов. При этом потребность составляет как минимум 416, т.е. дефицит составляет 158 (38%) человек. В 27 (31,7%) субъектах Российской Федерации врачи-детские онкологи отсутствуют (рис. 2) [1, 7].

Для привлечения кадров в детскую онкологию написаны и изданы три учебных пособия и один учебник по детской онкологии для студентов медицинских вузов и ординаторов, проводится преподавание основ детской онкологии в рамках кафедры онкологии для студентов лечебного и педиатрического факультетов Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, планируется создание кафедры детской онкологии в составе педиатрического факультета.

Существует и дефицит детских онкологических коек. В Российской Федерации насчитывается 2496 детских онкологических коек, из них 1901 (76,2%) — в медицинских организациях органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, 595 (23,8%) — в медицинских

организациях федерального подчинения (рис. 3) [1, 7]. Детские онкологические отделения и койки отсутствуют в 15 субъектах, в 25 (29,4%) субъектах детские онкологические койки выделены в составе не онкологических педиатрических отделений (рис. 4) [1, 7]. В составе каждого федерального округа определены города с отделениями детской онкологии второго и третьего уровня, являющимися межтерриториальными центрами; на их базе возможно проведение большинства этапов лечения [7].

Во многих отделениях средняя занятость койки в году находится на низком уровне — 280–300 при целевом показателе не ниже 340, т.е. койки не заполняются. Причина этого не только в отмеченном выше дефиците кадров, но и в чрезвычайной сложности подходов к лечению пациентов, что требует высокотехнологичного оборудования и привлечения врачей различных специальностей (не только детских онкологов, но и лучевых диагностов, патологоанатомов, детских хирургов, лучевых терапевтов) с большим опытом, приобрести который можно лишь при охвате большого числа пациентов, что невозможно в субъектах с ограниченной численностью первичных пациентов, выявляемых ежегодно. Другой причиной является отсутствие критериев отбора пациентов для госпитализации на койки медицинских организаций различного уровня.



Рис. 3. Число детских онкологических коек в субъектах Российской Федерации (на 10 000 детского населения 0–17 лет, данные Федеральной службы государственной статистики)

Fig. 3. Number of children's oncological beds in the subjects of the Russian Federation (per 10 thousand population 0–17 years, data of the Federal State Statistics Service)

Автором проведен аудит отделений детской онкологии во всех федеральных округах с анализом следующих показателей: проведенного за последние 5 лет лечения пациентов на соответствие протоколам лечения, клиническим рекомендациям и критериям качества оказания медицинской помощи (согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»); соответствия штатного расписания и медицинского оборудования приложениям к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №560н от 31.12.2012 г. (с изм. и доп. от 04.07.2017 г.); числа дней занятости койки в году [7].

На основании полученных результатов разработан новый Порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология», который в настоящее время находится на рассмотрении в Правовом департаменте Министерства здравоохранения Российской Федерации [7]. Основой Порядка является трехуровневая модель оказания медицинской помощи, представляющая собой схему маршрутизации пациентов:

- первый уровень — оказание преимущественно первичной медико-санитарной помощи, в том чис-

ле первичной специализированной медицинской помощи, а также специализированной медицинской помощи (кабинеты врачей—детских онкологов): профилактика и диагностика онкологических заболеваний у детей, направление детей с подозрением на онкологическое заболевание в медицинские организации второго и (или) третьего уровней, диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом;

- второй уровень — оказание преимущественно специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи (детское онкологическое отделение или детские койки, выделенные в составе педиатрических или терапевтических отделений медицинских организаций): проведение диагностических исследований, манипуляций, включая забор опухолевых тканей с целью гистологической верификации диагноза, в том числе открытым способом, проведение химиотерапевтических курсов, хирургического лечения;

- третий уровень А — оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи (областные, краевые, республиканские больницы и детские, онкологические диспансеры): диагностика и лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, оказание высокотехнологичной медицинской помощи;



Рис. 4. Число отделений детской онкологии в субъектах Российской Федерации (на 10 000 детского населения 0–17 лет, данные Федеральной службы государственной статистики)

Fig. 4. The number of departments of children's oncology in the subjects of the Russian Federation (per 10 thousand population 0–17 years, data of the Federal State Statistics Service)

- третий уровень Б — оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи (федеральные медицинские организации): разработка и тиражирование новых методов диагностики и лечения (включая инновационные методы), информационных технологий и методов генной инженерии.

В предложенной модели по сути «нулевым» уровнем является врач — участковый педиатр детской поликлиники, в задачи которого входит выявление детей из групп риска развития злокачественных новообразований, а также детей с заболеваниями, подозрительными на онкологические.

Алгоритм маршрутизации пациента в системе усовершенствованной трехуровневой модели организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями представлен на рис. 5. Важное место в данной модели занимают телемедицинские коммуникации, которые позволяют в режиме реального времени провести консилиум с привлечением врачей различных специальностей из федеральных медицинских организаций, осуществить удаленный анализ результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики для определения тактики лечения с заключением о том, в медицинской организации какого уровня необходимо начинать лечение.

При этом необходим регулярный внутренний и внешний аудит проводимого пациентам лечения с применением, в том числе, вертикали: главный внештатный детский специалист-онколог Минздрава России — главный внештатный детский специалист-онколог Минздрава России по федеральному округу — главный внештатный детский специалист-онколог органа исполнительной власти в сфере охраны здоровья граждан субъекта [7]. Основная цель такого аудита — не только контроль качества проведенного лечения, но и разбор случаев выявления злокачественных новообразований на поздних стадиях с привлечением педиатров, проводивших первичную диагностику в момент первого обращения пациента в детскую поликлинику.

Задачи общенациональной программы. Изложенные факты обуславливают особую актуальность детской онкологии, являющейся не только высокостратратной и высокотехнологичной областью медицины, но и важной социальной сферой, к проблемам которой приковано внимание как общественности, так и органов власти. По этим причинам борьба с онкологическими заболеваниями у детей вынесена в отдельный раздел общенациональной программы, основные задачи которой следующие:

1. Регулярное проведение качественного и количественного аудита отделений детской онкологии;

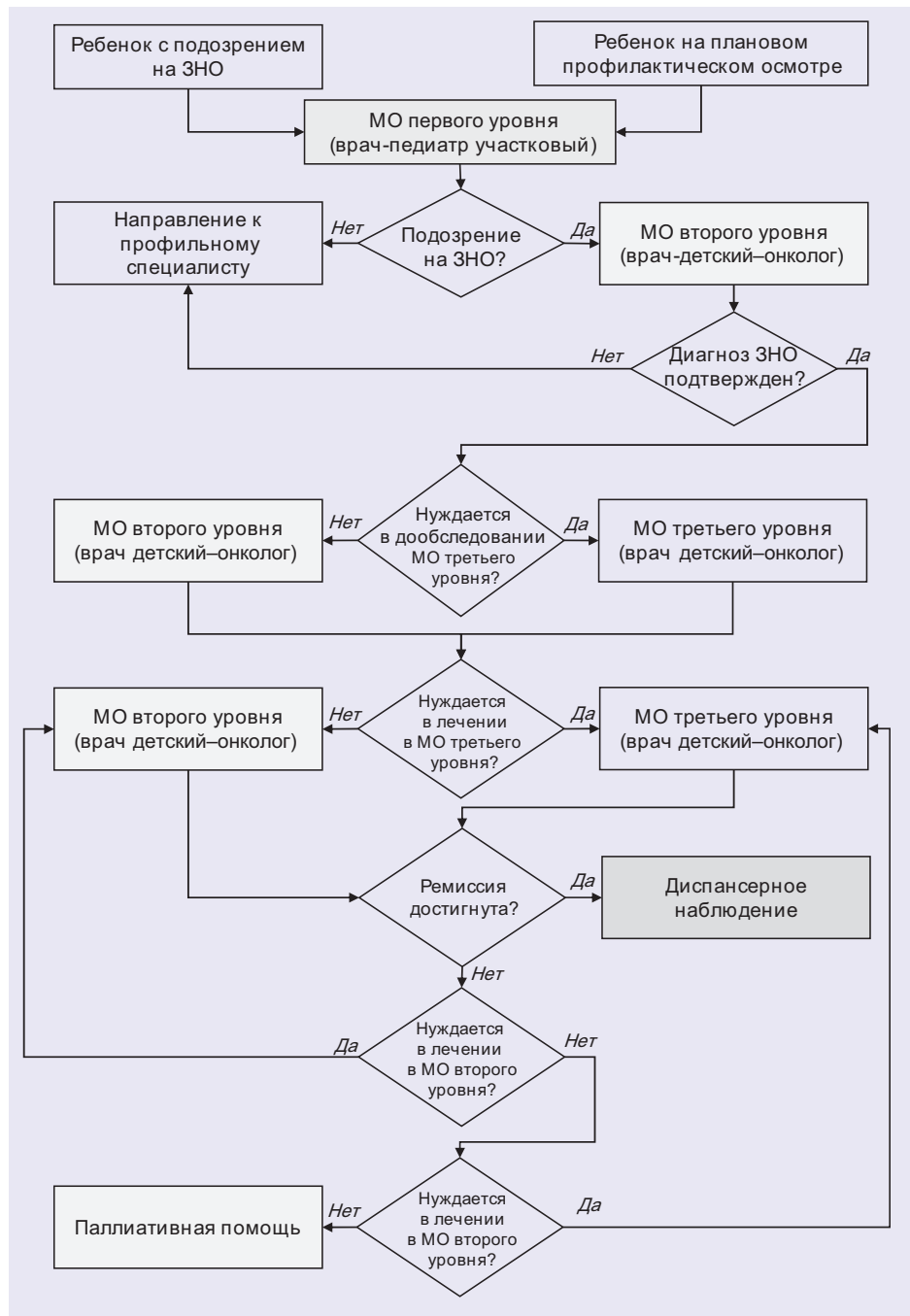


Рис. 5. Алгоритм маршрутизации пациента в системе трехуровневой модели организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями

ЗНО – злокачественное новообразование; МО – медицинская организация.

Fig. 5. Algorithm of patient's routing in the system of three-level model of organization of medical care for children with oncological diseases

2. Сертификация отделений детской онкологии на проведение различных этапов лечения (химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия) на основании результатов аудита;
3. Регулярная актуализация Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология»;
4. Перераспределение коечного фонда с целью сокращения числа коек в отделениях со средней занятостью койки ниже 340 дней в году;

5. Разработка четких критериев отбора пациентов для госпитализации на койки медицинских организаций различного уровня;
6. Увеличение числа врачей–детских онкологов;
7. Повышение процента пациентов, выявленных на ранних стадиях заболеваний, в том числе во время плановых профилактических осмотров;
8. Выявление детей из групп риска развития злокачественных новообразований;

9. Создание единого регистра пациентов с онкологическими заболеваниями с внедрением электронного полиса ОМС;
10. Развитие телемедицинских консультаций с объединением в одну сеть медицинских организаций второго и третьего уровня;
11. Создание референсных центров и центров компетенции;
12. Проведение реабилитации пациентов как 1-го уровня (во время специализированного лечения), так и 2–3-го уровней (после достижения ремиссии);
13. Увеличение числа паллиативных коек;

14. Регулярное динамическое наблюдение пациентов, достигших ремиссии, с целью своевременной диагностики рецидивов, новых опухолей и отдаленных осложнений проведенного лечения;
15. Разработка комплекса мер, обеспечивающих на пропаганду и популяризацию здорового образа жизни.

Заключение

Предложенный комплекс мер направлен на профилактику злокачественных новообразований, выявление пациентов на ранних стадиях заболевания, повышение доступности и качества медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011 – 2016 гг. Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. М: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017; 210. [Epidemiology of malignant tumors in children: the main indicators in 2011 – 2016. M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov (eds). M: Izdatel'stvo Perвого MG MU im. I.M. Sechenova, 2017; 210. (in Russ)]
2. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей: статистика заболеваемости и смертности детей в России и странах бывшего СССР в 2015 г. Евразийский онкологический журнал 2017; 5 (2): 349–357. [Aksel E.M. Malignant tumors in children: statistics of morbidity and mortality of children in Russia and the countries of the former USSR in 2015. Eurasian journal of Oncology 2017; 5 (2): 349–357 (in Russ)]
3. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. Онкопедиатрия 2017; 4(3): 159–176. DOI:10.15690/onco.v4i3.1747 [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. Oncopediatrics 2017; 4(3): 159–176. DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747 (in Russ)]
4. Рыков М.Ю. Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации. Онкопедиатрия 2017; 4(4): 234–245. DOI:10.15690/onco.v4i4.1810 [Rykov M.Y. Mortality From Malignant Tumors in Children in the Russian Federation. Oncopediatrics 2017; 4(4): 234–245. DOI: 10.15690/onco.v4i4.1810 (in Russ)]
5. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 69–79. DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79 [Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know? Ros Vestn Perinatol i Pediatr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(5): 69–79. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79 (in Russ)]
6. Желудкова О.Г., Поляков В.Г., Рыков М.Ю., Сусулева Н.А., Турабов И.А. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические рекомендации. Под ред. В.Г. Полякова, М.Ю. Рыкова. СПб: Типография Михаила Фурсова, 2017; 52. [Zheludkova O.G., Polyakov V.G., Rykov M.Yu., Susuleva N.A., Turabov I.A. Clinical manifestations of oncological diseases in children: practical recommendations. V.G. Polyakov, M.YU. Rykov (eds). SPb: Tipografiya Mikhaila Fursova, 2017; 52. (in Russ)]
7. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Купеева И.А., Караваева Л.В., Поляков В.Г. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Онкопедиатрия 2017; 4(2): 91–104. DOI:10.15690/onco.v4i2.1703 [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Kupeeva I.A., Karavaeva L.V., Polyakov V.G. Improvement of the organizational and methodological approaches to healthcare delivery for children with cancer. Oncopediatrics 2017; 4(2): 91–104. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1703 (in Russ)]

Поступила 02.04.2018

Received 2018.04.02

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Современные методы антенатальной диагностики состояния плода и их значение для прогнозирования последующего развития ребенка

Н.В. Казанцева, В.А. Изранов, О.А. Шевцова, Ю.В. Шотик

Балтийский федеральный университет им. И. Канта, г. Калининград, Россия

Modern Methods of Fetal Antenatal Diagnostics and Their Significance for the Subsequent Child Development

N.V. Kazantseva, V.A. Izranov, O.A. Shevtsova, Yu.V. Shotik

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Оценка нейроразвития плода дает представление об интегративности функционирования развивающегося мозга. Отличительные признаки двигательных паттернов плодов позволяют проводить раннюю диагностику нарушений развития.

Цель — провести обзор литературы, касающейся исследования интегративности деятельности ЦНС плода, разработки и использования современных методов нейropsychологической диагностики плодов с помощью ультразвукового исследования — антенатального теста нейроразвития по А. Курьяку (Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test — KANET).

Результаты и заключение. С помощью ультразвукового исследования беременных в разные сроки гестации можно непосредственно наблюдать и оценивать движения плода, отражающие функционирование созревающей ЦНС. Тест KANET, основанный на методе наблюдения моторного репертуара плодов по методу Х. Прехтла, позволяет оценить двигательную активность плода и сделать прогноз в отношении развития и функционирования ЦНС после рождения. Антенатальная нейropsychологическая диагностика плодов имеет большое значение для своевременного выявления нарушения функционирования ЦНС и раннего осуществления профилактических и лечебных мероприятий в отношении последствий поражения ЦНС: неврологических, эмоциональных и поведенческих расстройств у детей в более старшем возрасте

Ключевые слова: плод, ультрасонография, УЗИ, нейроразвитие, ЦНС плода, поведение, общие движения, моторные паттерны плода.

Для цитирования: Казанцева Н.В., Изранов В.А., Шевцова О.А., Шотик Ю.В. Современные методы антенатальной диагностики состояния плода и их значение для прогнозирования последующего развития ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 13–19. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–13–19

The fetal neurobehaviour helps to evaluate the integrativity of the brain function. The distinctive signs of the fetal motor patterns allow us to diagnose developmental disorders at early stages.

The purpose is to review literature related to the study of the integrative activity of the central nervous system, the development and use of modern methods of fetal neuropsychological ultrasound diagnostics - the antenatal test of neurodevelopment after A. Kurjak (Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test - KANET).

The results and conclusion. Using ultrasound of pregnant women at different gestation periods helps us to directly observe and evaluate fetal movements reflecting activity of the maturing central nervous system. The KANET test based on the observation of the fetal motor pattern according to the Prechtl's method allows us to evaluate the fetal motor activity and predict development and functioning of the central nervous system after birth. The fetal antenatal neuropsychological diagnostics is used for timely detection of the disorders of central nervous system and early implementation of preventive and curative measures for the consequences of CNS damage: neurological, emotional and behavioral disorders in older children.

Key words: fetus, ultrasonography, US, neurodevelopment, fetal CNS, behavior, common movements, fetal motor patterns.

For citation: Kazantseva N.V., Izranov V.A., Shevtsova O.A., Shotik Yu.V. Modern Methods of Fetal Antenatal Diagnostics and Their Significance for the Subsequent Child Development. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(5): 13–19 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–13–19

Связь между акушерскими осложнениями и неврологическими последствиями часто оценивалась путем исследования корреляции перинатальных дан-

ных с неврологическими показателями после рождения. Между этими данными существовал достаточно большой промежуток времени. Теперь можно оценивать состояние нервной системы плода безотлагательно во время острой или хронической фазы акушерских осложнений с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Паттерны общих движений были описаны Хайнцем Прехтлом (H. Prechtl) [1–3] в результате многолетних исследований статуса недоношенных новорожденных с помощью метода наблюдения и научной методологии гештальт-перцепции, разработанной Конрадом Лоренцом (K. Lorenz) [4–6]. Позднее, с появлением УЗИ паттерны общих движений стали наблюдать у плодов. Эти паттерны движений плода (паттерны поведения плода) четко распознаваемы,

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Казанцева Наталья Владимировна — к.м.н., доц. кафедры фундаментальной медицины Медицинского института Балтийского федерального университета имени И. Канта, ORCID: 0000-0002-0542-0632

Изранов Владимир Александрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой фундаментальной медицины Медицинского института Балтийского федерального университета имени И. Канта, ORCID: 0000-0002-6440-5889, ID SCOPUS: 6507547249

Шевцова Ольга Александровна — студентка Медицинского института Балтийского федерального университета имени И. Канта

Шотик Юлия Владимировна — студентка Медицинского института Балтийского федерального университета имени И. Канта
236040 Калининград, ул. А. Невского, д. 14

координированы и напоминают паттерны движений/поведения у новорожденных [1–3], т. е. была доказана преемственность движений плодов и новорожденных [7, 8]. Они являются эндогенно генерируемыми [9, 10], их частота появления соответствует сроку развития во время беременности и специфична для каждого двигательного паттерна [8, 11–14].

С помощью УЗИ плода в последние десятилетия XX века было показано, что фетальная активность появляется намного раньше, чем мать способна почувствовать это, — в конце эмбрионального периода, на 7–9-й неделе гестации (с помощью 3D–4D УЗИ наблюдение общих движений эмбриона возможно с 7 ± 2 нед от зачатия) [15–18]. Анализ динамики поведения плода привел к предположению, что поведенческие паттерны движений плода, описанные Н. Prechtl и соавт. [1–3, 8, 11–15], непосредственно отражают процессы развития и созревания ЦНС. В течение последних 30 лет УЗИ во время беременности позволили выявить удивительное разнообразие внутриутробных движений плода, классифицировать их и описать отдельные паттерны движений как в норме, так и при патологии [11, 12, 15]. В норме движения плодов выглядят плавными, элегантными и разнообразными, с постепенным началом и завершением, проявляются со средней скоростью и интенсивностью. При патологии (при нарушении функционирования ЦНС плода вследствие разнообразных факторов риска беременности) движения выглядят отрывистыми, незавершенными, неплавными, неэлегантными и маловариабельными. Патологические движения совершаются в ускоренном или замедленном темпах. В последующем, основываясь на УЗИ плодов и методе Прехтла оценки общих движений, группа ученых под руководством Азима Курьяка (А. Kurjak) разработала полуколичественный скрининг-тест под названием Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test (KANET) [16, 17] для оценки общих движений плода и возможности прогнозирования как тяжелых неврологических нарушений (например, церебральный паралич) [3, 14, 18–23], так и более легких нарушений развития (нарушения развития речи, школьных навыков, поведения и эмоций) [22, 24, 25].

Данный тест был опробован в многоцентровых исследованиях под руководством А. Kurjak [16, 17] почти на 2000 плодов. Результаты оказались обещающими, тест показал способность распознавать нормальное, пограничное с нормой и патологическое поведение плода (отражающее функционирование ЦНС, согласно концепции К. Лоренца) при нормальной и патологической беременности. Тест KANET, основываясь на методе качественной оценки общих движений по Н. Prechtl [1, 2], позволяет осуществить также количественную оценку общих движений плода в баллах и сделать прогноз в отношении развития и функционирования ЦНС после рождения.

Цель: провести обзор литературы, касающейся значения исследований интегративности деятельности ЦНС, разработки и использования современных методов нейropsychологической диагностики плодов с помощью УЗИ — антенатального теста нейроразвития по А. Курьяку (KANET).

Задачи

1. Привести данные экспериментально-биологических и клинических исследований, а также теоретические обоснования, доказывающие интегративность деятельности ЦНС плода с ранних сроков беременности;
2. Дать обзор исследований общих движений плода по данным 2D УЗИ, характеристики паттернов движений плода в динамике беременности.
3. Дать обзор литературы о прогностическом и клиническом значении исследования паттернов общих движений плода.

Материал и методы исследования

Проведен поиск научно-медицинской литературы по ключевым словам «ультрасонография плода», «нейроразвитие», «ЦНС плода», «поведение плода», «общие движения плода», «моторные паттерны плода», «KANET» «центральный генератор паттернов», «теория селекции нейрональных групп» в базах данных Medline, Elsevier, Springer, на платформе Scopus, E-Library. Глубина поиска — с 1982 по 2016 г.

Характеристики общих движений при нормальном и патологическом развитии плода

Движения тела плода дают важную информацию о его состоянии; как правило, наличие нормальных движений ассоциируется с хорошим развитием плода. Вначале исследователями были идентифицированы движения плода, ассоциирующиеся с нормальным развитием и функционированием ЦНС. Основываясь на анализе общих движений плодов с помощью 2D ультрасонографии, J. de Vries и G. de Visser [11, 12, 21] классифицировали движения на следующие паттерны:

- боковые изгибы туловища — наиболее ранние, появляющиеся с 7–8 нед внутриутробного развития, медленные и небольшие по амплитуде перемещения (изменения положения) тела, одного или двух полюсов эмбриона (переднего и заднего);
- вздрагивания — включают быструю фазу сокращения (вздрагивания) всех мышц конечностей;
- общие движения — более сложные и разнообразные движения, появляются с 10–12 нед гестации, включают комплекс движений шеи, туловища и конечностей, но не распознаются отдельные паттерны движений в той или иной части тела;
- икота — отрывистые сокращения диафрагмы;
- дыхательные движения плода — сопровождаются некоторым расширением и сужением грудной клетки, нерезким подниманием и опусканием диафраг-

мы, плавными движениями передней брюшной стенки, с небольшим западением в области прикрепления диафрагмы к реберной дуге; дыхательные движения плода являются парадоксальным явлением в известном смысле, так как не сопровождаются вдыханием воздуха, однако данный паттерн движений создает основу для будущих автоматизированных дыхательных движений;

- изолированные движения рук и ног — включают разгибание, сгибание, ротацию, приведение или отведение конечности;
- подергивания — быстрые разгибания и сгибания конечности или шеи;
- клонические движения — быстрые короткие повторяющиеся движения одной или нескольких конечностей;
- изолированная ретрофлексия (разгибание) головы — движение обычно выполняется медленно, но может быть быстрым и отрывистым;
- изолированная ротация (поворот) головы — выполняется в медленном темпе и только в исключительных случаях быстро;
- изолированная антефлексия (сгибание вперед) головы — выполняется только в медленном темпе;
- движения нижней челюсти — открывание рта может быть медленным или быстрым;
- сосательные и глотательные движения — ритмичные сосательные движения часто сопровождаются последующими глотательными движениями, появляются группами, что указывает на заглатывание амниотической жидкости;
- дотрагивания рукой до лица — этот паттерн движения включает медленное дотрагивание до лица с частыми сгибаниями и разгибаниями пальцев;
- потягивание — комплексный моторный паттерн, который всегда выполняется в медленном темпе и включает следующие компоненты: а) разгибание спины с усилием; б) ретрофлексию (разгибание) головы; в) ротацию кнаружи и поднятие конечностей (верхних);
- зевание — движение подобно зевоте, наблюдаемой у новорожденных: продолжительное широкое открывание рта, затем его быстрое закрывание, часто с ретрофлексией головы и иногда поднятием рук;
- поворот плода — ротация плода осуществляется вокруг сагиттальной или поперечной осей.

Наблюдения поведения плодов, проведенные исследователями в Австрии и Нидерландах в 1975–1990 гг., и выделение паттернов поведения/движений плодов основывались на сформулированных в 1940-е годы К. Лоренцом эпистемологических взглядах с акцентом на когнитивных механизмах индукции (логический вывод в процессе мышления от частного к общему) и гештальт-перцепции. Основываясь на концепции К. Лоренца, что поведение является отражением функционирования ЦНС [6, 7], теория нейроразвития Х. Прехтля [1] предполагает, что спе-

цифические двигательные (поведенческие) паттерны плода непосредственно отражают процессы развития и созревания ЦНС, что позволяет уже в антенатальном периоде прогнозировать у детей тяжелые неврологические исходы (церебральный паралич), которые до этого было возможным диагностировать только к 2–3 годам жизни. Данный метод исследования нейроразвития позволяет начать более раннее лечение и уменьшить тяжесть проблем.

Работами Н. Prechtl и соавт., начатыми в 1984 г. [1–3, 11, 12, 15, 21] и продолженными С. Einspieler и соавт. [12, 19], было показано, что паттерны общих движений плода являются особенно точным маркером нарушения раннего развития и дисфункции ЦНС по сравнению с другими методами (методами оценки функционирования ЦНС с помощью шкал детского развития, традиционного неврологического обследования). Эти авторы кардинально изменили парадигму функциональной оценки развивающейся нервной системы с традиционного исследования рефлексов и реакций новорожденных на наблюдение качества спонтанных общих движений. Изменению старой парадигмы анализа нейроразвития способствовали также фундаментальные исследования формирования ЦНС у позвоночных, позволившие открыть наличие нейрональных сетей (в виде центральных генераторов паттернов), управляющих поведением плодов и новорожденных [10, 20, 24, 25].

В обзоре J. de Vries и B. Fong [13] были обобщены данные многолетних ультразвукографических наблюдений за движениями плодов при оптимально развивающейся беременности и опубликована сводная таблица времени появления специфических двигательных паттернов у плода в динамике гестационного развития (см. рисунок). В дальнейшем некоторые из этих характеристик движений плодов были использованы для создания полуколичественного метода оценки функционирования ЦНС — теста KANET (см. таблицу) [16, 17]. Анализ динамики поведения плода в норме по мере прогрессирования беременности лег в основу предположения, что паттерны поведения плода отражают процессы созревания фетальной ЦНС. Эти данные означают, что понимание связи между особенностями поведения плода (его двигательными паттернами) и процессами развития в различных периодах гестации позволяет провести различия между нормальным и отклоняющимся от нормы развитием, а также поставить ранний диагноз различных структурных или функциональных нарушений ЦНС.

Существует большое количество доказательств, свидетельствующих, что многие неврологические расстройства новорожденных и детей раннего возраста (перинатальные гипоксические поражения ЦНС: синдром угнетения, синдром гипервозбудимости, синдром двигательных нарушений, гипертензионно-гидроцефальный синдром, вегетовисцеральный син-

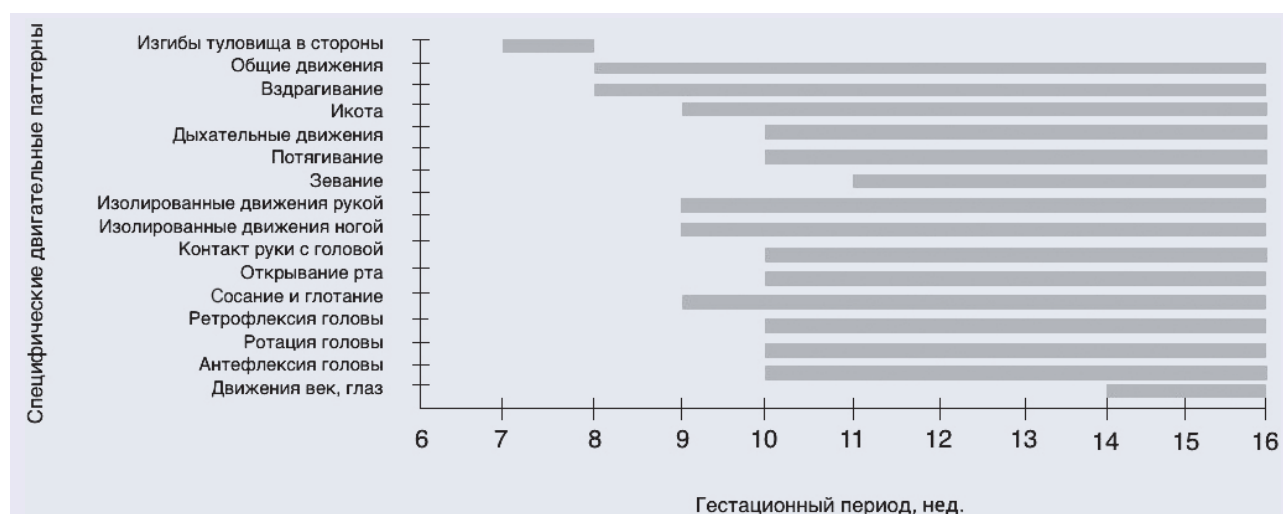


Рисунок. Время появления специфических двигательных паттернов у плода (по [13])

Figure. Terms of emerging of the specific movement patters in fetus (according to [13])

дром) являются следствием неблагоприятного внутриутробного развития. Внутриродовые (травматические, инфекционные) и послеродовые осложнения и заболевания составляют небольшой процент поражения ЦНС у новорожденных [2, 3, 16, 19–21, 23, 24–26].

Широкий спектр неврологических, эмоциональных и поведенческих проблем у детей раннего (1–3 года), дошкольного (4–6 лет) и школьного (с 7 лет) возрастов, ранее укладывавшихся в понятие «минимальная мозговая дисфункция», в настоящее время кодирующихся в разделе эмоциональных и поведенческих расстройств МКБ-10 (синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, эмоциональные расстройства, начинающиеся в детском возрасте, специфические расстройства развития речи, моторики, специфические расстройства развития школьных навыков), а также шизофрения, эпилепсия и аутизм могут быть следствием пренатальных проблем нейроразвития, согласно последним исследованиям [19, 25]. Кроме того, клинические и эпидемиологические данные последнего десятилетия свидетельствуют, что даже детский церебральный паралич (ДЦП) наиболее часто является следствием пренатальных, а не перинатальных или постнатальных причин [20, 24].

Объяснение происхождения движений плода

В течение последних десятилетий двадцатого столетия знание механизмов управляющих функций ЦНС существенно расширилось. В настоящее время считается, что моторный контроль автоматизированных ритмических движений — локомоции, дыхания, сосания и жевания — основывается на так называемых «центральных генераторах паттернов» движений/поведения (CPG — central pattern generators) [9, 10, 27, 28]. CPG — это нейронные сети, которые способны координировать активность многих мышц автономно, т.е. без сегментарной сенсорной или супраспинальной информации. Для работы CPG требуется минимальная

сенсорная импульсация или минимум нейроактивных субстанций, таких как серотонин или возбуждающие аминокислоты [9]. Для объяснения механизмов генерации спонтанных общих движений М. Hadders-Algra [29] применила теорию селекции нейрональных групп (Neuronal Group Selection Theory, NGST), автором которой является нобелевский лауреат Джеральд Эдельман (G. Edelman, 1987) [30]. По существу, эта теория подразумевает, что человеческое тело способно создавать сложные адаптивные системы на локальные события с помощью биологической обратной связи. Теория включает три основных положения:

1. Анатомические связи в мозге появляются благодаря селективным механохимическим событиям в мозге, возникающим эпигенетически во время развития. Это создает разнообразие первичного репертуара путем дифференциальных репродукций;
2. Когда структурное разнообразие установится анатомически, следующий селективный процесс происходит во время постнатального поведенческого опыта посредством эпигенетических модификаций в установившихся синаптических связях между нейрональными группами. Это создает разнообразие вторичного репертуара путем дифференциальных подкреплений (амплификаций);
3. Повторяющийся входной сигналинг между нейрональными группами создает условия для пространственно-временного постоянства реакций при взаимодействии с реальным миром. В своих работах [31–33] G. Edelman приводит доказательства, что таламокортикальный и кортико-кортикальный постоянный входящий сигналинг является решающим для генерации и поддержания сознательных состояний у млекопитающих.

В соответствии с теорией селекции нейрональных групп нормальное моторное развитие характеризуется двумя фазами изменений. Развитие начинается с фазы первичной изменчивости нейронального ре-

Таблица. Антенатальная оценка нейроразвития плода по А. Kurjak (KANET) [16, 17]

Table. Kuriak Antenatal Neurodevelopmental Test (KANET) [16, 17]

Признак	Оценка в баллах		
	0	1	2
Изолированные наклоны головы вперед (антефлексия головы)	Отрывистые, резкие движения (незавершенность, только тенденция)	Малого ассортимента, однообразные, неизменные (0–3 раза)	Разнообразные движения в шее с многочисленными изменениями (более 3 раз)
Состояние краниальных структур и швов	Нахождение костей черепа друг на друга	Нормальные краниальные структуры, окружность головы ниже нормы (-2σ) для соответствующего гестационного возраста	Нормальные краниальные структуры, окружность головы соответствует гестационному возрасту
Изолированные моргания глазами	-	Неплавные (0–5 морганий)	Плавные (более 5 морганий)
Изменения экспрессии лица (гримасничанье и высывание языка). Открывание рта (зевание, сосание, причмокивание)	-	Неплавные (возникают 0–5 раз)	Плавные (возникают более 5 раз)
Изолированные движения ногами	Скованность, ограниченность движений	Бедный репертуар движений	Разнообразные и сложные движения
Изолированные движения кистью руки. Движения «рука к лицу»	Стиснутые руки и кисти. Отрывистые, резкие движения (незавершенность, только тенденция)	Бедный репертуар движений руками и пальцами. Малого ассортимента, однообразные, неизменные (0–5 раз)	Разнообразные и сложные движения. Разнообразные движения, с многочисленными изменениями (более 6 раз)
Движения пальцами	Кисти сжаты в кулак с одной или с обеих сторон, большой палец приведен (неврологический большой палец)	Скованные, маловарибельные движения пальцами	Плавные и сложные, разнообразные движения пальцами
Общее впечатление о движениях (гештальт-перцепция)	Явно отклоняющиеся от нормы	Пограничные с нормой	Нормальные

Примечание. Интерпретация общего количества баллов: 0–5 баллов – аномальное двигательное развитие; 6–13 баллов – пограничное; 14–20 баллов – нормальное двигательное развитие. Таблица дана в соответствии с работами А. Kurjak и соавт. [16, 17].

пертуара и моторных паттернов (во внутриутробном периоде), во время которой изменения в моторном поведении не ориентированы на внешние условия (внеутробные стимулы). Для плода внешним окружением является плацента, пуповина, околоплодные воды, наличие иногда второго плода, с которыми он имеет в том числе тактильный контакт. Вторичная изменчивость начинается после рождения и особенно заметно проявляется в функционально-специфичных возрастах (в 1, 3, 6, 9, 12 мес постнатального развития и далее продолжается в соответствии с декретированными возрастами ребенка), во время которых моторное поведение может быть адаптировано к специфическим ситуациям – удерживание головы в вертикальном положении, подтягивание за игрушкой, повороты туловища, сидение, вставание, ходьба и другие более сложные ситуации развития. Селекция возможных поведенческих стратегий на основе афферентной информации играет значительную роль в обеих формах вариабельности. С точки зрения теории селекции нейрональных групп дети с пре- и перинатально приобретенным поражением

мозга имеют стереотипное моторное поведение, продуцируемое ограниченным репертуаром первичных (суб)кортикальных нейрональных сетей. Эти дети имеют также проблемы в селекции наиболее эффективной нейрональной активности вследствие недостаточности процессинга сенсорной информации [23].

Несмотря на высокую специфичность (от 46 до 93% – специфичность оценки возрастает по мере увеличения срока гестации, достигает максимума после 28-й недели гестации) и чувствительность (94%) оценки качества двигательных паттернов (поведения) плодов и новорожденных по методу Н. Prechtl и соавт. [14], в России пока нет исследователей, которые применяют этот метод диагностики, но есть некоторые публикации на уровне пилотных исследований [34–38], а также представлен обзор литературы [36] с характеристикой двигательных паттернов у детей после рождения в норме и при патологии.

Прогресс в неонатальной медицине приводит к значительному снижению неонатальной и младенческой смертности, однако постнатальное развитие выживших недоношенных и доношенных детей с пе-

ринатальной патологией сопровождается высоким риском нарушений развития в более позднем возрасте (ДЦП, общие расстройства развития, специфические расстройства развития речи, письма, счета, чтения, расстройства поведения и эмоций). Согласно обзору J. Volpe [39], от 5 до 15% недоношенных с массой тела менее 1500 г страдают тяжелыми неврологическими нарушениями (главным образом, ДЦП) и 25–50% из них имеют более легкие когнитивные и поведенческие дефекты. Гестационный возраст и масса тела новорожденных влияют на частоту ДЦП у них. Поскольку дети с массой тела менее 1500 г составляют 1% от всех новорожденных, но 21% из них страдают ДЦП, то это означает, что такие дети в 125 раз чаще имеют ДЦП [40, 41].

Оценка общих движений плода является инструментом оценки интегративности функционирования ЦНС уже во внутриутробном периоде и позволяет прогнозировать как тяжелые неврологические последствия (главным образом ДЦП) по признакам маловариабельности или резкости движений, так и более легкие когнитивные и поведенческие дефекты развития на ранних этапах постнатального развития.

Согласно исследованиям [42], в настоящее время

отмечается позднее обращение родителей к специалистам по поводу заболеваний детей в связи с недостаточной информированностью о симптомах заболеваний и расстройств, в частности ЦНС, особенно в возрасте от рождения до 1 года. Данная ситуация приводит к прогрессированию расстройств развития, эмоциональных и поведенческих проблем у детей, позднему началу проведения лечения и медицинской реабилитации.

В связи с задачей ранней реабилитации детей с поражением ЦНС в нашей стране программы оценки функционирования ЦНС должны включать стандартизованные измерения глобальных способностей детей (поведения как интегративной характеристики функционирования ЦНС), причем на ранних этапах развития.

Заключение

Аntenатальная диагностика нарушений функционирования ЦНС позволяет на более ранних этапах принимать решения о коррекции возможных психоневрологических расстройств и улучшить прогноз развития в постнатальном периоде у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Prechtl H.F.R., Nolte R. Motor behaviour of preterm infants. In: Prechtl H.F.R. (Ed.) Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life. Blackwell Scientific Publications Ltd, Oxford, England. Clin Develop Med 1984; 94: 79–92.
2. Prechtl H.F.R., Fargel J.W., Weinmann H.M., Bakker H.H. Postures, motility and respiration of low-risk preterm infants. Developmental Medicine & Child Neurology 1979; 21: 3–27.
3. Prechtl H. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infants are the marker of neurological dysfunction. Early Human Development 1990; 23: 151–159.
4. Brigandt I. Gestalt experiments and inductive observations: Konrad Lorenz's early epistemological writings and the methods of classical ethology. Evolution and Cognition 2003; 9: 157–170.
5. Lorenz K. The role of Gestalt perception in animal and human behavior. In: Whyte L.L. (Ed.) Aspects of form: a symposium on form in nature and art. Lund Humphries: London, 1951; 157–178.
6. Lorenz K. Gestalt Perception as Fundamental to Scientific Knowledge. General Systems 1962; 7: 37–56.
7. Almli C. R., Ball R. H., Wheeler M. E. Human fetal and neonatal movement patterns: gender differences and fetal-to-neonatal continuity. Dev Psychobiol 2001; 38(4): 252–273.
8. Einspieler C., Prechtl H.F., Ferrari F., Cioni G., Bos A.F. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants—review of the methodology. Early Hum Dev 1997; 50(1): 47–60.
9. Cazalets J.R., Squalli-Houssaini Y., Clarac F. Activation of the central pattern generators for locomotion by serotonin and excitatory amino acids in neonatal rat. J Physiol 1992; 455: 187–204.
10. Feller M.B. Spontaneous correlated activity in developing neural circuits. Neuron 1999; 22: 653–656.
11. de Vries J.I.P., Visser G.H.A., Prechtl H.F.R. The emergence of fetal behaviour. 1. Qualitative aspects. Early Hum Develop 1982; 7: 301–322.
12. de Vries J.I.P., Visser G.H.A., Prechtl H.F.R. The emergence of fetal behaviour. II. Quantitative aspects. Early Hum Develop 1985; 12: 99–120.
13. de Vries J.I.P., Fong B.F. Normal fetal motility: an overview. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 701–711.
14. Einspieler C., Prechtl H. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. Mental retardation and developmental disabilities research review 2005; 11: 61–67.
15. Roodenburg P.J., Wladimiroff J.W., van Es A., Prechtl H.F.R. Classification and quantitative aspects of fetal movements during the second half of pregnancy. Early Hum Dev 1991; 25: 19–35.
16. Kurjak A., Kupesic S., Banovic L., Hafner T., Kos M. The study of morphology and circulation of early embryo by three-dimensional ultrasound and Power Doppler. J Perinat Med 1999; 27: 145.
17. Kurjak A., Tikvica A., Stanojevic M., Miskovic B., Ahmed B., Azumendi G., Di Renzo G.C. The assessment of fetal neurobehavior by three-dimensional and four-dimensional ultrasound. J Matern Fetal Neonatal Med 2008; 21(10): 675–684. DOI: 10.1080/14767050802212166
18. Kurjak A., Andonotopo W., Stanojevic M., Milenkovic D., Azumendi G., Hafner T., Ujevic B. Longitudinal study of fetal behavior by four-dimensional sonography. The Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology 2005; 5(4): 259–274.
19. Blair E., Stanley F.J. Intrauterine asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. J Pediatr 1988; 112(4): 515–519.
20. Reddihough D.S., Collins K.J. The epidemiology and causes of cerebral palsy. Austral J Physiotherapy 2003; 49: 7–12.
21. Visser G.H.A., Laurini R.N., de Vries J.I.P., Bekedam D.J., Prechtl H.F.R. Abnormal motor behaviour in anencephalic fetuses. Early Hum Develop 1985; 12: 173–182.
22. Hadders-Algra M. General movements: a window for early identification of children at high risk for developmental disorders. J Pediatr 2004; 145: 12–18.

23. Tomasovic S., Predojevic M. 4D Ultrasound – Medical Devices for Recent Advances on the Etiology of Cerebral Palsy. *Acta Inform Med* 2011; 19(4): 228–234. DOI: 10.5455/aim.2011.19.228–234
24. Hadders-Algra M. Putative neural substrate of normal and abnormal general movements. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 1181–1190.
25. Harrison P.J. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122(4):593–624.
26. Honemeyer U., Talic A., Therwat A., Paulose L., Patidar R. The clinical value of KANET in studying fetal neurobehavior in normal and at-risk pregnancies. *J Perinat Med* 2013; 41(2):187–197. DOI: 10.1515/jpm-2011-0251
27. Grillner S., Deliagina T., Ekeberg O.E., Manira A., Hill R.H., Lansner A., Orlovsky G.N., Wallen P. Neural networks that coordinate locomotion and body orientation in lamprey. *Trends Neurosci* 1995; 18: 270–279.
28. O'Donovan M.J. The origin of spontaneous activity in developing networks of the vertebrate nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 94–104.
29. Hadders-Algra M. The Neuronal Group Selection Theory: a framework to explain variation in normal motor development. *Develop Med Child Neurol* 2000; 42: 566–572.
30. Edelman G.M. *Neural Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection*. Basic Books, New York 1987; 371.
31. Sporns O., Tononi G., Edelman G.M. Theoretical neuroanatomy and the connectivity of the cerebral cortex. *Behav Brain Res* 2002; 135: 69–74.
32. Chen Y., Seth A.K., Gally J.A., Edelman G.M. The power of human brain magnetoencephalographic signals can be modulated up or down by changes in an attentive visual task. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3501–3506.
33. Edelman G.M. Naturalizing consciousness: A theoretical framework. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100: 5520–5524.
34. Изранов В.А., Казанцева Н.В. Оценка антенатального нейроразвития плода в ходе скринингового ультразвукового исследования. Ультразвуковая и функциональная диагностика: Тезисы VII Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (20–22 апреля 2016 года, г. Барнаул) 2016; 2: 96–97. [Izranov V.A., Kazantseva N.V. Evaluation of antenatal neurodevelopment of the fetus during screening ultrasound. *Ultrasound and functional diagnostics: Abstracts of the VII Congress of specialists in ultrasound diagnostics of Siberia (April 20–22, 2016, Barnaul)* 2016; 2: 96–97. (in Russ)]
35. Казанцева Н.В., Изранов В.А. Диагностическое и прогностическое значение оценки поведения плода при ультразвуковом исследовании. Ультразвуковая и функциональная диагностика: Тезисы VII съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (20–22 апреля 2016 года, г. Барнаул) 2016; 2: 97–98. [Kazantseva N.V., Izranov V.A. Diagnostic and prognostic meaning of the evaluation of fetal behavior in ultrasound research. *Ultrasonic and functional diagnostics: Abstracts of the VII Congress of specialists of ultrasound diagnostics in Siberia (April 20–22, 2016, Barnaul)* 2016; 2: 97–98. (in Russ)]
36. Казанцева Н.В., Изранов В.А. Значение исследований поведения плода для прогноза психоневрологического развития: обзор. Вестник Балтийского федерального университета. Сер.: «Естественные и медицинские науки» 2016; 2: 39–50. URL: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/3233/9041/> (дата обращения: 22.01.2018) [Kazantseva N.V., Izranov V.A. Fetal behavior and the prediction of neuropsychiatric development. *Bulletin of the Immanuel Kant Baltic Federal University. Series "Natural and Medical Sciences"* 2016; 2: 39–50 (in Russ)]
37. Изранов В.А., Мартинович М.В., Казанцева Н.В. KANET-тест: опыт применения и проблемы протоколирования. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Сер.: «Естественные и медицинские науки» 2016; 4: 5–16. URL: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/3400/9584/> (дата обращения: 22.01.2018) [Izranov V.A., Martinovich M.V., Kazantseva N.V. KANET: application in ultrasonography and challenges of protocoling. *Bulletin of the Immanuel Kant Baltic Federal University. Series "Natural and Medical Sciences"* 2016; 4: 5–16 (in Russ)]
38. Шотик Ю.В., Шевцова О.А. Современные методы оценки общих движений плода. Смоленский медицинский альманах 2017; 1: 382–385. URL: <https://cyberleninka.ru/journal/n/smolenskiy-meditsinskiy-almanah/#/983519> (дата обращения: 22.01.2018) [Shotik Yu.V., Shevtsova O.A. Modern assessment methods of fetus general movements. *Smolensk Medical Almanac* 2017; 1: 382–385. (in Russ)]
39. Volpe J.J. Brain injury in the premature infant: current concept and prevention. *Biol Neonate* 1992; 62: 231–242.
40. Wu W.Y., Croen L.A., Shah S.J., Newman T.B., Najjar D.V. Cerebral Palsy in a Term Population: Risk Factors and Neuroimaging Findings. *Pediatrics* 2006; 118:690–697.
41. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE). Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:633–640.
42. Батышева Т.Т., Крапивкин А.И., Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С., Тихонов С.В. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(6): 7–15. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–7–15 [Batysheva T.T., Krapivkin A.I., Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S., Tikhonov S.V. Rehabilitation of children with the pathology of central nervous system. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62(6): 7–15 DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–7–15 (in Russ).

Поступила 23.01.18

Received on 2018.01.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей. Клинико-генетические аспекты

А.В. Горяинова¹, П.В. Шумилов¹, Н.Ю. Каширская², С.Ю. Семькин¹

¹Российская детская клиническая больница, г. Москва, Российская Федерация;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва, Российская Федерация

The Role of Connective Tissue Dysplasia in Children's Cystic Fibrosis. Clinical and Genetic Aspects

A.V. Goryainova¹, P.V. Shumilov¹, N.Yu. Kashirskaya², S.Yu. Semykin¹

¹Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

²Medical Genetics Research Center, Moscow, Russian Federation

Рассмотрена проблема муковисцидоза — моногенного аутосомно-рецессивного заболевания. Представлена история открытия гена *CFTR*, дальнейшего поиска генов-модификаторов для объяснения вариабельности клинических проявлений муковисцидоза. Обсуждаются вопросы дисплазии соединительной ткани и соматической патологии, формирующейся в результате дисморфогенеза соединительной ткани у больных муковисцидозом, приводятся обоснования ассоциации между формированием тяжелого фиброза легких, печени и наличием клинико-генетических маркеров дисплазии соединительной ткани. Высказано предположение о возможном влиянии клинических и генетических полиморфизмов соединительной ткани на течение муковисцидоза, формирование бронхоэктазов, интерстициального пневмофиброза, кистозно-фиброзной дисплазии, фиброза и цирроза печени.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, генотип, фенотип, металлопротеиназы, дисплазия соединительной ткани.

Для цитирования: Горяинова А.В., Шумилов П.В., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю.. Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей. Клинико-генетические аспекты. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 20–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-20-28

The article considers the issue of cystic fibrosis — a monogenic autosomal recessive disease. It describes the history of the *CFTR* gene discovery, the further search for modifier genes to explain the variability of the clinical manifestations of cystic fibrosis. The review discusses problems of connective tissue dysplasia and somatic pathology, which is formed due to the connective tissue dysmorphogenesis in patients with cystic fibrosis; and also the article contains justification for the connection between the formation of severe fibrosis of the lungs and liver and the presence of clinical and genetic markers of connective tissue dysplasia. The author assumes that the clinical and genetic polymorphisms of connective tissue influence the course of cystic fibrosis, formation of bronchiectasis, interstitial pneumofibrosis, cystic fibrosis dysplasia, liver fibrosis and cirrhosis.

Key words: children, cystic fibrosis, genotype, phenotype, metalloproteinase, connective tissue dysplasia.

For citation: Goryainova A.V., Shumilov P.V., Kashirskaya N.Yu., Semykin S.Yu. The Role of Connective Tissue Dysplasia in Children's Cystic Fibrosis: Clinical and Genetic Aspects. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(5): 20–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-20-28

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — наследственное моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, распространенное среди населения всей Земли, с большей встречаемостью среди европеоидов (в среднем с частотой 1 на 2,5–4,5 тыс. новорожденных). Еще несколько десятилетий назад муковисцидоз характеризовался летальным исходом в периоде новорожденности, в настоящее время

заболевание определяется как резко сокращающее продолжительность и качество жизни пациентов без адекватного лечения.

В 1989 г. двумя группами ученых из Канады и США был идентифицирован ген *CFTR* (трансмембранный регулятор проводимости, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), мутации в котором вызывают развитие муковисцидоза [1, 2]. Клинические проявления муковисцидоза являются следствием взаимодействия нескольких факторов: мутаций в гене *CFTR*, модифицирующих факторов в гене *CFTR* и/или других генах и влияния окружающей среды [3]. Классическими клиническими проявлениями считаются экзокринная недостаточность поджелудочной железы (манифестация с периода новорожденности); постепенное развитие хронической патологии бронхолегочной системы (хронические гнойные бронхиты, развитие пневмофиброза и бронхоэктазов). Кроме того, имеет место формирование эндокринной недостаточности поджелудочной железы, фиброза и билиарного цирроза печени (частота фиброза/цирроза

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Горяинова Анастасия Васильевна — врач-педиатр, гастроэнтеролог отделения педиатрии Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-8302-1207

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зам. гл. врача Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-9567-6761

Семькин Сергей Юрьевич — д.м.н., зав. педиатрическим отделением Российской детской клинической больницы 119571 Москва, Ленинский проспект, д. 117

Каширская Наталья Юрьевна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра 115478 Москва, улица Москворечье, д.1

составляет примерно 10–30%). При этом именно цирроз печени в общем списке причин смертности стоит на втором месте после бронхолегочных осложнений [4].

Белок CFTR относится к суперсемейству АТФ-связывающих кассетных белков, является трансмембранным протеином, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток, функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал [1, 2, 5]. Мутации в гене *CFTR* приводят к снижению секреции HCO_3^- -ионов в поджелудочной железе и бронхах, что обуславливает повышенную вязкость панкреатического и бронхиального секрета. Поражение ткани поджелудочной железы развивается вторично из-за блокировки протоков вязким содержимым, вследствие чего происходит деструкция ацинусов и генерализованный фиброз органа. Нарушается баланс между секрецией жидкости и абсорбцией ионов. В результате сокращается объем поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости жидкого секрета и неэффективности бактериального клиренса в легких (накопление вязкой мокроты в дыхательных путях, развитие хронического воспалительного процесса легких) [6].

Развитие такого фатального заболевания, как муковисцидоз-ассоциированный цирроз печени, патофизиологически объясняют недостаточностью белка CFTR в эпителиальных клетках билиарного тракта. Вследствие этого происходит нарушение секреции желчи в протоках, стужение желчи и обструкция ею внутрипеченочных желчных протоков, задержка гидрофобных желчных кислот и прогрессирование фиброза печеночной паренхимы с переходом в билиарный цирроз органа [7].

К настоящему времени выявлено более 2000 мутаций в гене *CFTR*. В зависимости от механизма нарушения функции белка мутации разделяют на шесть классов [3]. Мутации I–III класса гораздо более серьезно нарушают функцию CFTR, чем мутации IV или V класса, и ассоциированы с классическим течением муковисцидоза. В 90-х годах прошлого века мутации были разделены на две группы, «тяжелые» (I–III) и «мягкие» (IV, V), при этом деление основывалось на тяжести панкреатического статуса больных (соответственно генотип заболевания детерминирует фенотип, определяемый степенью выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы) [8].

Несмотря на интенсивные исследования гено-фенотипической взаимосвязи, вследствие многообразия мутаций в гене *CFTR* не удалось выявить четкую ассоциацию между генотипом и другими клиническими проявлениями — бронхолегочными, поражением кишечника и печени [9]. По мнению ряда авторов, вовлечение в патологический процесс легких и печени, в отличие от поджелудочной железы, обусловлено не только *CFTR* генотипом, но и действием других генов-модификаторов [10].

Доказано, что, помимо нарушенного мукоцилиарного клиренса, повышения вязкости легочных секретов в результате генетически-детерминированной измененной работы хлорного канала, важную роль в повреждении и ремоделировании легочной и бронхиальной ткани играют ферменты протеазы/протеиназы, относящиеся к белкам соединительной ткани. Данный факт открыл эру изучения ферментов и белков соединительной ткани, оказывающих влияние на патологическое ремоделирование тканей при муковисцидозе.

Модифицирующее действие могут оказывать как гены, продукты которых влияют на экспрессию, функцию и утилизацию белка CFTR, так и гены, продукты которых участвуют в процессах, задействованных в патогенезе клинических проявлений. Классы этих потенциальных генов-модификаторов включают воспалительные и противовоспалительные медиаторы, антиоксиданты, медиаторы реактивности дыхательных путей, молекулы, участвующие в функции CFTR, альтернативные ионные каналы. Наиболее изученные модификаторы — маннозосвязывающий лектин, глутатион-S-трансфераза, трансформирующий фактор роста- β_1 , фактор некроза опухоли- α , β_2 -адреногенный рецептор и антигены HLA класса II.

Гены-модификаторы, их возможное влияние на течение муковисцидоза

Трансформирующий фактор роста β_1 ($\text{TGF}\beta_1$) является цитокином и медиатором фиброза. Многочисленные исследования полиморфизма гена данного протеина показывают, что ген *TGF β_1* является модификатором функции легких у больных муковисцидозом [11, 12]; аллели -509C и аллели кодона 10 T ассоциированы с более высокими показателями вентилиционной функции легочной ткани [13, 14].

Маннозосвязывающий лектин 2 (MBL2). Ген *MBL2* кодирует MBL-коллектор. Белок MBL — лектин C-типа, играет центральную роль во врожденном иммунном ответе. MBL связывает микробные поверхностные углеводы и опосредует опсонификацию напрямую и путем активации комплемента лектина. Три полиморфизма в структурном гене *MBL2* и два полиморфизма гена промотора приводят к низкому сывороточному уровню MBL [15]. В исследованиях, посвященных продолжительности жизни больных [16], молекулярно-генетический анализ показал, что взрослые пациенты с муковисцидозом с генотипом *MBL2* O/O (генотип, обуславливающий низкую экспрессию *MBL2*) имеют более низкие показатели выживаемости, чем больные с генотипом A/A, A/O (гетерозиготные носители полиморфных аллелей). Таким образом, генотипы, связанные с уменьшением экспрессии гена *MBL2* (генотип O/O), ассоциированы клинически с более низкой функцией легких, что, вероятно, является причиной наблюдаемой повышенной смертности в данной группе пациентов с муковис-

цидозом. В другом исследовании путем определения сывороточной концентрации маннозосвязывающего лектина показано, что его дефицит обусловлен быстро прогрессирующим снижением вентилиционной функции легких, опосредованным большей восприимчивостью к инфекционным агентам (более ранней колонизацией респираторного тракта *Pseudomonas aeruginosa*) [17]. В этом же исследовании продемонстрировано, что снижение концентрации сывороточного лектина происходит в середине пубертатного периода и связано с началом полового созревания.

Фактор некроза опухоли α (TNF α). Полиморфизмы гена *TNF α* были исследованы в качестве потенциальных модификаторов гена *CFTR*, в том числе в области промотора (-851C> T [18], -308G> A [19] и -238G> A [18]) и в интроне 1 (+ 691G ins / del [19]), более пристальное внимание уделено полиморфизму -308G> A. Исследовалась корреляция с тяжелым поражением легких [12, 18], выживаемостью [12], повышенной восприимчивостью к инфекционным агентам (колонизации *Pseudomonas aeruginosa*), распространенностью сахарного диабета, влиянием на массово-ростовые показатели [18, 19]. В результате было продемонстрировано, что полиморфизмы генов *TNF α* (в особенности -308G>A), по-видимому, не влияют на вышеперечисленные клинические характеристики муковисцидоза.

α_1 -Антитрипсин. Известно более 100 мутаций в гене α_1 -антитрипсина (*SERPINA1*) [20], который кодирует ингибитор протеиназ. В основном изучались мутации S в экзоне 3 (Glu264Val или c2313T>A) и Z-мутации в экзоне 5 (Glu342Lys или c4627G>A), в результате которых снижается плазменный уровень α_1 -антитрипсина и + 1237G> A в 3'-нетранслируемой области, что может привести к снижению уровня белков острой фазы [21]. Выявлено преобладание мутаций Z аллелей в гене *SERPINA1* у пациентов с муковисцидоз-ассоциированными поражениями печени [22].

β_2 -Адренергический рецептор (ADRB2). Ген *ADRB2* кодирует рецепторы дыхательных путей, которые модулируют реактивность бронхов. Проведено несколько исследований, сфокусированных на полиморфизмах Arg16Gly и Gln27Glu данного гена. В трех крупных работах [14, 23, 24] не найдено связи патологии бронхолегочной системы с полиморфизмами кодонов 16 и 27, но имеется сообщение [25] о более тяжелых нарушениях легочной функции у больных муковисцидозом с генотипом Gly/Gly или Arg/Gly в кодоне 16 или генотипом Glu/Glu или Gln/Glu в кодоне 27.

Известно, что эффекты генов-модификаторов обнаруживаются при взаимодействии с другими генами в/вне локуса *CFTR*, при воздействии определенных условий окружающей среды. В данном контексте проведены многочисленные исследования взаимодействия полиморфизмов различных генов-модификаторов с геном *CFTR*, факторами окружающей среды.

Изучалось взаимодействие гена маннозосвязывающего лектина 2 *MBL2* с геном *CFTR*, взаимодействие *MBL2* — *Pseudomonas* [26] и *MBL2* — *Staphylococcus aureus* [27]. Показано, что при наличии полиморфизмов в гене *MBL2* (генотипы O/O, O/A) отмечается более ранняя колонизация и инфицирование указанными патогенами и более быстрое ухудшение легочной функции. Также проводились исследования взаимодействия полиморфизмов генов *MBL2* и *TGFB1* [28], *CFTR* и *GCLC* (глутамат-цистеин лигаза) [29], *FC γ R11* [30], *NOS1* [31], *TGFB1* [12, 13]. Установлено, что большинство полиморфизмов данных генов дают эффект при наличии у больного двух гомозиготных аллелей F508del *CFTR* гена. Исследования 2008–2009 гг. показали влияние ассоциаций генов, локализованных в регионах хромосом 11p13 (гены *APIP*, *EHF*, *ELF*, *PDHX*) и 20q13.2 (гены *CBLN4*, *MC3R*, *CASS4*, *CSTF1*, *AURKA*), на формирование тяжелой бронхолегочной патологии при муковисцидозе [32].

У российских пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации F508del, проводились исследования ряда генов — *eNOS*, *TNFA*, *LTA*, *MBL2*, *GSTM1*, гена гемохроматоза *HFE1*. Анализ полиморфизмов шести генов, влияющих на функцию легких, выявил ассоциацию аллеля A VNTR в 4-м экзоне гена *eNOS* со снижением функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста и ранней колонизацией *P.aeruginosa*, а также ассоциацию мутации *G54D* с более частым высеvom *Achromobacter xylosoxidans* [33, 34].

В исследованиях 2006 г. показано увеличение экспрессии гена *eNOS* эндотелиоцитами сосудов у больных с циррозом печени, что рассматривалось как адаптационный механизм клеток эндотелия к стойкому повышению давления в системе портальной вены [35]. Отмечена связь мутаций гена гемохроматоза *HFE1* с развитием мекониевого илеуса и поражением печени, четкая корреляция была установлена для мутации C282Y [36].

Матричные металлопротеиназы и их роль в фиброгенезе, формировании соматической патологии

На современном этапе активно исследуются белки межклеточного вещества (семейство матричных металлопротеиназ) и их роль в формировании соматической патологии, в частности бронхолегочной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем. Известно, что основной группой ферментов, ответственных за деградацию коллагена, фибронектина, различных протеогликанов и других белков во внеклеточном матриксе, являются матричные металлопротеиназы (протеазы). К металлопротеиназам также относятся пептидазы, принимающие участие в процессах коагуляции крови, регулирующие факторы роста, хемотаксис и клеточную адгезию молекул. Таким образом, данные ферменты играют ключевую роль в воспалительном ответе, физиологическом ремоделировании тканей, включая эмбриогенез,

морфогенез тканей, ангиогенез, миграцию клеток, пролиферацию, апоптоз, изменение подвижности клеток, восстановление ран. Металлопротеиназы представляют собой семейство, состоящее из более чем 25 ферментов. Это семейство можно разделить на шесть групп: коллагеназы (ММР-1, -8, -13), желатиназы (ММР-2 и -9), стромелизины (ММР-3, -7, -10, -11), матрилисины, мембранные протеазы (ММР-14, -15, -16, -17, -24, -25) и другие неклассифицированные энзимы. Мощная протеолитическая активность регулируется преобразованием профермента в активированную форму и балансом со специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [37]. Доказано, что данная группа энзимов и их ингибиторы имеют множество биологических функций на всех стадиях развития онкологических заболеваний: от начала до появления клинически значимых метастазов, а также при апоптозе и ангиогенезе. В данном контексте они исследуются как потенциальные противоопухолевые препараты [38].

Металлопротеиназы могут вносить свой вклад в патогенез муковисцидоза путем протеолитической модификации CFTR. Однако до настоящего времени сообщалось, что только один энзим из представленной группы (ММР-2) модулирует поток хлорид-ионов через эпителиальные клетки дыхательных путей, регулируя CFTR. Доказано, что активированная ММР-2 ингибирует активацию CFTR *in vitro* [39], что может дополнительно уменьшать секрецию хлорид-ионов и бикарбоната в дыхательных путях и способствовать дегидратации клеток и колонизации дыхательных путей бактериями. Первыми протеиназами, исследуемыми у пациентов с муковисцидозом, были нейтрофильные сериновые протеиназы, особенно пристально была изучена нейтрофильная эластаза [40]. В 1995 г. у больных муковисцидозом впервые идентифицировали и исследовали ММР-9 [40]. Уровень металлопротеиназ (в частности, ММР-8, -9) был определен в образцах мокроты, бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови у больных муковисцидозом [41, 42]. Показано, что повышение уровня ММР-8 и -9 в мокроте и сыворотке крови связано с обострениями бронхолегочного процесса у данной категории больных, выявлена корреляция уровня ММР-8 в плазме с объемом форсированного выдоха за первую секунду. Уровень плазменных ММР-1, -8 и -9 был выше у пациентов с муковисцидозом, чем у здоровых людей [41]; показатели достоверно увеличивались во время обострений и уменьшались после терапии антибиотиками [42].

ММР-8 представляет собой мощную интерстициальную коллагеназу, может способствовать деградации коллагена и, таким образом, структурным изменениям (включая развитие бронхоэктазов) дыхательных путей пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, муковисцидозом [43]. ММР-8 способствует воспалению и нейтрофильному повреждению легкого

совместно ММР-9; кроме того, ММР-8 инактивирует α_1 -антитрипсин и может обусловить опосредованное нейтрофильными эластазами повреждение дыхательных путей [44].

Источниками ММР-9 являются лейкоциты, эпителиальные клетки, клетки эндотелия и фибробласты. Показано, что ММР-9, вероятно, способствует прогрессированию муковисцидоза; поскольку является эластазой, способствует деградации эластина (а также коллагена) [45], расщепляет и активирует интерлейкин-8, посредством чего происходит усиление воспалительного ответа дыхательных путей. Доказано, что уровень ММР-9 повышается в крови и легких во время острых легочных обострений, положительно коррелирует со скоростью деградации коллагена IV типа, снижением функции легких и прогрессированием бронхоэктазов у пациентов с муковисцидозом.

Две металлопротеиназы (ММР-7 и -12) могут проявлять защитные свойства в дыхательных путях пациентов, контролируя воспалительный ответ, активируя механизмы, связанные с бактериальным уничтожением. ММР-7 демонстрирует защитные эффекты при инфицировании дыхательных путей *P. aeruginosa*, способствует восстановлению или ремоделированию дыхательных путей посредством активации факторов роста [46]. Показано, что ММР-7 и -12 влияют на клиренс дыхательных путей больных муковисцидозом с грамположительной и грамотрицательной флорой [47].

Сведения литературы на сегодняшний день носят в основном описательный характер, а исследования сосредоточены на небольшом числе металлопротеиназ и их ингибиторов. Эти работы, как правило, свидетельствуют о повышении уровня ряда металлопротеиназ в образцах крови и легких у пациентов с муковисцидозом. Несомненно, необходимы дополнительные исследования для определения вклада данных ферментов в патогенез болезни.

На современном этапе разрабатываются и тестируются моноклональные антитела и одноименные антитела (наночастицы) к металлопротеиназам (включая ММР-8), чтобы избирательно ограничить прогрессирование патологического процесса в бронхолегочной системе [48]. Тем не менее следует иметь в виду, что ферменты данного семейства могут оказывать пагубное влияние при одной нозологии и выступать с протективным эффектом при других заболеваниях [49].

Представляет интерес оценка роли ММР-3. Доказано участие данного энзима в патогенезе идиопатического фиброза легких и блеомицин-индуцированного фиброза легких [50, 51].

ММР-3 (также стромелизин-1, STR1 и STMY1) является важным членом семейства металлопротеиназ. Этот энзим является ключевым членом семейства с широкой субстратной специфичностью, разрушает коллаген I, III–V, IX–XI типов, протеогликаны,

ламинин, фибронектин, желатины, эластин и другие белки межклеточного матрикса. MMP-3 активирует другие металлопротеиназы, такие как MMP-1, -2 и -9, а также собственный профермент — про-MMP-3. MMP-3 продуцируется различными типами клеток, такими как фибробласты, гладкомышечные клетки, макрофаги, синовиальные клетки и хондроциты [52]; экспрессия энзима в основном регулируется на уровне транскрипции, промотор гена реагирует на различные раздражители, включая факторы роста, цитокины, промоторы опухолей и продукты онкогена [53]. MMP-3 может быть особенно значима для ремоделирования артериальной стенки, поскольку энзим потенциально способствует развитию структурных изменений стенки сосуда путем деградации белков межклеточного вещества. Сверхэкспрессия MMP-3 некоторыми типами неопластических образований связана с ангиогенезом опухоли, инвазией и метастазами [52].

В 90-х годах XX века ген *MMP3* был картирован на хромосоме 11 (11q22.3). В течение многих лет анализируются полиморфные варианты данного гена. Существует много исследований по изучению влияния полиморфизма rs3025058 (-1171>5A/6A) на формирование сердечно-сосудистой патологии, развитие неопластических образований, индукции фиброза органов и тканей. MMP-3 может быть особенно значимой для ремоделирования артериальной стенки, поскольку энзим способствует развитию структурных изменений стенки сосуда путем деградации белков межклеточного матрикса. Сверхэкспрессия энзима некоторыми типами неопластических образований связана с ангиогенезом опухоли, инвазией и метастазами. Проведен обширный генетический поиск с оценкой влияния полиморфизмов гена *MMP3* на формирование соматической патологии. Полиморфизмы 5A/6A в гене *MMP3* ассоциируют с развитием следующих заболеваний: ревматоидный артрит, дегенерация поясничного диска, миопия, анкилозирующий спондилит, неопластические процессы, в том числе гепатоцеллюлярная карцинома, рак легких и рак молочных желез, колоректальный рак, заболевания сердечно-сосудистой системы (острый коронарный синдром, стеноз каротидного синуса, веноокклюзионная болезнь) [54, 55].

Примечательна роль металлопротеиназ в формировании фиброза/цирроза печени. Известно, что мутации, полиморфизмы, ведущие к снижению синтеза коллагенов, приводят к ухудшению процесса заживления ран и переломов. В то же время следствием избыточного синтеза коллагенов, металлопротеиназ может быть формирование фиброза печеночной, легочной и почечной тканей. Паренхима печени, измененная фибротическими процессами, отличается от здоровой паренхимы как по количественному, так и по качественному составу матрикса, общее содержание коллагена увеличивается в 3–10 раз.

В целом наблюдается типичное для процесса ремоделирования ткани накопление интерстициального матрикса, имеющего в составе фибриллформирующий коллаген (I–III тип), фибриллнеформирующий коллаген (IV, V), гликопротеины (фибронектин, ламинин, остеонектин, тенасцин, фактор фон Виллебранда), большое количество протеогликанов и глюкозамингликанов (в том числе перлекан, декорин, люмикан, фибромодулин). Патологический распад межклеточного вещества в печени заключается в ранней деградации субэндотелиального матрикса, участие в которой принимают в основном четыре фермента: MMP-2, MMP-9 (разрушающие коллаген IV типа), MMP-1 (главная протеаза, активирующая латентную MMP-2 и способная снизить количество коллагена I типа — основного коллагена в фиброзированной печени) и MMP-3 (разрушает гликопротеины и протеогликаны, активирует неактивные коллагеназы), продуцируемые звездчатыми клетками печени [56]. Для цирроза печени любой этиологии характерно увеличение экспрессии *MMP2* [56]. Решающим фактором прогрессирования фиброза/цирроза печени становится невозможность уменьшения количества рубцового вещества, являющегося результатом избыточной экспрессии/продукции протеинов рыхлой соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани, бронхолегочная патология при недифференцированных и моногенных формах дисплазии

Достоверно известно, что гетерогенные заболевания мультифакториальной природы — недифференцированные дисплазии соединительной ткани — нередко ассоциированы с развитием хронической патологии бронхолегочной системы. Это проявляется нарушением строения бронхиального дерева, слабостью и разрушением эластического каркаса легких, деструкцией межалвеолярных перегородок, снижением дренажной функции бронхов и нарушением мукоцилиарного клиренса. Описаны проявления буллезного варианта бронхолегочного синдрома, апикальные субплевральные буллы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани без муковисцидоза, генетическим субстратом которых, по всей вероятности, можно считать носительство мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ *MMP1* и *MMP9* [57].

Российскими исследователями проводится целенаправленный поиск фенотипических критериев дисплазии соединительной ткани и оценка корреляции с тяжелой патологией бронхолегочной системы. При обследовании 642 пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом было установлено, что 75% больных имели признаки дисплазии соединительной ткани (астенический тип конституции, низкий индекс массы тела, деформация грудной

клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана, миопия, варикозное расширение вен и др.). Результаты работы показали, что наследственные нарушения соединительной ткани могут иметь существенное значение в генезе буллезной эмфиземы и спонтанного пневмоторакса, что также доказывает частота выраженной дисплазии соединительной ткани (31%) среди пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом, значительно превышающая популяционные данные [58]. Распространенность соединительнотканной дисплазии в популяции, по данным разных авторов, составляет от 8–9 до 26–30%; распространенность тяжелых форм – 5–10% и менее [59].

Известно также, что наследственные дисплазии соединительной ткани проявляются развитием тяжелого легочного фиброза, первичной легочной гипертензии, эмфиземы легких, спонтанного пневмоторакса, формированием бронхоэктазов (синдром «citus laxa», ген *FBLN5*, фибулин 5.), альвеолярного протеиноза легких (ген *SFTPB*, сурфактант ассоциированный белок В), идиопатического фиброза легких (*SFTTFC*, сурфактант ассоциированный белок С), первичной легочной гипертензией (*BMPT2*, рецептор II костных морфогенетических белков), синдрома Кутеля (множественный периферический легочный стеноз, ген *MGLAP*, матриксный витамин-К-зависимый GLA-белок), синдромом Мунье Куна, Вильямса–Кэмпбелла, бронхоэктатической болезнью, бронхиолоэктатической болезнью Лешке, поликистозом, гипоплазией легких, для которых идентифицированы мутации в генах коллагена, эластина и белков межклеточного вещества [60].

На патологию легких при моногенных заболеваниях соединительной ткани было впервые обращено внимание в 1926 г. – у больного с синдромом Марфана обнаружили эмфизему правого легкого с одновременным недоразвитием левого легкого. Частота встречаемости поражений органов дыхания при моногенных болезнях соединительной ткани составляет 10% при синдроме Марфана и 12 % при синдроме Элерса–Данло [61].

Патогенез бронхолегочных изменений весьма сложен. Основную роль отводят нарушениям легочной архитектоники, что влечет за собой деструкцию межальвеолярных перегородок, изменение мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева, его повышенную растяжимость. Все это обуславливает экспираторный коллапс бронхов, формирование клапанного механизма бронхиальной обструкции с последующей задержкой воздуха в терминальных респираторных отделах с образованием эмфизематозных булл.

Изменения в легких при моногенных заболеваниях соединительной ткани многообразны. Наиболее частая легочная патология – буллезная эмфизема. По имеющимся данным, эмфизема диагностируется у 5–10% пациентов с синдромом Марфана [62].

В литературе проводят параллели между развитием бронхоэктазов (муковисцидоз-неопосредованных) и заболеваниями соединительной ткани. Так, у пациентов с системным склерозом бронхоэктазы были идентифицированы в 59% случаев. Ведется анализ ассоциации бронхоэктазов с системной красной волчанкой, анкилозирующим спондилитом, синдромами Марфана и Элерса–Данло [63]. При многих моногенных и мультифакториальных болезнях легких, вызванных дисморфогенезом соединительной ткани, выявлена ассоциация с полиморфными аллелями трех групп генов – матриксных металлопротеиназ, сурфактант-ассоциированных белков и трансформирующего фактора роста β_1 типа.

К сожалению, в настоящее время ни в российских, ни в иностранных медицинских источниках литературы нет исследований по определению фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у больных муковисцидозом, выявлению клинико-генетических корреляций, соотнесению найденных полиморфизмов в генах металлопротеиназ и других белков межклеточного матрикса с клиническими признаками поражения бронхолегочной и гепато-билиарной систем. Имеются разрозненные доказательства роли полиморфизма белков соединительной ткани, в частности различных металлопротеиназ в формировании тяжелой патологии легких, фиброза/цирроза печени при муковисцидозе и других нозологиях. Однако нет понимания несомненной связи генотипических особенностей дисплазии соединительной ткани и фенотипических признаков у больных муковисцидозом.

Тем не менее практические наблюдения, проведенные в период с 2015–2017 гг. в отделении педиатрии Российской детской клинической больницы, где динамически обследовались 188 детей в возрасте 5–17 лет с муковисцидозом, показали, что встречаемость среднетяжелых и тяжелых форм недифференцированной дисплазии соединительной ткани у этих больных составляет 64% (120 детей). Среднетяжелые формы, по данным балльной оценки по таблицам Т.И. Кадуриной [60], имели место у 55 детей, тяжелые формы – у 65. Эти результаты подтверждают возможную роль дисморфогенеза соединительной ткани в формировании бронхоэктазов, кистозно-фиброзной дисплазии, спонтанных пневмотораксов, интерстициального пневмофиброза, фиброза/цирроза печени у данной категории детей [64].

Заключение

Необходимы дальнейшие клинические и молекулярно-генетические исследования для понимания значения дефектов соединительнотканых структур у больных с муковисцидозом для правильной трактовки течения бронхолегочной и гепатобилиарной патологии, разработки новых алгоритмов лечения, реабилитации и диспансерного ведения детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922): 1066–1073.
2. Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A., Markiewicz D., Cox T.K., Chakravarti A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245(4922): 1073–1080.
3. Castellani C., Cuppens H., Macek M.Jr. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibr* 2008; 7(3): 179–96. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009
4. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver-disease. *J Cyst Fibrosis* 2011; 10 (2): 29–36. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4
5. Jentsch T.J., Maritzen T., Zdebek A.A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest* 2005; 115(8): 2039–2046. DOI: 10.1172/JCI25470
6. Durie P.R., Kent G., Phillips M.J., Ackerley C.A. Characteristic multiorgan pathology of cystic fibrosis in a long-living cystic fibrosis transmembrane regulator knockout murine model. *Am J Pathol* 2004; 164(4): 1481–1493. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63234-8
7. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(6): 529–536. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3282f10a16
8. Ahmed N., Corey M., Forstner G., Zielenski J., Tsui L.C., Ellis L. et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003; 52(8): 1152–1164.
9. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67(2): 117–133. DOI:10.1159/000029497
10. McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130(5): 1441–1447. DOI:10.1378/chest.130.5.1441
11. Brazova J., Sismova K., Vavrova V., Bartosova J., Macek M.Jr., Lauschman H. et al. Polymorphisms of TGF-beta1 in cystic fibrosis patients. *Clin Immunol* 2006; 121(3): 350–357. DOI: 10.1016/j.clim.2006.08.015
12. Arkwright P.D., Laurie S., Super M., Pravica V., Schwarz M.J., Webb A.K. et al. TGF-beta(1) genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2000; 55(6): 459–462.
13. Bremer L.A., Blackman S.M., Vanscoy L.L., McDougal K.E., Bowers A., Naughton K.M. et al. Interaction between a novel TGFB1 haplotype and CFTR genotype is associated with improved lung function in cystic fibrosis. *Hum Mol Genet* 2008; 17(14): 2228–2237. DOI:10.1093/hmg/ddn123
14. Drumm M.L., Konstan M.W., Schluchter M.D., Handler A., Pace R., Zou F. et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353(14): 1443–1453. DOI:10.1056/NEJMoa051469
15. Eisen D.P., Minchinton R.M. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003; 37(11): 1496–1505. DOI:10.1086/379324
16. Buranawuti K., Boyle M.P., Cheng S., Steiner L.L., McDougal K., Fallin M.D. et al. Variants in mannose-binding lectin and tumor necrosis factor {alpha} affect survival in cystic fibrosis. *J Med Genet* 2007; 44(3): 209–214. DOI:10.1136/jmg.2006.046318
17. Muhlebach M.S., MacDonald S.L., Button B.M., Hubbard J.J., Turner M.L., Boucher R.C. et al. Association between mannan-binding lectin and impaired lung function in cystic fibrosis may be age-dependent. *Clin Exp Immunol* 2006; 145(2):302–307. DOI:10.1111/j.1365-2249.2006.03151.x
18. Yarden J., Radojkovic D., Boeck K., Macek M., Zemkova D., Vavrova V. et al. Association of tumour necrosis factor alpha variants with the CF pulmonary phenotype. *Thorax* 2005; 60(4): 320–325. DOI: 10.1136/thx.2004.025262
19. Schmitt-Grohe S., Stuber F., Book M., Bargon J., Wagner T.O., Naujoks C. et al. TNF-alpha promoter polymorphism in relation to TNF-alpha production and clinical status in cystic fibrosis 1. *Lung* 2006; 184: 99–104. DOI 10.1007/s00408-005-2568-x
20. Fregonese L., Stolk J., Frants R.R., Veldhuisen B. Alpha-1 antitrypsin null mutations and severity of emphysema. *Respir Med* 2008; 102(6): 876–884. DOI:10.1016/j.rmed.2008.01.009
21. Mahadeva R., Westerbeek R.C., Perry D.J., Lovegrove J.U., Whitehouse D.B., Carroll N.R. et al. Alpha1-antitrypsin deficiency alleles and the Taq-1 G→A allele in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 1998; 11: 873–879. DOI: 10.1183/09031936.98.11040873
22. Stonebraker J.R., Friedman K.J., Ling S.C. Genetic modifiers of severe liver disease in cystic fibrosis: a replication study. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2007; 30: 381.
23. Hart M.A., Konstan M.W., Darrah R.J., Schluchter M.D., Storfer-Isser A., Xue L. et al. Beta 2 adrenergic receptor polymorphisms in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(6): 544–550. DOI:10.1002/ppul.20210
24. Steagall W.K., Barrow B.J., Glasgow C.G., Mendoza J.W., Ehrmantraut M., Lin J.P. et al. Beta-2-adrenergic receptor polymorphisms in cystic fibrosis. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(6): 425–430. DOI:10.1097/FPC.0b013e3280119349
25. Buscher R., Eilmes K.J., Grasemann H., Torres B., Knauer N., Sroka K. et al. beta2 adrenoceptor gene polymorphisms in cystic fibrosis lung disease. *Pharmacogenetics* 2002; 12 (5): 347–353.
26. Trevisiol C., Boniotto M., Giglio L., Polic F., Morgutti M., Crovella S. et al. MBL2 polymorphisms screening in a regional Italian CF center. *J Cyst Fibros* 2005; 4(3): 189–191. DOI:10.1016/j.jcf.2005.04.001
27. Carlsson M., Sjöholm A.G., Eriksson L., Thiel S., Jensenius J.C., Segelmark M. et al. Deficiency of the mannan-binding lectin pathway of complement and poor outcome in cystic fibrosis: bacterial colonization may be decisive for a relationship. *Clin Exp Immunol* 2005; 139(2): 306–313. DOI:10.1111/j.1365-2249.2004.02690.x
28. Dorfman R., Sandford A., Taylor C., Huang B., Frangolias D., Wang Y. et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 2008; 118(3): 1040–1049. DOI: 10.1172/JCI33754
29. McKone E.F., Shao J., Frangolias D.D., Keener C.L., Shephard C.A., Farin F.M. et al. Variants of the glutamate-cysteine-ligase gene are associated with lung disease of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(4): 415–419. DOI:10.1164/rccm.200508-1281OC
30. De R.V., Arduino C., Cappello N., Piana R., Salmin P., Bardesono M. et al. Fcgamma receptor IIA genotype and susceptibility to P. aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(1): 96–101. DOI:10.1038/sj.ejhg.5201285
31. Grasemann H., Knauer N., Buscher R., Hübner K., Drazen J.M., Ratjen F. et al. Airway nitric oxide levels in cystic fibrosis patients are related to a polymorphism in the neuronal nitric oxide synthase gene. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2172–2176. DOI:10.1164/ajrccm.162.6.2003106
32. Gallati S. Disease-modifying genes and monogenic disorders: experience in cystic fibrosis. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 133–146. DOI: 10.2147/TACG.S18675
33. Тимковская Е.Е., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю. Анализ полиморфизма генов TNFA, LTA, eNOS, GTTM1 у больных муковисцидозом. VIII Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых». Сборник статей

- и тезисов. Ярославль, 2007; 151–152. [Timkovskaya E.E., Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu. Analysis of the gene polymorphism of TNFA, LTA, Enos, GTTM1 in patients with cystic fibrosis. VIII National Congress “Cystic fibrosis in children and adults.” Collection of articles and abstracts. Yaroslavl, 2007; 151–152. (in Russ)].
34. Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Шаронова Е.И., Каширская Н.Ю., Тереховская И.Г. и др. Полиморфизм гена маннозсвязывающего лектина 2 у больных муковисцидозом, гомозиготных по мутациям F508 del. Медицинская генетика 2007; 6: 27–32. [Petrova N.V., Timkovskaya E.E., Sharonova E.I., Kashirskaya N.Yu., Terekhovskaya I.G. et al. Polymorphism of the gene for mannose-binding lectin 2 in patients with cystic fibrosis homozygous for mutations F508 del. Meditsinskaya genetika (Medical Genetics) 2007; 6: 27–32. (in Russ)]
35. Goh B.J., Tan B.T., Hon W.M. Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2006; 12(4): 588–594.
36. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. Am J Med Genet 2002; 111(1): 88–95. DOI:10.1186/1471-2350-5-8
37. Owen C.A., Campbell E.J. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. J Leukoc Biol 1999; 65(2): 137–150.
38. Jabłońska-Trypuć A., Matejczyk M., Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. Enzyme Inhib Med Chem 2016; 31(1): 177–183. DOI: 10.3109/14756366.2016.1161620
39. Duszyk M., Shu Y., Sawicki G., Radomski A., Man S.F., Radomski M.W. Inhibition of matrix metalloproteinase MMP-2 activates chloride current in human airway epithelial cells. Can J Physiol Pharmacol 1999; 77(7): 529–535.
40. Delacourt C., Le Bourgeois M., D’Ortho M.P., Doit C., Scheinmann P., Navarro J. et al. Imbalance between 95 kDa type IV collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases in sputum of patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(2): 765–774.
41. Roderfeld M., Rath T., Schulz R., Seeger W., Tschuschner A., Graf J. et al. Serum matrix metalloproteinases in adult CF patients: relation to pulmonary exacerbation. J Cyst Fibros 2009; 8(5): 338–347. DOI:10.1016/j.jcf.2009.06.001
42. Devereux G., Steele S., Jagelman T., Fielding S., Muirhead R., Brady J. et al. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13(5): 557–563. DOI:10.1016/j.jcf.2014.01.010
43. Craig V.J., Polverino F., Lauchó-Contreras M.E., Shi Y., Liu Y., Osorio J.C. et al. Mononuclear phagocytes and airway epithelial cells: novel sources of matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. PLoS One 2014; 9(5): e97485. DOI:10.1371/journal.pone.0097485
44. Owen C.A., Hu Z., Lopez-Otin C., Shapiro S.D. Membrane-bound matrix metalloproteinase-8 on activated polymorphonuclear cells is a potent, tissue inhibitor of metalloproteinase-resistant collagenase and serpinase. J Immunol 2004; 172(12): 7791–7803.
45. Owen C.A., Hu Z., Barrick B., Shapiro S.D. Inducible expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-resistant matrix metalloproteinase-9 on the cell surface of neutrophils. Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 29(3): 283–294. DOI:10.1165/rcmb.2003-0034OC
46. Nakamura M., Miyamoto S., Maeda H., Ishii G., Hasebe T., Chiba T. et al. Matrix metalloproteinase-7 degrades all insulin-like growth factor binding proteins and facilitates insulin-like growth factor bioavailability. Biochem Biophys Res Commun 2005; 333(3): 1011–1016. DOI:10.1016/j.bbrc.2005.06.010
47. Houghton A.M., Hartzell W.O., Robbins C.S., Gomis-Ruth F.X., Shapiro S.D. Macrophage elastase kills bacteria within murine macrophages. Nature 2009; 460(7255): 637–641. DOI:10.1038/nature08181.
48. Demeestere D., Dejonckheere E., Steeland S., Hulpiau P., Hausteraete J., Devoogdt N. et al. Development and validation of a small single-domain antibody that effectively inhibits matrix metalloproteinase 8. Mol Ther 2016; 24(5): 890–902. DOI:10.1038/mt.2016.2
49. Craig V.J., Zhang L., Hagood J.S., Owen C.A. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2015; 53(5): 585–600. DOI:10.1165/rcmb.2015-0020TR
50. Yamashita C.M., Dolgonos L., Zemans R.L., Young S.K., Robertson J., Briones N. et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. Am J Pathol 2011; 179(4): 1733–1745. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.06.041
51. Cabrera S., Selman M., Lozano-Bolaños A., Konishi K., Richards T.J. et al. Gene expression profiles reveal molecular mechanisms involved in the progression and resolution of bleomycin-induced lung fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013; 304: L593–601. DOI: 10.1152/ajplung.00320.2012
52. Johansson N., Ahonen M., Kahari V.M. Matrix metalloproteinases in tumor invasion. Cell Mol Life Sci 2000; 57(1): 5–15. DOI:10.1007/s000180050495
53. Constantin A., Lauwers-Cancès V., Navaux F. Stromelysin 1 (matrix metalloproteinase 3) and HLA-DRB1 gene polymorphisms – association with severity and progression of rheumatoid arthritis in a prospective study. Arthritis Rheum 2002; 46(7): 1754–1762. DOI: 10.1002/art.10336
54. Scherer S., de Souza T.B., de Paoli J. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol 2010; 30: 369–373. DOI: https://doi.org/10.1007/s00296-009-0974-8
55. Su L., Zhou W., Asomaning K. Genotypes and haplotypes of matrix metalloproteinase 1, 3 and 12 genes and the risk of lung cancer. Carcinogenesis 2006; 27(5): 1024–1029. DOI: https://doi.org/10.1093/carcin/bgi283
56. Han Y.P., Zhou L., Wang J., Xiong S., Garner W.L., French S.W. et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen. J Biol Chem 2004; 279(6): 4820–4828. DOI:10.1074/jbc.M310999200
57. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М., Хомеина А.А., Говорова С.Е. Клинические фенотипы респираторного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Российская пульмонология 2013; 6: 21–26. [Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M., Khomenya A.A., Govorova S.E. Clinical phenotypes of respiratory syndrome in patients with connective tissue dysplasia. Rossijskaya pul'monologiya (Russian Pulmonology) 2013; 6: 21–26. (in Russ)]
58. Вершинина М.В., Гринберг Л.М., Нечаева Г.И., Говорова С.Е., Гершевич В.М. и др. Спонтанные фемоторакс и дисплазия соединительной ткани: характеристики фенотипа. Российская пульмонология 2011; 6: 43–47. [Vershinina M.V., Grinberg L.M., Nechaeva G.I., Govorova S.E., Gershevich V.M. et al. Spontaneous pneumothorax and dysplasia of the connecting tissue: phenotype characteristics. Rossijskaya pul'monologiya (Russian Pulmonology) 2011; 6: 43–47. (in Russ)]
59. Нечаева Г. И., Викторова И. А., Друк И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями. Врач 2006; 1: 19–23. [Nechaeva G.I., Viktorova I.A., Druk I. Connective tissue dysplasia: prevalence, phenotypic signs, associations with other diseases. Doctor 2006; 1: 19–23. (in Russ)]
60. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб: Элби-СПб 2009; 451–455. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective

tissue dysplasia. A guide for doctors. Saint Petersburg: Elbi-SPb 2009; 451–455. (in Russ)]

61. Kolekar S., Sandaram P. Bullous lungs: diverse aetiology. Postgrad Med J 2002; 78(925): 689–692. DOI: 10.1136/pmj.78.925.689
62. Wood J.R., Bellamy D., Child A.H., Citron K.M. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. Thorax 1984; 39: 780–784.
63. Cohen M., Sahn S.A. Bronchiectasis in systemic diseases. Chest 1999; 116(4): 1063–1074.
64. Горяинова А.В., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю., Донников А.Е., Абрамов Д.Д., Зобкова Г.Ю. Роль недифферен-

цированной дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей. Материалы XXV Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2018; 245–249. [Goryainova A.V., Kashirskaya N.Yu., Semykin S.Yu., Donnikov A.E., Abramov D.D., Zobkova G.Yu. The role of non-differentiated connective tissue dysplasia during cystic fibrosis in children. Materials of the XXV Congress of Children's Gastroenterologists of Russia and CIS countries "Actual problems of abdominal pathology in children". Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2018; 245–249. (in Russ)]

Поступила 21.05.18

Received on 2018.05.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Бронхоэктатическая болезнь у детей

А.А. Степанов, А.Р. Бадалян, А.О. Мельникова

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

Bronchoectatic Disease in Children

A.A. Stepanov, A.R. Badalyan, A.O. Melnikova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Бронхоэктаз характеризуется хроническим и аномальным расширением дыхательных путей и вызван нарушениями клиренса различных микроорганизмов и рецидивирующей инфекцией. В 26–53% случаев бронхоэктазы имеют неизвестную причину, а значит, вопросы этиологии и патогенеза бронхоэктазов являются весьма актуальными для изучения. В настоящем обзоре обобщены современные представления об эпидемиологии, патофизиологии, клинических особенностях и ведении детей с бронхоэктатической болезнью. В последнее время появляются новые данные, позволяющие улучшить наше понимание этого гетерогенного заболевания, например роль взаимодействия иммунной системы и микробиоты в патогенезе бронхоэктатической болезни.

Ключевые слова: дети, бронхоэктатическая болезнь, бронхоэктаз.

Для цитирования: Степанов А.А., Бадалян А.Р., Мельникова А.О. Бронхоэктатическая болезнь у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 29–35. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–29–35

Bronchiectasis is characterized by a chronic and abnormal expansion of the respiratory tract; it is caused by impaired clearance of various microorganisms and recurrent infection. The cause of 26%–53% cases of bronchiectasis is unknown, which means that their etiology and pathogenesis are to be studied. This review summarizes current knowledge of epidemiology, pathophysiology, clinical features and management of children with bronchoectatic disease. Recent data allow us to improve our understanding of this heterogeneous disease, for example, the role of the interaction of the immune system and microbiota in the pathogenesis of bronchoectatic disease.

Key words: children, bronchoectatic disease, bronchiectasis.

For citation: Stepanov A.A., Badalyan A.R., Melnikova A.O. Bronchoectatic Disease in Children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 29–35 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–29–35

Бронхоэктатическая болезнь — приобретенное хроническое заболевание бронхолегочной системы, характеризующееся гнойно-воспалительным процессом в расширенных деформированных бронхах с инфильтративными и склеротическими изменениями в перибронхиальном пространстве [1]. Можно предположить, что хроническое воспаление дыхательных путей является основной причиной бронхоэктаза, наблюдаемого при рецидивирующих легочных инфекциях. Но в настоящее время считается, что бронхоэктатическая болезнь является мультиэтиологической патологией, в патогенез которой вовлечено сложное взаимодействие между организмом, респираторными патогенами и факторами окружающей среды. Такое взаимодействие приводит к порочному циклу повторяющихся инфекций, воспалению дыхательных путей и ремоделированию тканей, способствует нарушению клиренса, разрушению струк-

турных элементов бронхиальной стенки, формирует дилатацию и обструкцию мелких бронхов.

Эпидемиология

Истинное время развития бронхоэктазов у детей трудно установить в связи с задержкой верификации диагноза. Достоверных сведений о распространенности бронхоэктатической болезни в настоящее время также нет. Но исследования указывают на разброс данных о заболеваемости в зависимости от географических регионов. Заболеваемость у детей в возрасте 0–14 лет, проживающих в развитых странах, считается низкой и колеблется, например, от 0,5 на 100 000 детей в Финляндии до 3,7 на 100 000 детей в Новой Зеландии. Однако среди детей-аборигенов из Центральной Австралии показатели заболеваемости достигают 200 на 100 000 детей [2]. В Индии в связи с неудовлетворительным уровнем оказания медицинской помощи у детей до 4 лет после перенесенной пневмонии бронхоэктазы диагностируются в 212–2646 случаях на 1 млн детей в год [3].

В РФ исследований по изучению распространенности бронхоэктазов у детей не проводилось. Имеются статистические сведения о распространенности нозологических форм, соответствующих по МКБ-10 кодам J44 (другая хроническая обструктивная легочная болезнь) и J47 (бронхоэктатическая болезнь),

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Степанов Андрей Алексеевич — д.м.н., проф. кафедры педиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Бадалян Анна Размиковна — асс. кафедры педиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Мельникова Александра Олеговна — асс. кафедры педиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

у детей от 0 до 14 лет: 98,3 на 100 000 в 2010 г. и 89,3 на 100 000 детского населения в 2011 г. [4].

Таким образом, бронхоэктатическая болезнь остается важной проблемой, касающейся социально небеспеченных групп населения, особенно детей, проживающих в развивающихся странах, где имеют место перенаселенность, плохая гигиена и ограниченная доступность медицинского обслуживания [5].

Этиология

Бронхоэктатическая болезнь — полиэтиологическое заболевание, ассоциированное с другими нарушениями. Согласно данным литературы, чаще встречаются следующие причины развития бронхоэктазов: предшествующая пневмония (19%), первичный иммунодефицит (17%), рецидивирующая аспирация, в том числе ингаляция инородного тела (10%) и первичная цилиарная дискинезия (7%). При этом более 30% случаев остаются идиопатическими [3, 6].

Врожденные причины бронхоэктазов

Пороки развития:

- аномалии дыхательных путей;
- ларинготрахеобронхомаляция;
- трахеозофагеальная фистула;
- гортанная расщелина;
- врожденные аномалии хряща;
- легочная секвестрация.

Нарушения бронхолегочного клиренса:

- первичная цилиарная дискинезия;
- муковисцидоз;
- дефицит альфа-1-антитрипсина.

Первичный иммунодефицит:

- гипо- и агаммаглобулинемия;
- общая вариабельная иммунная недостаточность;
- дефекты фагоцитов: хроническая гранулематозная болезнь;
- синдром гипериммуноглобулинемии Е;
- атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи—Бар).

Приобретенные причины бронхоэктазов

Постинфекционные осложнения:

- тяжелая пневмония;
- корь;
- коклюш;
- туберкулез.

Экологические причины:

- ингаляция токсинов.

Обструкция дыхательных путей:

- аспирация инородного тела;
- интра- и экстракомпрессия бронха лимфатическим узлом, опухолевыми массами, кистой, сосудистым кольцом.

Аллергия и воспаление:

- аллергический бронхолегочный аспергиллез;
- ревматические и аутоиммунные нарушения.

В РФ было проведено небольшое исследование, которое показало, что только у 18,0% больных детей 7–14 лет бронхоэктазы имели врожденный характер [7]. Формирование легкой формы бронхолегочной дисплазии отмечено у 62,7% недоношенных детей, примерно у 30% детей сохранялись признаки респираторной патологии после года жизни. По мнению ряда авторов, после трехлетнего возраста диагноз бронхолегочной дисплазии считается неправомерным и можно говорить лишь об исходах данного заболевания, одним из которых являются бронхоэктазы [8, 9].

Кроме того, А. Ногани и соавт. установили наличие связи бронхоэктазов с определенными генными вариантами, а также повышенную распространенность данного заболевания у некоторых этнических групп, что указывает на влияние генетических факторов. Однако на данный момент не имеется крупных исследований, посвященных изучению связи вариаций генома и бронхоэктазов [10, 11].

Особой группой являются пациенты с первичным иммунодефицитом. Они имеют значительно повышенный риск развития бронхоэктазов. Как показано в исследовании [12], у 37,5% больных с бронхоэктатической болезнью диагностированы дефекты в антителоопосредованном иммунном ответе.

По данным R. Yazdani и соавт., в 26%–53% случаев бронхоэктазы имеют неизвестную причину [12]. Выявление этиологии бронхоэктазии значительно влияет на ведение пациентов и прогноз заболевания. Например, проведение заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с первичным иммунодефицитом может предотвратить прогрессирование необратимого повреждения легких.

Патогенез

На данный момент наши знания о механизмах, ответственных за инициирование процесса, приводящего к бронхоэктазам, все еще остаются незначительными. Известно, что инфекция обуславливает инфильтрацию слизистой оболочки нейтрофилами и Т-лимфоцитами, что в свою очередь приводит к увеличению концентрации воспалительных элементов, таких как нейтрофильная эластаза, интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли- α . Сложное взаимодействие между этими медиаторами ведет к постоянной дилатации и утолщению стенок дыхательных путей, т.е. к бронхоэктазам [3]. Сужение просвета бронха способствует увеличению бактериальной колонизации и инфицированию, создавая «порочный круг» инфекции и дисрегуляции процессов воспаления респираторного тракта. Это приводит к прогрессирующему разрушению бронхиальной стенки в результате легочной дилатации и обструкции [2, 13] (см. рисунок).

Более того, высокая бактериальная нагрузка в дыхательных путях вызывает снижение концентрации секреторного ингибитора лейкопротеазы,

что может обусловить неконтролируемое эластаза-зависимое повреждение дыхательных путей [14]. Повышение концентрации эластазы приводит к гиперсекреции слизи, ослаблению цилиарной функции, разрушению иммуноглобулинов, снижению фагоцитарной активности, а также способствует повреждению эпителия. Важно отметить, что, согласно данным литературы, снижение мукоцилиарного клиренса происходит в результате местного повреждения, характерного лишь для пораженной области и не ассоциированного с изначально недостаточной защитой респираторного тракта [2]. При этом исследования бронхиального секрета у детей и взрослых с бронхоэктазами выявили наличие патогенов вирусной и бактериальной природы и увеличение уровня воспалительных медиаторов в нижних дыхательных путях, что свидетельствует о неэффективности механизмов клиренса в патогенезе бронхоэктазов [15–19].

Исследование биоптатов слизистой бронха показало инфильтрацию нейтрофилами и мононуклеарными клетками с увеличением экспрессии IL-8, гипертрофию слизистых желез и повышение сократимости гладкомышечной мускулатуры [20].

Несмотря на то что исторически сложилась модель нейтрофильного воспаления дыхательных путей, была также описана роль эозинофилов в патогенезе бронхоэктазии. V. Goyal и соавт. выявили увеличение числа активированных эозинофилов в биоптатах бронхов и мокроте взрослых пациентов с бронхоэктазами [2]. Аналогично повышенный уровень эозинофилов был зарегистрирован в бронхоальвеолярном лаваже у 34% детей с диагнозом «бронхоэктатическая болезнь» [21]. Поскольку эозинофилы способствуют привлечению нейтрофилов, гиперплазии бокаловидных клеток и повреждению клеток эпителия, то повышение их количества в дыхательных путях при бронхоэктазах может способствовать более тяжелому течению заболевания [22, 23].

Маннозосвязывающий лектин (MBL) и феколин — комплемент-активирующие протеины, которые также могут играть патогенетическую роль в развитии бронхоэктазов. Они являются факторами хемотаксиса, привлекая нейтрофилы в очаг инфекции, способствуют высвобождению потенциально разрушающих ткани азурофильных гранул нейтрофилов — миелопероксидазы, дефензинов, нейтрофильной эластазы, протеиназы-3 и катепсина G [24].

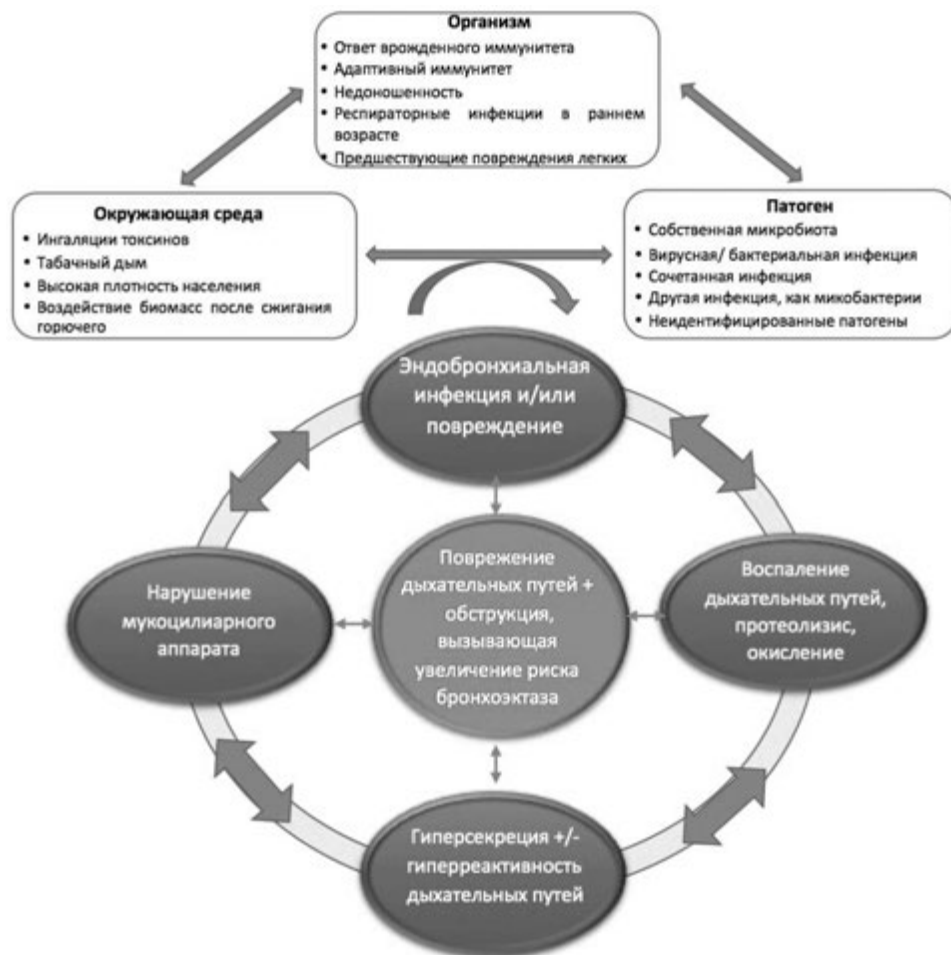


Рисунок. Патогенез бронхоэктатической болезни. (Составлено авторами)
Figure. Pathogenesis of bronchoectatic disease. (Compiled by the authors)

Примечательно, что регуляция иммунного ответа может приводить к формированию бронхоэктазов. Протеолиз медиаторов, провоспалительных молекул и повышенная секреция слизи повреждают структуры легочной ткани и способствуют задержке элиминации патогена [25].

Роль бактерий в патогенезе бронхоэктазов

В последние годы активно изучается роль микробиоты в патогенезе бронхоэктатической болезни. Известно, что нейтрофильное воспаление дыхательных путей, даже при стабильном состоянии пациента с бронхоэктазами, усиливается при воздействии патогенов [16]. По данным G.B. Rogers и соавт., увеличение бактериальной нагрузки положительно коррелирует с объемом форсированного выдоха за 1 с (FEV1), количеством нейтрофилов и усилением кашля [26]. Напротив, в другом исследовании не сообщалось о корреляции между клиническими признаками и изменениями микробиоты [27].

Согласно последним исследованиям, *H. influenza* оказалась самым распространенным бактериальным патогеном, определенным в бронхоальвеолярном лаваже как у взрослых пациентов с бронхоэктазами (32%), так и у детей (47%) [15, 17, 28]. Стоит отметить, что *H. influenza* не только является наиболее распространенным бактериальным патогеном, выделенным у детей с бронхоэктазами, но также, подавляет выработку интерферона IFN- γ в респираторном тракте этих пациентов. Показано, что при стимуляции мононуклеарные клетки периферической крови детей с бронхоэктазами продуцировали значительно меньшее количество IFN- γ в ответ на *H. influenza* относительно контрольной группы [29, 30]. Кроме того, нарушение продукции IFN- γ коррелировало с повышением уровня маркеров воспаления дыхательных путей [31]. Тем не менее роль недостаточности системного адаптивного иммунитета в ответ на *H. influenza* в патогенезе бронхоэктазов неизвестна и нуждается в клинических исследованиях.

Роль вирусов в патогенезе бронхоэктазов

Вирусные заболевания, такие как корь, исторически ассоциированы с патогенезом бронхоэктазов. Но в настоящее время активно изучается роль респираторных вирусов. Ретроспективное обследование 193 канадских детей с аденовирусной инфекцией установило наличие бронхоэктазов у 8 из 10 пациентов, которым проводилась компьютерная томография (КТ) грудной клетки по клиническим показаниям. Стало известно, что аденовирус из группы HAdV-C был основным респираторным вирусом, преобладавшим над другими видами аденовирусной инфекции в нижних дыхательных путях детей с затяжными бактериальными бронхитами и бронхоэктазами [2]. Также было высказано предположение, что дети с бронхоэктатической болезнью имеют ослабленную противовирусную защиту вследствие высокой рино-

вирусной нагрузки, обнаруженной в бронхоальвеолярной жидкости, по сравнению с детьми с астмой и контрольной группой [32].

Почему респираторные вирусные инфекции приводят к бронхоэктазии, неизвестно. Но мы можем предположить, что состояние после перенесенной инфекции, вызванной аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом гриппа, характеризуется ослабленным иммунным ответом, в том числе нарушением сигнального пути Толл-подобных рецепторов, снижением функции макрофагов и нейтрофилов. Некоторые вирусы могут инициировать повреждение эпителия и присоединение бактериальной флоры, что приведет к образованию бронхоэктазов. Вероятно, что и другие факторы, способствующие обострению, усложняют течение заболевания [2].

Классификация

Бронхоэктазы разделяют на цилиндрические, мешотчатые и смешанные. Кроме того, описаны веретенообразные, кистовидные и варикозные бронхоэктазы. В связи с тем, что у одного пациента могут встречаться различные варианты бронхоэктазов, наибольшее значение имеют локализация и распространенность изменений в пределах конкретных бронхолегочных сегментов.

Цилиндрические бронхоэктазы, как правило, возникают при склерозе бронхиальных стенок. При этом равномерно расширяется просвет бронха на достаточно большом протяжении. Часто это происходит на фоне других заболеваний легких — вторичные бронхоэктазы. Цилиндрическая форма бронхоэктазов не способствует скоплению большого объема гноя, поэтому общее состояние пациента, как правило, не слишком тяжелое, и иногда такие бронхоэктазы могут регрессировать при устранении причины, их вызвавшей (инфекция, ателектаз, аспирация инородным телом) [4].

Мешотчатые бронхоэктазы — одиночные шарообразные или овальные расширения с одной стороны бронха. Довольно часто такая форма бронхоэктазов встречается при врожденных дефектах развития бронхолегочной ткани. Мешки представляют собой слепые выпячивания стенки, которые могут достигать больших размеров. Характерно скапливание большого объема мокроты и гноя. Течение болезни обычно тяжелое [33–36].

Клинические проявления и диагностика

Клинические проявления бронхоэктазов многообразны и непосредственно зависят от объема поражения легочной ткани, распространенности и выраженности воспаления в непораженных участках органа. У детей течение болезни имеет особые клинические симптомы, которые определяются формой бронхоэктазии. Общие проявления: кашель (96%),

одышка (81%), отхаркивание (66%), лихорадка (62%), хрипы (52%), повторная пневмония (46%), кровохарканье (16%) и задержка развития (70%) [3].

Бронхоэктатическая болезнь должна быть исключена у детей с любым из следующих клинических симптомов [14]:

- постоянный влажный кашель, который длится более 8 нед и сохраняется между эпизодами простуды;
- астма, не отвечающая на соответствующее лечение;
- упорное течение или рецидивы симптомов пневмонии;
- коклюшеподобный кашель, не разрешающийся даже через 6 мес;
- постоянные крепитации в груди без явной причины;
- повторяющиеся нарушения дыхания, ассоциированные с респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей;
- кровохарканье без видимой причины.

При подозрении на бронхоэктазы главным диагностическим инструментом остаются лучевые методы исследования. Рентгенография грудной клетки не обладает специфичностью. Изменения на рентгенограмме включают известные бронховаскулярные маркеры: расширенный бронх, потеря объема легких и перибронхиальное утолщение. В большинстве случаев обзорная рентгенография позволяет лишь заподозрить бронхоэктазию [37].

В настоящее время диагноз подтверждается с помощью КТ высокого разрешения [38]. Находками на КТ высокого разрешения при бронхоэктазах являются расширение просвета дыхательных путей больше, чем диаметр вблизи лежащего сосуда; отсутствие сужения на периферии; утолщение бронхиальной стенки; цилиндрические, варикозные и/или мешотчатые изменения при локальном или диффузном поражении легких.

Известно, что у пациентов с первичным иммунодефицитом (а именно с дефектами репарации ДНК) и у некоторых пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью наблюдается повышенная чувствительность к излучению. Безрадиационной альтернативой КТ или рентгенографии грудной клетки может быть магнитно-резонансная томография [39].

Помимо обнаружения бронхоэктазов, целесообразно определение этиологического фактора заболевания.

Бронхоскопия выявляет, что в 3–15% случаев основная причина бронхоэктазов — пороки развития дыхательных путей. Волоконно-оптическая бронхоскопия помогает выявить аномалии дыхательных путей и получить образцы стенки бронха [40].

Лечение

Основными целями терапии при бронхоэктазах являются улучшение состояния пациента и предотвращение/замедление прогрессирования болезни. В настоящее время нет единого мнения о ведении пациентов с бронхоэктазами. Исходя из клинических рекомендаций целесообразно проводить лечение согласно установленной этиологии заболевания. Консервативное лечение состоит из антибактериальной и муколитической терапии с целью улучшения отхождения мокроты. Также рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении ингаляционных бронхоспазмолитических препаратов (β_2 -агонистов) при положительной пробе во время исследования функции внешнего дыхания и в случае клинической эффективности [4].

Когда исчерпаны возможности консервативной терапии, методом выбора является хирургическое удаление патологического участка легкого. Показаниями для оперативного вмешательства служат локализованные, неосложненные, цилиндрические, мешотчатые и смешанные бронхоэктазии, являющиеся источником частых обострений инфекций нижних дыхательных путей и существенно ухудшающие качество жизни пациента. При опасных кровотечениях (более 200 мл/сут) или кровохаркании (неконтролируемом консервативной терапией) из локальной зоны поражения также осуществляют хирургическое вмешательство. Альтернативой резекции в последнем случае является эмболизация бронхиальной артерии [4, 37].

Заключение

Важно отметить, что остаются существенные пробелы в понимании основных механизмов заболевания, которые инициируют и поддерживают патофизиологические изменения, приводящие к бронхоэктатической болезни. Не до конца изучена роль факторов иммунной системы и влияния на нее микробиоты.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitskiy Yu.L., Artyamonov P.G., Asherova I.K. и др. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Практическая медицина 2010; 6(45): 93–97. [Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitskiy Yu.L. Working classification of the main clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. Prakticheskaya meditsina (Practical medicine) 2010; 6(45): 93–97. (in Russ)]
2. Goyal V., Grimwood K., Marchant J., Masters I.B., Chang A.B. Pediatric bronchiectasis: No longer an orphan disease. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(5): 450–469. DOI: 10.1002/ppul.23380
3. Gupta A.K., Lodha R., Kabra S.K. Non Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Indian J Pediatr* 2015; 82(10): 938–44. DOI: 10.1007/s12098-015-1866-4
4. Клинические рекомендации. Бронхоэктазы у детей. Союз педиатров России 2016. [Clinical guidelines. Bronchiect-

- tasis in children. The Union of Pediatricians of Russia 2016. (in Russ)] <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Bronhoehtazy-u-detej.pdf>
5. Karadag B., Karakoc F., Ersu R., Kut A., Bakac S., Dagli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005; 72: 233–238.
 6. Zaid A.A., Elnazir B., Grealley P. A decade of non-cystic fibrosis bronchiectasis 1996–2006. *Ir Med J* 2010; 103: 77–79.
 7. Скобелев В.А., Иллек Я.Ю., Разин М.П., Мищенко И.Ю. Нарушения местного иммунитета при бронхоэктатической болезни у детей. Фундаментальные исследования 2005; 6: 106–107. [Skobelev V.A., Illek Ja.Yu., Razin M.P., Mishchenko I.Yu. Disorders of local immunity in bronchiectasis in children. *Fundamental'nye issledovaniya* (Fundamental research) 2005; 6: 106–107. (in Russ)]
 8. Коротаева Н.В., Настаушева Т.Л., Ипполитова Л.И., Логвинова И.И., Гурович О.В., Початков В.А. и др. К вопросу функциональных последствий новой формы бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей Воронежской области. Научно-практический журнал 2017; 20: 3. [Korotaeva N.V., Nastaushcheva T.L., Ippolitova L.I., Logvinova I.I., Gurovich O.V., Pochatkov V.A. et al. On the question of the functional consequences of a new form of bronchopulmonary dysplasia in very pre-term infants of the Voronezh Region. *Nauchno-prakticheskii zhurnal* (Scientific and practical journal) 2017; 20: 3. (in Russ)]
 9. Сиротина-Карпова М.С. Бронхолегочная дисплазия как причина формирования хронической патологии органов дыхания у детей. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2017; 63: 108–114. [Sirotnina-Karpova M.S. Bronchopulmonary dysplasia as a cause of chronic respiratory disease in children *Bulletin of physiology and pathology of respiration* 2017; 63: 108–114. (in Russ)]
 10. Horani A., Brody S.L., Ferkol T.W. Picking up speed: advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Res* 2014; 75: 158–164. DOI: 10.1038/pr.2013.200
 11. Gould C.M., Freeman A.F., Olivier K.N. Genetic causes of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012; 33: 249–263. DOI:10.1016/j.ccm
 12. Yazdani R., Abolhassani H., Asgardoost M., Shaghghi M., Modaresi M., Azizi G. et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27(4): 213–224. DOI: 10.18176/jiaci.0166
 13. Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 147: 6–15.
 14. Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L., Bayley D.L., Stockley R.A. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000; 109: 288–295.
 15. Kapur N., Grimwood K., Masters I.B., Morris P.S., Chang A.B. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 300–307.
 16. Angrill J., Agusti C., de Celis R., Rano A., Gonzalez J., Sole T. et al. Bacterial colonization in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57: 15–19.
 17. Grimwood K. Airway microbiology and host defenses in paediatric non-CF bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 111–118; DOI: 10.1016/j.prrv.2010.10.009
 18. Zheng L., Lam W.K., Tipoe G.L., Shum I.H., Yan C., Leung R. et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-8 and -9 in bronchiectatic airways in vivo. *Eur Respir J* 2002; 20: 170–176.
 19. Bergin D.A., Hurley K., Mehta A., Cox S., Ryan D., O'Neill S.J. et al. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Inflamm Res* 2013; 6: 1–11. DOI: 10.2147/JIR.S40081
 20. Regamey N., Ochs M., Hilliard T.N., Muhlfeld C., Cornish N., Fleming L. et al. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis, and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 837–843. DOI: 10.1164/rccm.2007.07-977OC
 21. Pizzutto S.J., Grimwood K., Bauert P., Schutz K.L., Yerkovich S.T., Upham J.W. et al. Bronchoscopy contributes to the clinical management of indigenous children newly diagnosed with bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 67–73. DOI: 10.1002/ppul.22544
 22. Fuschillo S., De Felice A., Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 31: 396–406. DOI: 10.1183/09031936.00069007
 23. Felton J.M., Lucas C.D., Rossi A.G., Dransfield I. Eosinophils in the lung—modulating apoptosis and efferocytosis in airway inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: 302. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00302
 24. Whitters D., Stockley R. Immunity and bacterial colonization in bronchiectasis. *Thorax* 2012; 67: 1006–1013. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200206
 25. Daheshia M., Prahl J.D., Carmichael J.J., Parrish J.S., Seda G. The immune response and its therapeutic modulation in bronchiectasis. *Pulm Med* 2012; 2012: 7. DOI: 10.1155/2012/280528
 26. Rogers G.B., Van der Gast C.J., Cuthbertson L., Thomson S.K., Bruce K.D., Martin M.L. et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax* 2013; 68: 731–737. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203105
 27. Tunney M.M., Einarsson G.G., Wei L., Drain M., Klem E.R., Cardwell C. et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1118–1126. DOI: 10.1164/rccm.201210-1937OC
 28. Hare K.M., Grimwood K., Leach A.J., Smith-Vaughan H., Torzillo P.J., Morris P.S. et al. Respiratory bacterial pathogens in the nasopharynx and lower airways of Australian indigenous children with bronchiectasis. *J Pediatr* 2010; 157: 1001–1005.
 29. Wurzel D.F., Marchant J.M., Clark J.E., Masters I.B., Yerkovich S.T., Upham J.W. et al. Wet cough in children: infective and inflammatory characteristics in broncho-alveolar lavage fluid. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 561–568. doi: 10.1002/ppul.22792
 30. Pizzutto S.J., Yerkovich S.T., Upham J.W., Hales B.J., Thomas W.R., Chang A.B. Children with chronic suppurative lung disease have a reduced capacity to synthesize interferon-gamma in vitro in response to non-typeable *Haemophilus influenzae*. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e104236. DOI: 10.1371/journal.pone.0104236
 31. Pizzutto S.J., Upham J.W., Yerkovich S.T., Chang A.B. High pulmonary levels of IL-6 and IL-1b in children with chronic suppurative lung disease are associated with low systemic IFN-γ production in response to non-typeable *haemophilus influenzae*. *PLoS ONE* 2015; 10(6): e0129517. DOI:10.1371/journal.pone.0129517
 32. Kieninger E., Singer F., Tapparel C., Alves M.P., Latzin P., Tan H.L. et al. High rhinovirus burden in lower airways of children with cystic fibrosis. *Chest* 2013; 143: 782–790; DOI: 10.1378/chest.12-0954
 33. Floto R.A., Haworth C.S. (eds). *Bronchiectasis*. European Respiratory Society Monograph 2011; 261.
 34. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. *Thorax* 2010; 65(7): 577. DOI: 10.1136/thx.2010.142778
 35. Chang A.B., Masel J.P., Boyce N.C. Non-CF bronchiectasis: clinical and HRCT evaluation. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 477–483. DOI:10.1002/ppul.10289
 36. Remy-Jardin M., Amara A., Campistron P., Mastora I., Delanoy V., Duhamel A., Remy J. Diagnosis of bronchiectasis with

multislice spiral CT: accuracy of 3-mm-thick structured sections. *Eur Radiol* 2003; 13(5): 1165–1171. Doi:10.1007/s00330-003-1821-z

37. Разумовский А.Ю., Шарипов А.М., Алхасов А.М., Мутупов З.Б., Батаев С.М. Хирургическое лечение детей с бронхоэктатической болезнью. *Рос вестн реаниматол* 2015; 1: 61–68. [Razumovsky A.Yu., Sharipov A.M., Alkhasov A.M., Mitupov Z.B., Bataev S.M. Surgical treatment of children with bronchiectasis. *Ros vestn reanimatol* 2015; 1: 61–68. (in Russ)]
38. Chang A.B. Bronchiectasis: so much yet to learn and to do. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 89. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.01.001
39. Serra G., Milioto C., Mitrevski M., Granata G., Martini H., Pesce A.M. et al. Lung MRI as a possible alternative to CT scan

for patients with primary immunodeficiencies and increased radiosensitivity. *Chest* 2011; 140: 1581–1589. DOI: 10.1378/chest.10-3147

40. Kabra S.K., Lodha R., Ramesh P., Sarthi M. Fiberoptic bronchoscopy in children: an audit from a tertiary care center. *Indian Pediatr* 2008; 45: 917–919.
41. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М: «ПедиатрЪ» 2012; 30. [Tatochenko V.K. Respiratory diseases. Practical guide. Moscow: «Pediater» 2012; 30. (in Russ)]
42. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. «МЕДПРАКТИКА-М» 2015; 240. [Rozinova N. N. Mizernitskiy Yu. L. Orphan diseases of lungs in children. «MEDPRAKTIKA-M» 2015; 240. (in Russ)]

Поступила 18.05.2018

Received on 2018.05.18

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек

Н.Д. Савенкова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

Pediatric Classification and Epidemiology of Acute Renal Injury

N.D. Savenkova

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

Представлены классификации и эпидемиология острого повреждения почек у новорожденных и детей. По данным международных многоцентровых эпидемиологических исследований, развитие острого почечного повреждения у новорожденных является основным и независимым фактором риска смертности. В педиатрической нефрологии обсуждена проблема эволюции эпидемиологии острого повреждения почек от первичного заболевания почек к вторичному вследствие другого системного заболевания или его лечения у детей.

Ключевые слова: дети, острое повреждение почек, классификация, эпидемиология, этиология, прогноз.

Для цитирования: Савенкова Н.Д. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 36–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-36-42

The article presents classification and epidemiology of acute renal injury in newborns and children. According to the international multicentre epidemiological studies, the development of acute renal injury is the main and independent risk factor of newborn mortality. Pediatric nephrology has discussed the evolution of the epidemiology of acute renal injury from primary kidney disease to the secondary one due to another systemic disease or its treatment in children.

Key words: children, acute renal damage, classification, epidemiology, etiology, forecast.

For citation: Savenkova N.D. Pediatric Classification and Epidemiology of Acute Renal Injury. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 36–42 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-36-42

Актуальность проблемы острого повреждения почек у детей обусловлена многообразием причин развития, возрастными особенностями течения и исхода с высоким риском прогрессирования в хроническую болезнь почек. Острое повреждение почек является общей клинической проблемой неонатологии, педиатрической реаниматологии, кардиохирургии, онкогематологии, трансплантологии и требует проведения многоцентровых эпидемиологических исследований.

Терминология

В современную педиатрическую нефрологию введено новое, более широкое понятие «острое повреждение почек», заменившее прежнее «острая почечная недостаточность». Стоящая перед нефрологией проблема нового определения и классификации острой почечной дисфункции [1] была решена достижением консенсуса единого определения и разработкой классификации. В отечественной и зарубежной педиатрической нефрологической литературе используются термины «острое повреждение почек, острое почечное повреждение» (Acute kidney injury) [2–7]. Авторитетный ученый А.В. Смирнов (2013) считает,

что правильным с точки зрения положений научной концепции является обозначение Acute kidney injury, в переводе на русский язык «острое повреждение почек», хотя дословный перевод звучит как «острое почечное повреждение» [3].

Классификации острого повреждения почек в педиатрической нефрологии

Рабочей группой Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (2002) введено более широкое, чем острая почечная недостаточность, понятие «острое почечное повреждение» и разработана классификация у взрослых [1]. Терминология и классификация острого повреждения почек приняты на 2-й Международной консенсус-конференции группы ADQI и опубликованы в 2004 г. [2]. Классификация RIFLE образована первыми буквами каждой из последовательно выделенных стадий острого повреждения почек: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), утрата функции (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease) [2].

В соответствии с определением, острым повреждением почек у пациентов считают быстрое (в течение 48 ч) снижение функции почек, выявляемое по нарастанию абсолютных значений сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л или более, по повышению концентрации сывороточного креатинина на 50% или более (в 1,5 раза от базального уровня) или по снижению объема мочи (документированная

© Н.Д. Савенкова, 2018

Адрес для корреспонденции: Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

олигурия при диурезе менее 0,5 мл на 1 кг массы тела за 1 ч в течение 6 ч.) [2–4].

В педиатрической нефрологии нашла широкое применение модифицированная классификация RIFLE критериев, получившая название педиатрической p-RIFLE [4]. Для оценки тяжести классов — риск, повреждение, недостаточность, утрата, терминальная почечная недостаточность — в классификации p-RIFLE по А. Аксан-Арикан и соавт. (2007) [4] используют скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанную по клиренсу креатинина в формуле Schwartz (1976), учет суточного и почасового диуреза (табл. 1).

С момента опубликования педиатрической классификации острого повреждения почек по p-RIFLE критериям (2007) в педиатрической литературе постоянно выносятся на обсуждение вопросы диагностики и стратификации тяжести поражения почек у детей. Z. Al-Ismaïli и соавт. (2011) [5] в педиатрической модификации p-RIFLE предлагают осуществлять стратификацию тяжести острого повреждения почек по трем степеням: от легкой Risk до тяжелой Failure, а классы Loss и End-stage kidney disease не оценивать как стадии острого повреждения почек, а относить их к хроническим исходам, что позволит определить прогноз и стратегию заместительной почечной терапии диализом. В педиатрических классификациях острого повреждения почек обоснованно выделяют три степени тяжести.

В 2012 г. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) разработаны и представлены практические рекомендации по острому повреждению почек. Рабочая группа Acute Kidney Injury Work Group (AKI WG) KDIGO (2012) опубликовала модифицированную классификацию с выделением трех стадий с учетом повышения уровня креатинина в сыворотке крови и снижения объема выделенной мочи: при первой — в 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) и $< 0,5$ мл/кг/ч за 6–12 ч; при второй — в 2,0–2,9 раза выше исходного и $< 0,5$ мл/кг/ч за ≥ 12 ч; при третьей — в 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл (≥ 356 мкмоль/л) или начало заместительной почеч-

ной терапии, или у больных моложе 18 лет снижение СКФ до 35 мл/мин/1,73 м² и $< 0,3$ мл/кг/ч за ≥ 24 ч или анурия ≥ 12 ч [6]. В соответствии с предложенной KDIGO (2012) [6] классификацией, стратификация тяжести острого повреждения почек основана на двух диагностических критериях: увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови и снижении почасового объема мочи.

Классификации острого повреждения почек в неонатальной нефрологии

Классификация острого повреждения почек — Acute kidney injury Network (AKIN), разработанная обществом неонатальной почки (Neonatal Kidney Collaborative, NKC) (2007) по критериям, «увеличение содержания креатинина» и «снижение почасового диуреза» (6 ч, 12 ч и 24 ч), опубликованная R. Mehta и соавт. (2007) [7], нашла широкое применение в неонатологии (табл. 2). Серьезным аргументом в пользу выбора диагностического критерия «увеличение уровня креатинина в сыворотке крови» в классификации неонатального острого повреждения почек по AKIN (2007) служит тот факт, что определение и мониторинг содержания креатинина являются доступным и быстрым способом, как известно, величина СКФ у новорожденных низкая в зависимости от гестационного возраста.

J. Jetton и D. Askenazi (2012) [8] усовершенствовали классификацию острого повреждения почек у новорожденных детей с учетом увеличения содержания креатинина в сыворотке крови от исходного значения с выделением стадий: 0 — уровень креатинина без изменений или менее 0,3 мг/дл; 1 — уровень креатинина более 0,3 мг/дл или повышен на 150–200% от исходного значения; 2 — уровень креатинина повышен на 200–300% от исходного значения; 3 — уровень креатинина повышен на 300% от исходного значения или более 2,5 мг/дл, или проведение диализа. Практическая ценность выделения 0 стадии в неонатальной классификации заключается в том, что это и есть исходное значение уровня креатинина, от которого по его нарастанию проводится диагностика 1, 2, 3-й стадий, но без оценки почасового объема мочи [8].

Таблица 1. Педиатрическая модификация RIFLE критериев острого почечного повреждения [4]

Table 1. Pediatric modification RIFLE criterias Acute Kidney Injury [4]

Класс	Клиренс креатинина (Ccr), оцененный по формуле Schwartz	Диурез
Риск (Risk)	СКФ снижена на 25%	Диурез $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 8 ч
Повреждение (Injury)	СКФ снижена на 50%	Диурез $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 16 ч
Недостаточность (Failure)	СКФ снижена на 75% или < 35 мл/мин/1,73 м ²	Диурез $< 0,3$ мл/кг/час в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч
Утрата (Loss)	Персистирующая недостаточность > 4 нед	
Терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease)	Персистирующая недостаточность > 3 мес	

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Классификация острого почечного повреждения по критериям Acute Kidney Injury Network (AKIN) (2007) [7]
Table 2. Acute Kidney Injury Network (AKIN) classification of Acute Kidney Injury (2007) [7]

Стадия	Креатинин, плазмы	Диурез
1	Увеличение $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л) или на 150–200% (1,5–2 раза) от исходного значения	$<0,5$ мл/кг/ч в течение более 6 ч
2	Увеличение на 200–300% (более чем в 2–3 раза) от исходного значения	$<0,5$ мл/кг/ч в течение более 12 ч
3	Увеличение более чем на 300% (более чем в 3 раза) от исходного значения или увеличение $\geq 4,0$ мг/дл (≥ 354 мкмоль/л) с острым приростом по крайней мере на $0,5$ мг/дл (44 мкмоль/л)	$<0,3$ мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Таблица 3. Классификация острого почечного повреждения у новорожденных по критериям Neonatal Kidney Collaborative (NKC-2007), KDIGO (2012), AWAKEN Cohort Study (2016) [9]
Table 3. The Classification of neonatal acute kidney injury according to NKC (2007), KDIGO (2012), AWAKEN Cohort Study (2016) [9]

Стадия	Креатинин в крови (SCr)	Диурез
0	Нормальный, уровень креатинина $<0,3$ мг/дл	>1 мл/кг/ч
1	Уровень креатинина $\geq 0,3$ мг/дл в течение 48 ч или более чем в 1,5–1,9 раза выше исходного в течение 7 дней	$>0,5$ мл/кг/ч или ≤ 1 мл/кг/ч
2	Уровень креатинина более чем в 2–2,9 раза выше исходного	$>0,3$ мл/кг/ч или $<0,5$ мл/кг/ч в течение <12 ч
3	Уровень креатинина $\geq 3,0$ или $\geq 2,5$ мг/дл или проведение диализа	$\leq 0,3$ мл/кг/ч

Модификацию классификации острого повреждения почек по AKIN (2007) [7] и KDIGO (2012) [6] у новорожденных с выделением трех стадий (с учетом нарастания концентрации креатинина сыворотки крови) опубликовали J. Jetton и соавт. (2012, 2016) [8, 9]. Классификация острого повреждения почек по KDIGO (2012) усовершенствована и опробована у новорожденных (по критериям «увеличение содержания креатинина» и «снижение почасового объема мочи») в международном (24 института из 4 стран) эпидемиологическом исследовании AWAKEN (2016) [9] (табл. 3).

В педиатрической нефрологии диагностика и стратификация тяжести острого повреждения почек у новорожденных, грудных и детей раннего, дошкольного и школьного возраста осуществляется по показателям креатинина в сыворотке крови, СКФ (рассчитанной по формуле Schwartz) и почасового объема выделенной мочи [10, 11]. Формула Schwartz:

$$SCr = \frac{L}{Scr} \times K,$$

где SCr — креатинин сыворотки в мг/дл (1 мг/дл равен 88 мкмоль/л), L — длина тела в см, K — коэффициент. Как известно, в отечественной медицинской практике концентрация креатинина в крови определяется чаще в мкмоль/л или ммоль/л. Значения коэффициента K в возрастном аспекте с учетом показателя креатинина в мг/дл или мкмоль/л [10–12] представлены в табл. 4, показатели СКФ у новорожденных, детей и подростков по V. Langlois (2008) [12] — в табл. 5.

S. Sutherland. и соавт. (2015) [13] опубликовали результаты оценки тяжести острого повреждения почек по международным критериям у госпитализированных детей (14 795 госпитализаций) для сравнения заболеваемости в отделении интенсивной терапии и других педиатрических отделениях. Показатели острого повреждения почек в соответствии с pRIFLE, AKIN и KDIGO критериями составили 51,1, 37,3 и 40,3% соответственно. Применение трех определений привело к различиям в частоте диагностики острого повреждения почек. Как считают авторы, каждое из определений pRIFLE, AKIN или KDIGO дает преимущества в стратификации тяжести поражения, но необходимо принятие единого универсального определения острого повреждения почек [13].

Таблица 4. Значение коэффициента K для формулы Schwartz [10–12]
Table 4. Mean K Value for Schwartz Formula [10–12]

Возраст детей	Креатинин в крови	
	мг/дл	мкмоль/л
Недоношенные до 1 года жизни	0,33	29,2
Доношенные до 1 года жизни	0,45	39,8
Дети 2–12 лет	0,55	48,6
Девочки 13–21 года	0,55	48,6
Мальчики 13–21 года	0,70	61,9

Эпидемиология неонатального и педиатрического острого повреждения почек

Эпидемиология неонатального и педиатрического острого повреждения почек

Эпидемиология острого повреждения почек у детей описана в одноцентровых, ретроспективных, проспективных многоцентровых международных исследованиях. Эпидемиологические исследования

важны и необходимы с целью установления причинно-значимого заболевания и его прогностического значения для исхода острого повреждения почек.

N. Lameige и соавт. (2017) [14], оценивая всемирную эпидемиологию педиатрического острого повреждения почек, обсуждают существующие классификации. Авторы отмечают, что несмотря на некоторые недостатки, традиционные классификации острого повреждения почек по pRIFLE (2007) и KDGO (2012) являются наиболее приемлемыми для клинической педиатрической практики и эпидемиологических исследований. Точная идентификация пациентов с острым повреждением почек в соответствии с классификациями pRIFLE (2007), AKIN (2007), KDGO (2012) обеспечивает фундамент для проведения эпидемиологических исследований [14–20].

J. Jetton и соавт. [9, 19] опубликовали результаты международного многоцентрового эпидемиологического исследования острого почечного повреждения у новорожденных (AWAKEN). Результаты показали, что 605 (30%) из 2022 новорожденных имели статус острого повреждения почек [19]. Острое повреждение почек диагностировано у 131 (48%) из 273 новорожденных, родившихся на 22–29-й неделе гестации; у 168 (18%) из 916 новорожденных, родившихся на 29–36-й неделе; у 306 (37%) из 833 пациентов, родившихся после 36 нед гестации. Новорожденные с острым повреждением почек имели более высокую летальность (59 из 605), чем дети без острого повреждения почек (20 из 1417; $p < 0,0001$). Авторы пришли к заключению, что острое повреждение почек у новорожденных является основным и независимым фактором риска летального исхода и увеличения продолжительности пребывания в стационаре [19]. Исследование M. Shalaby и соавт. [21] показало, что развитие острого почечного повреждения чаще имеет место у новорожденных с низким гестационным возрастом и низкой массой тела.

S. Goldstein (2012) [20], анализируя данные эпидемиологических исследований острого повреждения почек у детей за 1978–2006 гг., показал динамику причинно-значимых заболеваний. В 1978–2001 гг. были диагностированы: гемолитико-уремический синдром (у 22–38% детей), нефротоксичность лекарственных препаратов (у 16%), заболевания почек (у 7%); в 2001–2006 гг. диагностированы: пневмония (у 33%), сепсис (у 27%), хирургическая коррекция врожденных пороков сердца (у 58%). Публикации о масштабных эпидемиологических исследованиях острого повреждения почек в педиатрии малочисленны [9, 18–20].

Результаты исследований в педиатрической нефрологии демонстрируют эволюцию эпидемиологии острого повреждения почек от собственно первичного почечного заболевания к вторичному причинно-значимому заболеванию и/или его лечению [14–20]. В литературе представлена частота развития

у новорожденных, детей и подростков кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек [22–32] и острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [33–37]. Данные центров подтверждают развитие острого повреждения почек в 15–64% случаев у детей с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств (табл. 6) [22–31]. Для решения этой проблемы A. AlAbbas и соавт. (2013) [22] первостепенной задачей ставят изучение эпидемиологии указанного состояния, связанного с кардиохирургией у новорожденных, с целью установления факторов риска, частоты развития и летальности. Авторами установлено, что частота кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных выше, чем у детей грудного возраста и до 16 лет [22–31]; следует отметить, что для диагностики были использованы pRIFLE-критерии. Л.А. Бокерия и соавт. (2011) [32] указывают на факторы риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств в неонатальном периоде, помимо тяжести состояния новорожденного, определяемой формой критических пороков сердца: степень недоношенности, ранний неонатальный период до 7 дней жизни, низкая масса тела, врожденные пороки развития, внутриутробные инфекции, искусственная вентиляция легких до операции и др.

На современном этапе трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективной терапией гемобластозов, гемоглобинопатий, апластических анемий, злокачественных опухолей у детей. Активно изучаются частота, причины и патогенез, особенности течения и исхода острого повре-

Таблица 5. Нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у новорожденных, детей и подростков [11, 12]

Table 5. Normal the Glomerular filtration rate in Neonates, Children and Adolescents [11, 12]

Характеристика	Средняя СКФ $\pm$ SD, мл/мин/1,73 м ²
Недоношенные мальчики и девочки 29–34 нед гестации:	
1 нед жизни	15,3 $\pm$ 5,6
2–8 нед жизни	28,7 $\pm$ 13,8
> 8 нед жизни	51,4
Доношенные мальчики и девочки:	
1 нед жизни	40,6 $\pm$ 14,8
2–8 нед жизни	65,8 $\pm$ 24,8
>8 нед жизни	95,7 $\pm$ 21,7
Мальчики и девочки 2–12 лет	133,0 $\pm$ 27,0
Мальчики-подростки 13–21 год	140,0 $\pm$ 30,0
Девочки-подростки 13–21 год	126,0 $\pm$ 22,0

Примечание. Представлены данные трех измерений. SD – стандартное отклонение.

Таблица 6. Частота кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у детей [22–31]
 Table 6. The incidence of Cardiac surgery-associated acute kidney injury in children [22–31]

Авторы	Число обследованных детей с ВПС	Используемая классификация ОПП	Причины ОПП – частота КХА, %
M. Zapitelli и соавт. (2009) [23]	390 детей	pRIFLE-критерии	36
S. Li и соавт. (2011) [24]	311 (от 1 мес жизни до 18 лет)	AKIN-критерии	41,8
J. Blinder и соавт. (2012) [25]	430 (менее 90 дней жизни)	AKIN-критерии	52
S. Aydin и соавт. (2012) [26]	458	pRIFLE-критерии	51
C. Morgan (2012) [27]	264 (новорожденные)	AKIN-критерии	64
A. AlAbbas и соавт. (2013) [22]	122 (новорожденные)	AKIN-критерии	62
Z. Ricci и соавт. (2013) [28]	160	pRIFLE-критерии	56
M. Gil-Ruiz Gil-Esparza и соавт. (2014) [29]	409 (до 16 лет)	pRIFLE-критерии	26
K. Piggott и соавт. (2015) [30]	95 (новорожденные)	AKIN-критерии	45
A.A. Селиверстова и соавт. (2017) [31]	65 (новорожденные и грудные дети)	AKIN-критерии	55,38

Примечание. ВПС – врожденный порок сердца; ОПП – острое повреждение почек; КХА – кардиохирургически-ассоциированное.

ждения почек у детей с аутологичной или аллогенной ТГСК [33–38]. По данным ряда приоритетных исследований, развитие острого повреждения почек у детей с ТГСК установлено в 21% случаев в 1998–2002 гг. [34], в 26,4% в 2005–2006 гг. [33], в 42% в 1999–2007 гг. [35], в 84% в 2011–2013 гг. [36], в 68,2% в 1991–2015 гг. [37]. Как следует из приведенных данных, риск развития острого повреждения почек у детей с ТГСК остается высоким.

Среди причин острого повреждения почек после ТГСК у детей выделяют: *преренальные* – гиповолемия, шок (септический, кардиогенный), синдром обструкции синусоидов печени (веноокклюзионная болезнь); *ренальные* – синдром лизиса опухолевых клеток, острая и хроническая реакция трансплантат против хозяина, тромботическая микроангиопатия, нефротоксичность лекарственных препаратов (ингибиторы кальциневрина циклоsporин/такролимус, амфотерицин В, аминокгликозиды, противовирусные – ацикловир), инфекции (цитомегаловирус, герпесвирус типов 1/2, 6, Эпштейна–Барр вирус, полиома ВК вирус и др.); *постренальные* – геморрагический цистит [33–38].

Одной из актуальных проблем педиатрической нефрологии, реаниматологии является развитие тяжелых стадий острого повреждения почек у детей с полиорганной недостаточностью, сепсисом, гемолитико-уремическим синдромом, экзогенными отравлениями [16–21, 39].

A. Kaddourah и соавт. [39] представили результаты эпидемиологического исследования острого повреждения почек по критериям классификации KDIGO (2012) у детей, находящихся в отделении интенсивной терапии. Из 4683 пациентов (в возрасте от 3 мес до 25 лет) острое повреждение почек диагностировано у 1261 (26,9%; 95% доверительный интервал [ДИ], 25, 6–28,2), а у 543 (11,6%; 95% ДИ, 10,7–12,5)

пациентов развилось тяжелое повреждение, соответствующее 2–3-й стадии по критериям KDIGO (2012). У пациентов с тяжелыми стадиями повреждения почек наблюдался повышенный риск летального исхода на 28-й день. Летальный исход установлен у 60 (11,0%) из 543 пациентов с тяжелой острой почечной недостаточностью по сравнению со 105 (2,5%) из 4140 пациентов, не имевших таковую ($p < 0,001$) [39]. Острое повреждение почек у больных, находящихся в педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии, остается причиной развития терминальной почечной недостаточности или формирования менее тяжелых форм хронической болезни почек.

Заключение

С момента введения в педиатрическую нефрологию более широкого понятия «острое почечное повреждение», чем острая почечная недостаточность, создания прогрессивных и практичных классификаций p-RIFLE (2007), AKIN (2007) прошло более 10 лет. В соответствии с педиатрическими классификациями p-RIFLE (2007), AKIN (2007) стандартизованы определение, диагностические критерии, стратификация тяжести острого повреждения почек у детей и новорожденных. Предложенные и усовершенствованные классификации острого повреждения почек нашли широкое применение в международной и отечественной педиатрической нефрологической практике.

Отсутствие многоцентровых эпидемиологических исследований острого повреждения почек представляет собой одну из нерешенных проблем отечественной неонатальной и педиатрической нефрологии, кардиохирургии, реаниматологии, онкогематологии, токсикологии и трансплантологии. Эпидемиологические исследования следует проводить с целью установления частоты причинно-значимого заболевания

и его прогностического значения для течения и исхода. Решение стоящей проблемы должно быть направлено на изучение эпидемиологии, патогенетических особенностей развития острого повреждения почек

различной этиологии в возрастном аспекте, на разработку алгоритмов профилактики, ранней диагностики и лечения острого повреждения почек у новорожденных, детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kellum J.A., Levin N., Bouman C., Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(6): 509–514.
2. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P., Acute Dialysis Quality Initiative work group. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(4): 204–212. DOI:10.1186/cc2872.
3. Смирнов А.В. Примечание главного редактора журнала «Нефрология»: к вопросу о терминологии в нефрологии. *Нефрология* 2013; 17(2): 104–105. [Smirnov A.V. Notice of chief editor of «Nephrology» magazine: Question about terminology in Nephrology. *Nefrologiya* 2013; 17(2):104–105. (in Russ)]
4. Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L., Washburn K.K., Jefferson L.S., Goldstein S.L. Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007; 71(10): 1028–1035. DOI:10.1038/sj.ki.5002231.
5. Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1): 29–40. DOI:10.1007/s00467-010-1576-0.
6. *Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012; 2: (Suppl 1): 1–138. <http://www.kidney-international.org>
7. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., Molitoris B.A., Ronco C., Warnock D.G., Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Clin* 2007; 11(2): 31. DOI: 10.1186/cc5713.
8. Jetton J.G., Askenazi D.J. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24 (2): 191–196. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834f62d5.
9. Jetton J.G., Boohaker R.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Khokhar S. et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN): Incidence and Outcomes from an International Multi-Center Cohort Study. Abstracts of the 2nd International Symposium on AKI in Children, June 24–26, 2016, Cincinnati, Ohio, USA. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1201–1215.
10. Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58 (2): 259–263.
11. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34(3): 571–590.
12. Laglois V. Laboratory Evaluation at Different Ages. In: Comprehensive pediatric nephrology. D.F. Geary, F. Schaefer (eds). Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; 39–54.
13. Sutherland S.M., Byrnes J.J., Kothary M., Longhurst C.A., Dutta S., Garcia P., Goldstein S.L. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 554–561. DOI:10.2215/CJN.01900214
14. Lameire N., Van Bisen Wim., Vanholder R. Epidemiology of acute kidney injury in infants, children worldwide, including developing countries. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(8): 1301–1314. DOI:10.1007/s00467-016-3433-2
15. Ricci Z., Romagnoli S. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Classification in Adults and Children. In: Acute Kidney Injury-Basic Research and Clinical Practice. X. Dingg, N.H. Rosner, C. Ronco (eds). *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2018; 193: 1–12. DOI: 10.1159/000484956
16. Goldstein S.L., Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011; 26(4):509–522. DOI:10.1007/s00467-010-1653-4
17. Goldstein S.L., Zappitelli M. Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Children. In: *Pediatric Nephrology*. E.D. Avner, P. Niaudet, F. Emma, W.E. Harmon, N. Yoshikawa, Goldstein S.L (eds). Springer–Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 2: 2140–2167.
18. Савенкова Н.Д., Панков Е.А. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология* 2015; 19(3): 9–19. [Savenkova N.D., Pankov E.A. Acute kidney injury unsolved problems in children. *Nefrologiya* 2015; 19(3): 9–19. (in Russ)]
19. Jetton J.G., Boohaker L., Sethi S.K., Sanjay W., Rohatgi S., Soranno D. et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1: 184–194. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X.
20. Goldstein S.L. Acute kidney injury in children and its Potential Consequences in Adulthood. *Blood Purif* 2012; 33(1–3): 131–137. DOI:10.1159/000334143
21. Shalaby M.A., Sawan Z.A., Nawawi E., Alsaedi S., Al-Wassia H., Kari J.A. Incidence, risk factors, and outcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2018; DOI: 10.1007/s00467-018-3966-7
22. Alabbas A., Campbell A., Skippen P., Human D., Matsell D., Mammen C. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1127–1134. DOI:10.1007/s00467-013-2454-3
23. Zappitelli M., Bernier P.L., Saczkowski R.S., Tchervenkov C.I., Gottesman R., Dancea A., Hyder A., Alkandari O. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009; 76(8): 885–892. DOI:10.1038/ki.2009.270
24. Li S., Krawczeski C.D., Zappitelli M., Devarajan P., Thiesen-Philbrook H., Coca S.G., Kim R.G., Parikh C.R. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery—a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011; 39(6): 1493–1499. DOI:10.1097/CCM.0b013e3281821201d3
25. Blinder J.J., Goldstein S.L., Lee V.V., Baycroft A., Fraser C.D., Nelson D., Jefferies J.L. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 368–374. DOI:10.1016/j.jtcvs.2011.06.021
26. Aydin S.I., Seiden H.S., Blaufox A.D., Parnell V.A., Choudhury T., Punnoose A., Schneider J. Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1589–1595. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2012.06.050
27. Morgan C.J., Zappitelli M., Robertson C.M., Alton G.Y., Sauve R.S., Joffe A.R., Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-Up Group. Risk factors for and outcomes

- of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2012; 162(1): 120–127. DOI:10.1016/j.jpeds.2012.06.054
27. Ricci Z., Di Nardo M., Iacoella C., Netto R., Picca S., Cogo P. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 1404–1408. DOI:10.1007/s00246-013-0662-z
 28. Gil-Ruiz Gil-Esparza M.A., Alcaraz Romero A.J., Romero Otero A., Romero Otero A., Vilanueva N.G., Moran E.S. et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(7): 1265–1272. DOI:10.1007/s00467-014-2757-z
 29. Piggott K. D., Soni M., Decampoli W. M., Ramirez J.A., Holbein D., Fakioglu H. et al. Acute Kidney Injury and Fluid Overload in Neonates Following Surgery for Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015; 6(3): 401–406. DOI: 10.1177/2150135115586814.
 30. Селиверстова А.А., Савенкова Н.Д., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Наумов А.Б. Острое повреждение почек у новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств. *Нефрология* 2017; 21(3): 54–60. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-54-60. [Seliverstova A.A., Savenkova N.D., Hubulava G.G., Marchenko S.P., Naumov A.B. Acute kidney injury rate in neonates and infants after cardiac surgery. *Nephrologia* 2017; 21(3): 54–60. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-54-60 (in Russ)]
 31. Бокерия Л.А., Туманян М.Ф., Филаретова О.В., Андерсон А.Г., Трунина И.И., Харькин А.В. Нехирургические факторы риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств в неонатальном периоде. *Росс вестн перинатол и педиатр* 2011; 56(6): 19–25. [Bockeria L.A., Tumanyan O.V., Filaretova O.V., Anderson A.G., Trunina I.I., Khar'kin A.V. Non-surgical risk factors of cardiosurgical interventions. *Ros vest perinatol i pediatri* 2011; 56(6): 19–25. (in Russ)]
 32. Hazar V., Gungor O., Guven A.G., Aydin F., Akbas H., Gungor F. et al. Renal function after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatric Blood Cancer* 2009; 53(2): 197–202. DOI:10.1002/pbc.22030
 33. Kist-van Holthe J.E., Goedvolk C.A., Brand R., Van Weel M.H., Bredius R.G., Van Oostayen J.A. et al. Prospective study of renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(12): 1032–1037. DOI: 10.1007/s00467-002-0989-9
 34. Ileri T., Ertem M., Ozcakar Z.B. et al. Prospective evaluation of acute and chronic renal function in children following matched related donor hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2010; 14(1): 138–144. DOI:10.1111/j.1399-3046.2009.01182.x
 35. Kizilbash S.J., Kashtan C.E., Chavers B. et al. Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(7): 1264–1270. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.014
 36. Koh K.-N., Sunkara A., Kang G. et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; DOI.org/10.1016/j.bbmt.2017.11.021
 37. Харисова Э.Р., Савенкова Н.Д. Особенности развития, течения и исхода острого почечного повреждения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Нефрология* 2018; 22(3): 12–25. [Kharisova E.R., Savenkova N.D. Features of development, course and outcome of acute kidney injury after hemopoietic stem cell transplantation in children. *Nefrologiya* 2018; 22(3): 12–25. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-12-25 (in Russ)]
 38. Kaddourah A., Basu R.K., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically ill Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2017; 5(1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa161139

Поступила 13.06.18

Received on 2018.06.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы

А.Н. Колесников, А.В. Дубовая, Ю.В. Удовитченко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Украина

Participation of Vitamin D in Pathogenesis of Cardiovascular Diseases

A.N. Kolesnikov, A.V. Dubovaya, Yu.V. Udovitchenko

Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

Представлены данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению влияния витамина D на возникновение и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца. Результаты исследований свидетельствуют о том, что выраженный дефицит витамина D высоко коррелирует с внезапной сердечной смертью, сердечно-сосудистыми катастрофами, общей смертностью. Снижение содержания витамина D сопровождается повышением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, повышением частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления. Метаанализы рандомизированных контролируемых исследований показали, что включение витамина D в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, проводимых пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, способствует снижению показателей общей смертности.

Ключевые слова: дети, витамин D, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Колесников А.Н., Дубовая А.В., Удовитченко Ю.В. Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 43–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-43-50

The article presents data of experimental and clinical studies devoted to the influence of vitamin D on the origin and progression of the cardiovascular diseases: arterial hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, cardiac rhythm disturbances. The results of the studies indicate that a pronounced deficiency of vitamin D is highly correlated with sudden cardiac death, cardiovascular catastrophes, and overall mortality. The decrease in vitamin D is followed by an increase in total cholesterol, low-density lipoproteins and triglycerides, an increase in the heart rate and the level of systolic blood pressure. The Meta-analyses of randomized controlled trials demonstrated that the addition of vitamin D to treatment and rehabilitation measures of the patients with cardiovascular disease helps to reduce overall mortality.

Key words: children, vitamin D, cardiovascular diseases, cardiac rhythm disturbance, arterial hypertension, ischemic heart disease.

For citation: Kolesnikov A.N., Dubovaya A.V., Udovitchenko Yu.V. Participation of Vitamin D in Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 43–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-43-50

Витамин D принадлежит к группе секостероидных молекул. Наиболее исследованные формы витамина D у человека — витамин D₂ (эргокальциферол), получаемый из пищи, и витамин D₃ (холекальциферол). Холекальциферол вырабатывается в коже из предшественника 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолетового В-спектра солнечного излучения. Витамин D депонируется в жировой ткани и попадает в циркуляцию совместно с витамин D-связывающим белком [1]. Витамин D₃ неактивен, и ему необходимы две отдельные реакции гидроксирования, чтобы стать биологически активным

соединением [2]. Первая фаза протекает в печени, где холекальциферол под воздействием 25-гидроксилазы превращается в кальцидиол — 25(OH)D₃. Вторая фаза осуществляется в почках, где с участием 1α-гидроксилазы синтезируется биологически активная форма витамина D₃ — кальцитриол — 1,25(OH)₂D₃. Последний связывается с соответствующими рецепторами, формирует гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноида X и прикрепляется к реактивным элементам витамина D на ДНК, регулируя транскрипцию гена *KI* (Клото) и синтез белка [1, 2].

Рецепторы к витамину D (VDR) обнаруживаются во многих внутренних органах. Так, в сердечно-сосудистой системе они определяются на гладких мышцах сосудов [3, 4], эндотелии [5] и кардиомиоцитах [6]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что *in vitro* активная форма витамина D оказывает влияние на деятельность кардиомиоцита и клеток гладких мышц сосудов, а также пролиферацию [7, 8], подавляет систему ренин-ангиотензина [9], играет роль при всасывании кальция в клетках гладких мышц сосудов [10], ингибирует выделение цитокина из лимфоцитов [11] и влияет на воспаление и метаболизм липидов [12].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Колесников Андрей Николаевич — д.м.н., проректор по последипломному образованию, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0002-1202-1058
Дубовая Анна Валериевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0002-7999-8656
Удовитченко Юлия Владимировна — ординатор кафедры педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0002-6829-0371

83003 Украина, Донецк, пр. Ильича, д. 16

Сывороточное содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ (основная циркулирующая форма витамина D) отражает как кожный синтез, так и усвоение витамина D с продуктами питания [1]. Согласно данным ВОЗ, более 1 млрд людей в мире страдают дефицитом витамина D. В табл. 1 представлены ключевые моменты для оценки содержания кальцидиола в организме [2]. В то же время, по данным M. Holic и соавт. [13], концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме более 50 нмоль/л рассматривается как оптимальная, менее 25 нмоль/л — как тяжелый дефицит. H. Dobnig и соавт. [14] указывают, что уровень плазменного $25(\text{OH})\text{D}_3$ в пределах 20–29,9 нг/мл следует считать как недостаток, ниже 20 нг/мл — как дефицит витамина D.

Не менее спорен вопрос о токсичности витамина D. Так, по данным I. Воег и соавт. [15], безопасным считается уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме 240 нмоль/л. Согласно результатам исследований R. Scragg и соавт. [16], концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови выше 375 нмоль/л связана с острой гиперкальциемией и гиперфосфатемией. С учетом сказанного Американский институт медицины определяет максимальную суточную дозу витамина D для младенцев от 0 до 6 мес жизни 1000 МЕ; для детей от 7 до 12 мес жизни — 1500 МЕ; от 1 года до 3 лет — 2500 МЕ; от 4 до 8 лет — 3000 МЕ; для подростков от 9 до 18 лет и взрослых — 4000 МЕ.

Известные к настоящему времени основные механизмы влияния витамина D на функционирование сердечно-сосудистой системы представлены на рисунке. Как видно, наиболее важной функцией витамина D является его роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая обеспечивает контроль артериального давления, электролитного и водного баланса. Первым важным компонентом этой системы является ренин — протеолитический фермент, который вырабатывается юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков, откуда поступает в кровь и лимфу. Ген ренина в промоторной области имеет витамин-D-чувствительный элемент, посредством которого витамин D оказывает непосредственное регулирующее воздействие на его транскрипцию и производство ренина [9]. Ренин действует на ангиотензиноген и способствует образованию ангиотензина I,

который в свою очередь под воздействием ферментативных процессов превращается в активный гормон ангиотензин II. Именно ангиотензин II через соответствующие рецепторы реализует свои свойства как вазоконстриктор. Он служит мощным прессорным фактором, сужая артериолы и увеличивая общее периферическое сопротивление. Вазоконстрикция, которая развивается во всех тканях, включая почки, сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечника, который является наиболее важным регулятором K^+ и Na^+ баланса, посредством чего играет важную роль в контроле объема жидкости [17].

Исследования A. Rahman и соавт. [18], S. Chen и соавт. [19] показали, что у экспериментальных животных с нарушенным функционированием VDR и/или дефектами в энзимном пути производства витамина D развивалась гипертония, патологическое ремоделирование сердца и фиброз клапанов. Доступные клинические и лабораторные исследования указывают на регуляторную роль витамина D в сердечно-сосудистой системе и подтверждают связь между дефицитом витамина D и повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Так, систематический обзор, проведенный Intermountain Heart Collaborative Study Group в 2010 г., выявил связь между уровнем витамина D и риском возникновения кардиоваскулярной патологии [20].

Витамин D и артериальная гипертензия

На сегодняшний день доказано, что витамин D может влиять на артериальное давление с помощью нескольких механизмов. Наиболее изучена его способность воздействовать на систему ренин-ангиотензин. Так, в экспериментальном исследовании Y. Li и соавт. [9] у мышей с заблокированными VDR наблюдалась избыточная активность ренина плазмы и повышение артериального давления, которые стабилизировались при ингибировании ангиотензинпревращающего фермента. По данным C. Zhou и соавт. [21], у мышей с выключенной 1α -гидроксилазой после введения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ восстанавливался уровень артериального давления. Авторы доказали, что подавление ренина витамином D про-

Таблица 1. Обеспеченность организма человека витамином D при разном уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови

Table 1. Provision of the human body with vitamin D at different levels of $25(\text{OH})\text{D}_3$ in blood serum

Показатель	Обеспеченность организма человека витамином D
Сывороточное содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ (нмоль/л)	
<25	Дефицит
25–50	Недостаточное содержание
50–70	Гиповитаминоз D
70–250	Физиологическое содержание
>250	Токсичность



Рисунок. Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при дефиците витамина D [17]

Figure. Mechanisms of the development of cardiovascular pathology in the presence of vitamin D deficiency [17]

исходит путем прямого воздействия на экспрессию гена *CYP24A1*. Также могут иметь значение изменения во внутриклеточной концентрации кальция, но точная роль кальция и натрия в регулировании системы ренин–ангиотензин посредством витамина D не установлена.

В исследовании L. Resnick и соавт. [22] получена обратная корреляционная зависимость между уровнем витамина D и активностью ренина плазмы. Результаты многочисленных перекрестных исследований показали, что сниженный уровень витамина D связан с повышением артериального давления или усугублением уже имеющейся гипертензии. Так, результаты масштабного перекрестного национального исследования в США (Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) свидетельствовали, что средние показатели артериального давления были обратно пропорциональны уровню $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови, независимо от возраста, пола, индивидуума, расы/этнической принадлежности и физической активности [16]. Комбинированные данные из исследований NHANES III и NHANES 2001–2006 гг., в которых участвовали 27 153 взрослых, показали, что снижение содержания витамина D сопровождалось повышением частоты сердечных сокращений и уровня систолического артериального давления [23].

Витамин D и липидный обмен

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что $25(\text{OH})\text{D}_3$ принимает участие в липидном обмене. Так, J. Oh и соавт. [12] доказали, что витамин D снижает накопление макрофагами холестерина и уменьшает формирование пенных клеток. Авторы предположили, что дефицит

витамина D является причиной повышения содержания липидов в сыворотке крови и формирования инсулинорезистентности, способствуя развитию метаболического синдрома.

Обследование 170 южно-азиатских здоровых взрослых показало, что содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ обратно пропорционально уровню общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). W. John и соавт. [24] при проведении анализа с использованием мультивариативных моделей, включающих факторы риска развития сахарного диабета и ишемической болезни сердца, установили, что дефицит витамина D способствует снижению содержания аполипопротеина A1. Другое исследование, проведенное с целью выяснения связи между содержанием витамина D и метаболическими факторами риска у молодых мужчин без ожирения, доказало, что содержание в сыворотке крови $25(\text{OH})\text{D}_3$ коррелировало с уровнем ЛПНП [25]. По результатам исследования с участием испанских школьников содержание в сыворотке крови $25(\text{OH})\text{D}_3$ обратно пропорционально уровню триглицеридов [26].

Масштабное перекрестное исследование из Финляндии, проведенное с целью изучения взаимосвязи между содержанием $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и дислипидемией, выявило, что низкий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ коррелировал с низким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ коррелировал с высоким содержанием общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [27].

Витамин D и ишемическая болезнь сердца

Предполагается, что механизмы, благодаря которым витамин D может непосредственно влиять на развитие ишемической болезни сердца, заключаются

в снижении его уровня при воспалении, подавлении системы ренин–ангиотензин и формировании сердечно-сосудистого ремоделирования. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что крысы, рацион питания которых обогащен большим количеством жиров, имеют низкий уровень циркулирующего $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и соответственно высокий риск развития атеросклероза. Указанное объясняется экспрессией гена *CYP24A1*, приводящей к избытку 1α -гидроксилазы, являющейся катализатором гидроксилирования $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [28]. В исследованиях [15, 29, 30] доказано влияние витамина D на полиморфизм в гене *CYP24A1*, что приводит к повышенному образованию коронарных бляшек (кальцификации коронарных артерий).

J. Kendrick и соавт. [31] в ходе исследования NHANES III констатировали, что у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца и инсультами достоверно чаще встречается дефицит витамина D в сравнении со здоровыми сверстниками. Авторы сделали вывод, что дефицит витамина D можно отнести к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам NHANES 2001–2004 гг. у 89% пациентов с ишемической болезнью сердца, сопровождающейся сердечной недостаточностью, констатирован дефицит витамина D [32].

Проспективные исследования выявили связь между дефицитом витамина D и отсроченным возникновением сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых людей. Так, T. Wang и соавт. [33], обследовав 1739 человек без предшествующих кардиоваскулярных заболеваний, продемонстрировали постепенное повышение риска развития сердечно-сосудистой катастрофы в течение пятилетнего периода наблюдения у лиц, имевших выраженный дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$. Гнездовое исследование методом «случай–контроль» у 18 225 здоровых мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития показало, что дефицит витамина D сопряжен с риском возникновения инфаркта миокарда [34].

C. Dreschler и соавт. [35], обследовав 1108 пациентов, страдавших сахарным диабетом и находившихся на гемодиализе, показали, что выраженный дефицит витамина D высоко коррелирует с внезапной сердечной смертью, сердечно-сосудистыми катастрофами, общей смертностью. H. Dobnig и соавт. [14]

констатировали, что выраженный дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ сопряжен с риском инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти.

Витамин D и хроническая сердечная недостаточность

Впервые в 1995 г. L. Brunvand и соавт. [36] представили клинический случай ассоциации выраженного дефицита витамина D, гипокальциемии с дисфункцией миокарда и хронической сердечной недостаточностью. E. Shane и соавт. [37] доказали статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, прямую корреляционную зависимость между уровнем витамина D в сыворотке крови и фракцией выброса левого желудочка.

A. Zittermann и соавт. [38] продемонстрировали низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ и кальцитриола в сыворотке крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с контрольной группой здоровых людей. Авторами доказано, что связь между дефицитом витамина D и хронической сердечной недостаточностью прослеживается во всех возрастных группах, при этом документирована корреляционная зависимость между низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ и повышенным содержанием мозгового натрийуретического пептида. Проспективное перекрестное исследование, выполненное A. Zittermann и соавт. [39] в 2008 г., продемонстрировало статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с показаниями к экстренной трансплантации сердца в сравнении с больными, готовящимися к плановой трансплантации. Более низкий уровень циркулирующего витамина D был ассоциирован с риском внезапной сердечной смерти.

L. Liu и соавт. [40], обследовав 548 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, констатировали, что дефицит витамина D коррелировал с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида и повышенной активностью ренина плазмы, равно как и с увеличением числа госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью, повышением показателя общей смертности. Низкое содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ выделено в качестве независимого фактора риска госпитализации пациентов с хрониче-

Таблица 2. Дефицит витамин D и риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания: сила доказательной базы

Table 2. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease: the strength of the evidence base

Фактор риска / нарушение	Экспериментальные исследования	Обсервационные исследования	Интервенционные исследования
Гипертония	+++	++	+
Дислипидемия	++	++	0
Сахарный диабет	+++	+++	0
Ишемическая болезнь сердца	+	+++	0

Примечание. +++ сильная доказательная база наличия связи; ++ средняя степень доказательной базы наличия связи; + ограниченная доказательная база наличия связи; 0 — отсутствие существенных доказательств наличия связи вследствие недостаточности данных.

ской сердечной недостаточностью и летального исхода. Результаты исследования I. Gotsman и соавт. [41] свидетельствовали о статистически значимом преобладании дефицита $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с контролем. Авторы доказали, что менее 9% таких пациентов имели оптимальный уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$, подчеркивая значительные неблагоприятные последствия его дефицита.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что существует статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с пациентами без таковой; дефицит витамина D ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности и более высокими показателями неблагоприятных исходов. В обзоре литературы, посвященном изучению связи дефицита витамин D и риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, R. Motiwalaa и T.J. Wang [1] приводят следующую таблицу доказательств (табл.2).

Витамин D и нарушения ритма сердца

Результаты двух кросс-секционных исследований, проведенных M. Demir и соавт. [42] и W. Chen и соавт. [43], показали обратную связь между уровнем витамина D и риском возникновения «неклапанной» фибрилляции предсердий. F. Qayyum и соавт. [44] выявили снижение уровня витамина D при различных типах фибрилляции предсердий. В то же время в исследовании M. Rienstra и соавт. [45] не установлено связи между содержанием витамина D и возникновением фибрилляции предсердий в амбулаторных условиях.

Нами проведена оценка содержания витамина D у 255 детей (138 мальчиков и 117 девочек) в возрасте от 6 до 17 лет. В основную группу вошли 198 детей (107 мальчиков и 91 девочка) с различными видами нарушений ритма сердца: суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, синдром слабости синусового узла, хроническая непароксизмальная тахикардия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, синоаурикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада I–III степени и др. Контрольную группу составили 57 здоровых сверстников (31 мальчик и 26 девочек). Недостаточность витамина D выявлена у 162 ($81,8 \pm 2,7\%$) детей с нарушениями ритма сердца, что статистически значимо чаще ($p < 0,01$), чем у здоровых сверстников – 32 ($56,1 \pm 6,6\%$) ребенка. Средняя концентрация витамина D у детей основной и контрольной групп была $15,24 \pm 2,11$ и $35,81 \pm 3,04$ нг/мл соответственно ($p = 0,027$). Как показал ROC-анализ, достоверный уровень витамина D, который определяет риск нарушений ритма сердца, составил 21,8 нг/мл (чувствительность – 76%, специфичность – 74%, $p = 0,028$) [46].

Влияние коррекции дефицита витамина D на возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний

На основании представленных доказательств можно предположить, что коррекция дефицита витамина D будет способствовать снижению риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, снижению риска внезапной сердечной смерти и общей смертности населения. С целью изучения влияния коррекции дефицита витамина D на уровень артериального давления проведено несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Так, R. Scragg и соавт. [47] осуществили рандомизацию 189 мужчин и женщин, которые принимали холекальциферол по 100 000 МЕ в неделю или плацебо в течение 5 нед. После окончания пятинедельного курса лечения не было получено статистически значимого снижения артериального давления в сравнении с исходными данными. В исследовании M. Pfeifer и соавт. [48] были рандомизированы 148 женщин, принимавших ежедневно по 800 МЕ холекальциферола или плацебо на протяжении 8 нед. Авторы констатировали значительное снижение систолического артериального давления в группе холекальциферола в сравнении с плацебо через 8 нед лечения.

Результаты оценки влияния восполнения дефицита витамина D на уровень артериального давления были объединены в трех метаанализах. Так, M. Witham и соавт. [49] проанализировали данные 12 исследований, в которых в качестве источника витамина D использовали эргокальциферол, холекальциферол, активный витамин D и его аналоги, УФ-излучение. Метаанализ восьми исследований с участниками, имевшими артериальную гипертензию, продемонстрировал статистически значимое снижение диастолического артериального давления и статистически незначимое снижение систолического давления. Анализ, ограниченный четырьмя исследованиями, в которых пациенты с артериальной гипертензией применяли холекальциферол, показал значительное снижение систолического артериального давления, в то время как у обследованных с исходно нормальными показателями дальнейшего снижения артериального давления не наблюдалось. A. Pittas и соавт. [50] изучали множественные кардиометаболические эффекты витамина D, получаемого внутрь и путем УФ-излучения. В метаанализе 10 исследований, посвященных данной проблеме, не получено статистически значимого снижения систолического давления. Метаанализ, проведенный S. Wu и соавт. [51], охватывал 4 рандомизированных контролируемых исследования, одно из которых не было включено в два других метаанализа. Авторы показали, что пероральный прием витамина D снижал уровень систолического артериального давления,

но не влиял на диастолическое. Не получено убедительных данных о существовании зависимости между степенью снижения систолического давления и принятой дозой витамина D, а также продолжительностью курса лечения.

Результаты рандомизированного исследования, проведенного G. Majow, и соавт. [52], свидетельствовали о том, что ежедневный прием 400 МЕ холекальциферола и 1200 мг кальция приводил к снижению уровня общего холестерина. A. Zitterman и соавт. [53] рандомизировали молодых людей с избыточной массой, которые в течение 12 мес получали витамин D. Исследователями показано достоверное снижение уровня триглицеридов в крови в сравнении с группой плацебо.

Результаты систематического обзора L. Wang и соавт. [54] свидетельствовали о том, что включение в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий витамина D в средневисоких дозах может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Прове-

денные P. Autier и соавт. [55] и McNally J. и соавт. [56] метаанализы рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния дополнительного использования витамина D в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показали, что включение витамина D способствует снижению общей смертности.

Заключение

Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что витамин D играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Проведенные исследования зачастую носят экспериментальный характер, в то время как данные клинических исследований немногочисленны и противоречивы. У детей данные о роли витамина D в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний единичны, что говорит о необходимости дальнейших научных исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Motiwala S.R., Wang T.J. Vitamin D and cardiovascular risk. *Current Hypertens Rep* 2012; 14(3): 209–218. DOI: 10.1007/s11906-012-0262-y
- Pourdjabbar A., Dwivedi G., Haddad H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 216–222. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32835bd480
- Merke J., Hofmann W., Goldschmidt D., Ritz E. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 112–114.
- Somjen D., Weisman Y., Kohen F. 25-Hydroxyvitamin D₃-1-alpha-hydroxy-lase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005; 111: 1666–1671. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160353.27927.70
- Merke J., Milde P., Lewicka A. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃: studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* 1989; 83: 1903–1915.
- Zanello S.B., Collins E.D., Marinissen M.J. Vitamin D receptor expression in chicken muscle tissue and cultured myoblasts. *Horm Metab Res* 1997; 29: 231–236.
- O'Connell T.D., Giachero D.A., Jarvis A.K., Simpson R.U. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1995; 136: 482–488.
- O'Connell T.D., Berry J.E., Jarvis A.K. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol* 1997; 272: H1751–H1758.
- Li Y.C., Kong J., Wei M. 1,25-Dihydroxyvitamin (D)₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–238.
- Bukoski R.D., Xue H., McCarron D.A. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and ionized Ca²⁺ uptake by primary cultures of aortic myocytes of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 146: 1330–1335.
- Rigby W.F., Denome S., Fanger M.W. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* 1987; 79: 1659–1664.
- Oh J., Weng S., Felton S.K., Bhandare S., Riek A., Butler B. et al. 1,25(OH)₂ Vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009; 120: 687–698. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070
- Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553
- Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340–1349. DOI: 10.1001/archinte.168.12.1340
- Boer I.H., Kestenbaum B., Shoben A.B., Michos E.D., Sarnak M.J., Siscovick D.S. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1805–1812. DOI: 10.1681/ASN.2008111157
- Scrugg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713–719. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
- Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2015; 2(50): 6–14. [Povoroznyuk V.V., Snezhitsky V.A., Yankovskaya L.V., Mailian E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. The importance of vitamin D in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *ZHurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta (Journal of Grodno State Medical University)* 2015; 2(50): 6–14. (in Russ)]
- Rahman A., Hershey S., Ahmed S., Nibbelink K., Simpson R.U. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 416–419. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.081
- Chen S., Glenn D.J., Ni W. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 2008; 52: 1106–1112. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119602

20. Anderson J.L., May H.T., Horne B.D. for the Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106: 963–968. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.027
21. Zhou C., Lu F., Cao K., Xu D., Goltzman D., Miao D. Calcium-independent and $1,2(\text{OH})_2\text{D}_3$ -dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1- α -hydroxylase knock-out mice. *Kidney Int* 2008; 74: 170–179. DOI: 10.1038/ki.2008.101
22. Resnick L.M., Muller F.B., Laragh J.H. Calcium-regulating hormones in essential hypertension: relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649–654.
23. Scragg R.K., Camargo C.A.Jr., Simpson R. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am J Cardiol* 2010; 105: 122–128. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.661
24. John W.G., Noonan K., Mannan N., Boucher B.J. Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein A-I but not with fasting lipids in British Bangladeshis. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 517–522. DOI: 10.1093/ajcn.82.3.517
25. Gannage-Yared M., Chedid R., Khalife S., Azzi E., Zoghbi F., Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young middle-eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 965–971. DOI: 10.1530/EJE-08-0952
26. Rodriguez-Rodriguez E., Ortega R.M., Gonzalez-Rodriguez L.G., Lopez-Sobaler A.M. for UCM Research Group VALORNUT. Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr* 2011; 50(5):373–8. DOI: 10.1007/s00394-010-0145-4
27. Karhapää P., Pihlajamäki J., Pörsi I., Kastarinen M., Mustonen J., Niemelä O. et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med* 2010; 268: 604–610. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02279.x
28. Kasuga H., Hosogane N., Matsuoka K. Characterization of transgenic rats constitutively expressing vitamin D-24-hydroxylase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 1332–1338.
29. Shen H., Bielak F.L., Ferguson J.F., Streeten E.A., Yerges-Armstrong L.M., Liu J. Association of the vitamin D metabolism gene CYP24A1 with coronary artery calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2648–2654. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.211805
30. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755–1760.
31. Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205: 255–260. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.033
32. Kim D.H., Sabour S., Sagar U.N., Adams S., Whellan D.J. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1540–1544. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067
33. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
34. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168 (11): 1174–1180. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1174
35. Dreschler C., Pilz S., Obermayer-Pietsch B., Andreas M.V., Krane T.V. et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010; 31: 2253–2261. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq246.
36. Brunvand L., Haga P., Tangsrud S.E., Haug E. Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency? *Acta Paediatr* 1995; 84: 106–108.
37. Shane E., Mancini D., Aaronson K. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997; 103:197–207.
38. Zittermann A., Schleithoff S.S., Tenderich G. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 105–112.
39. Zittermann A., Schleithoff S.S., Gotting C., Dronow O., Fuchs U., Kuhn J. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 321–327. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.01.013
40. Liu L.C., Voors A.A., van Veldhuisen D.J. van der Veer E., Beekunje A.M., Szymanski M.K. et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 619–625. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr032
41. Gotsman I., Shauer A., Zwas D.R., Hellman Y., Keren A., Lotan C. et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 357–366. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr175
42. Demir M., Uyan U., Melek M. The Effects of Vitamin D Deficiency on the Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20(1): 98–103. DOI: 10.1177/1076029612453762
43. Chen W.R., Liu Z.Y., Shi Y., Yin D.W., Wang H., Sha Y. et al. Relation of Low Vitamin D to Nonvalvular Persistent Atrial Fibrillation in Chinese Patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; 19(2): 166–173. DOI: 10.1111/anec.12105
44. Qayyum F., Landex N.L., Agner B.R., Rasmussen M., Jons C., Diken U. Vitamin D deficiency is unrelated to type of atrial fibrillation and its complications. *Dan Med J* 2012; 59(9): A 4505.
45. Rienstra M., Cheng S., Larson M.G., McCabe E.L., Booth S.L., Jacques P.F. et al. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am Heart J* 2011; 162(3): 538–541. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.013
46. Дубовая А.В. Возможности коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца на различных этапах лечебно-реабилитационных мероприятий. *Таврический медико-биологический вестник* 2016; 19(1): 19–21. [Dubovaya A.V. Possibilities of correction of diselementosis and vitamin deficiency in children with heart rhythm disorders at various stages of treatment and rehabilitation activities. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik* (Taurian Medical and Biological Herald) 2016; 19(1): 19–21. (in Russ)]
47. Scragg R., Khaw K.T., Murphy S. Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 640–646.
48. Pfeijfer M., Begerow B., Minne H.W. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–1637.
49. Witham M.D., Nadir M.A., Struthers A.D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948–1954. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832f075b
50. Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307–314. DOI: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009
51. Wu S.H., Ho S.C., Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 2010; 103: 729–737. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181e6d389

52. Major G.C., Alarie F., Dore J. Supplementation with calcium+vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 54–59. DOI: 10.1093/ajcn/85.1.54
53. Zitterman A., Frisch S., Berthold H.K. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1321–1327. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27004
54. Wang L., Manson J.E., Song Y., Sesso H.D. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152: 315–323. DOI: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00010
55. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–1737. DOI: 10.1001/archinte.167.16.1730
56. McNally J.D., Nama N., O'Hearn K., Sampson M., Amrein K., Iliriani K. et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2017; 21(1): 287. DOI: 10.1186/s13054-017-1875-y

Поступила 07.05.18

Received on 2018.05.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Частота и исходы ретинопатии у глубоконедоношенных новорожденных в условиях оказания специализированной медицинской помощи

Н.А. Шилова, Н.В. Харламова, Ю.А. Фисюк, Т.В. Чаша, Е.В. Чуракова, С.С. Межинский

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава РФ, г. Иваново, Россия

Frequency and Outcome of Retinopathy in Profoundly Preterm Newborns receiving Specialized Medical Care

N.A. Shilova, N.V. Kharlamova, Yu.A. Fisyuk, T.V. Chasha, E.V. Churakova, S.S. Mezinsky

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

Цель работы: определить частоту ретинопатии у глубоконедоношенных детей, находившихся на лечении в Ивановском НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова в 2016–2017 гг., а также оценить влияние факторов риска на тяжесть заболевания в условиях оказания специализированной медицинской помощи. Обследованы 344 глубоконедоношенных ребенка с гестационным возрастом менее 32 нед. Ретинопатия недоношенных диагностирована у 83 (24,1%) детей. Низкий процент детей с тяжелыми формами ретинопатии недоношенных, отсутствие случаев слепоты у обследованных детей свидетельствуют о высоком качестве оказания медицинской помощи. Показано, что наиболее значимыми факторами, влияющими на формирование тяжелой ретинопатии недоношенных, являются: низкий гестационный возраст, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, проводимая традиционная искусственная вентиляция легких.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, ретинопатия недоношенных, искусственная вентиляция легких, оценка по шкале Апгар.

Для цитирования: Шилова Н.А., Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Чаша Т.В., Чуракова Е.В., Межинский С.С. Частота и исходы ретинопатии у глубоконедоношенных новорожденных в условиях оказания специализированной медицинской помощи. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 51–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-51-54

Objective. To determine frequency of retinopathy cases in profoundly preterm newborns treated at Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood in 2016–2017, as well as to evaluate impact of the risk factors on disease severity in the conditions of specialized medical care. We examined 344 profoundly preterm newborns with gestational age of less than 32 weeks. 83 children (24.1%) were diagnosed with retinopathy of preterm newborns. A high quality of medical care was proved by a low percentage of children with severe forms of retinopathy in preterm newborns and absence of blindness in the children. A low gestational age, low Apgar score at the end of the first minute of life and traditional artificial lung ventilation are the most significant factors of severe retinopathy of preterm newborns.

Key words: profoundly preterm newborns, retinopathy of preterm newborns, artificial lung ventilation, Apgar score.

For citation: Shilova N.A., Kharlamova N.V., Fisyuk Yu.A., Chasha T.V., Churakova E.V., Mezinsky S.S. Frequency and Outcome of Retinopathy in Profoundly Preterm Newborns receiving Specialized Medical Care. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63(5): 51–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-51-54

Совершенствование неонатальной помощи привело к прогрессивному снижению уровня смертности недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении [1]. Однако именно этим детям угрожает слепота вследствие ретинопатии недоношенных из-за фиброvascularной пролиферации при развитии незрелой сетчатки. В последние годы интерес к данной проблеме существенно возрос со стороны не только неонатологов, офтальмологов, но и государственных

органов, что обусловлено несомненной социальной значимостью заболевания. За последние годы достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза ретинопатии недоношенных. Исход заболевания зависит от правильности, слаженности и быстроты действий неонатологов и офтальмологов, организации полноценного скрининга, а также от возможности предоставления специализированной помощи недоношенному ребенку начиная с антенатального этапа его развития [2, 3].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Шилова Наталья Александровна — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-9623-2575

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., вед. научн. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2867-1693

Фисюк Юлия Андреевна — мл. научн. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского НИИ материнства

и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3720-4790

Чаша Татьяна Валентиновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 000-0002-3074-2094

Чуракова Елена Владимировна — врач-офтальмолог Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова

Межинский Семен Сергеевич — врач отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных стационара клиники, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова 153045 Иваново, ул. Победы, д.20

Цель исследования: определить частоту ретинопатии у глубоконедоношенных детей, находившихся на лечении в Ивановском НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова в 2016–2017 гг., а также оценить влияние факторов риска на тяжесть заболевания в условиях оказания специализированной медицинской помощи.

Характеристика детей и методы исследования

На базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделения патологии новорожденных и недоношенных детей в 2016–2017 гг. находились на обследовании и лечении 344 глубоконедоношенных ребенка с гестационным возрастом менее 32 нед. Офтальмологическое обследование детей проводилось в соответствии с приказом №442н от 25 октября 2012 г. с помощью обратной офтальмоскопии бинокулярным офтальмоскопом. При обнаружении признаков прогрессирования заболевания осуществлялась цифровая ретиноскопия с использованием педиатрической камеры Ret Cam Shuttle.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2003, версия 7,0, STATISTICA 6.1., MedCalc. При анализе и описании количественных данных учитывали ненормальное распределение признака. Определялись медиана (*Me*) и интерквартильные размеры *UQ–LQ* [25–75% процентиль]. Уровень значимости различий между средними величинами (*p*) оценивался по критериям Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Вальда–Вольфовица. Для выяснения связи между изучаемыми показателями проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена (*R*).

Результаты и обсуждение

Ретинопатия недоношенных диагностирована у 83 (24,1%) из 344 обследованных новорожденных. Средний гестационный возраст у детей с ретинопатией недоношенных составил 29 [27,5–30,0] нед, средняя масса – 1050 [945–1320] г. Наиболее часто диагностировалась ретинопатия недоношенных 1-й стадии – у 39 (46,9% всех детей с ретинопатией). Ретинопатия недоношенных 2-й стадии выявлена у 24 (28,9%) детей. У детей с 1-й и 2-й стадиями заболевания при последующих скрининговых обследованиях установлен самопроизвольный регресс ретинопатии. У 20 (24,2%) детей было диагностировано прогрессирование ретинопатии недоношенных до пороговых стадий, по поводу чего проводилась транспупиллярная лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки с помощью лазерной установки Pascal. При этом полный регресс ретинопатии недоношенных произошел у 18 детей. У 2 (2,4%) детей наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания до 4а стадии, это потребовало дополнительной лазерокоагуляции, после чего произошел регресс заболевания. В дальнейшем

при катamnестическом наблюдении у глубоконедоношенных детей, находившихся на лечении в 2016–2017 гг. в Ивановском НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, не выявлено ни одного случая слепоты.

С целью уточнения наиболее значимых факторов формирования степени тяжести ретинопатии недоношенных дети были разделены на три группы: 1-я группа – 39 детей с ретинопатией недоношенных 1-й стадии; 2-я группа – 24 ребенка с ретинопатией недоношенных 2-й стадии; 3-я группа – 20 детей с ретинопатией недоношенных пороговых стадий.

В 1-й группе средний гестационный возраст составил 30 [27–31] нед, средняя масса тела – 1158 [980–1300] г. Синдром задержки внутриутробного развития констатирован у 5 (12,8%) детей. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни была 4 [3–4] балла, на 5-й минуте жизни – 5 [5–6] баллов. Только у 19 (48%) пациентов этой группы использовался сурфактант. Остальным детям введение сурфактанта не требовалось в связи с проведенным полным курсом антенатальной профилактики стероидами и отсутствием прогрессирования дыхательных нарушений. Среди новорожденных, которым вводили сурфактант, лишь 3 (7,7%) детям потребовалось повторное введение. Респираторная поддержка в той или иной степени осуществлялась всем новорожденным этой группы. Традиционная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась 6 (15,4%) детям со средней ее длительностью 120 [72–264] ч; максимальная концентрация кислорода в дыхательной смеси составила 40%. Остальным детям с рождения проводилась респираторная поддержка методом nCPAP (ИВЛ под постоянным положительным давлением), средняя длительность которой составила 77,5 (70–126) ч. Бронхолегочная дисплазия развилась у 10 (25,6%) детей этой группы. Тяжелая анемия, потребовавшая переливания эритроцитной массы, наблюдалась у 14 (35,8%) детей.

У новорожденных 2-й группы средний гестационный возраст составил 28 [28–29] нед, что значительно ниже, чем в 1-й группе (*p*=0,01), средняя масса тела – 960 [700–1370] г. Синдром задержки внутриутробного развития установлен у 8 (33,3%) детей. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила в среднем 4 [3–4] балла, на 5-й минуте жизни – 5 [5–6] баллов. Только 7 (29,1%) детям потребовалось введение сурфактанта, из них трем детям препарат вводился повторно. Традиционная ИВЛ осуществлялась 5 (20,8%) детям, средняя длительность составила 294 [60–528] ч, максимальная концентрация кислорода в дыхательной смеси при проведении респираторной поддержки – 60%. Остальным детям с рождения проводилась респираторная поддержка методом nCPAP, средняя длительность которой составила 72 [50–144] ч. Бронхолегочная дисплазия развилась у 5 (20,8%) детей. Тяжелая анемия, потребовавшая пере-

ливания эритроцитной массы, выявлена у 5 (20,8%) новорожденных.

В 3-й группе средний гестационный возраст составил 28 [27,5–29] нед, что значительно меньше, чем в 1-й группе ($p=0,01$), средняя масса – 972 [927–1306,5] г. Синдром задержки внутриутробного развития диагностирован только у 3 (15%) детей. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 3 [2,5–3] балла, что значимо ниже, чем у детей 1-й группы жизни ($p=0,04$), на 5-й минуте жизни – 5 [4–5] баллов. Введение сурфактанта потребовалось 15 (75%) новорожденным, из них 6 детям сурфактант вводился повторно. Традиционная ИВЛ проводилась 9 (45%) детям, что значимо чаще, чем в 1-й группе ($p=0,01$). При этом средняя длительность ИВЛ составила 137 [82–251] ч, максимальная концентрация кислорода в дыхательной смеси – 60%. Остальным детям с рождения проводилась респираторная поддержка методом nCPAP, средняя длительность которой была 66 [48–135,5] ч. Бронхолегочная дисплазия развилась у 10 (50%) детей этой группы. Тяжелая анемия, потребовавшая переливания эритроцитной массы, наблюдалась у 10 (50%) новорожденных. Таким образом, проведенный статистический анализ выявил следующие значимые факторы риска формирования ретинопатии недоношенных у обследованных новорожденных: низкий гестационный возраст, тяжелая асфиксия при рождении, проводимая традиционная ИВЛ.

Кроме того, мы провели корреляционный анализ, который установил значимую отрицательную связь между формированием ретинопатии недоношенных и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни: $R=-0,31$; $p=0,03$). Это согласуется с результатами нашего статистического анализа. По данным литературы, перенесенная тяжелая интранатальная асфиксия является одним из факторов риска развития ретинопатии недоношенных, так как чем тяжелее асфиксия, тем более выражена гипоксия тканей, при которой происходит активация эндотелиального сосудистого фактора роста, обладающего проангиогенной активностью. Кроме того, как правило, дети, родившиеся в состоянии тяжелой асфиксии, нуждаются в проведении реанимационных мероприятий с ис-

пользованием более высоких концентраций кислорода. Переход ребенка из условий внутриутробной гипоксии в среду с относительной гипероксией приводит к вазоконстрикции сосудов глаза, что в свою очередь также инициирует нарушение регуляции эндотелиального сосудистого фактора роста и обуславливает формирование ретинопатии. Кислород, являясь источником свободных радикалов, легко повреждает мембраны незрелых клеток сетчатки, а реоксигенация стимулирует процессы перекисидации и сопровождается накоплением большого количества продуктов перекисного окисления липидов, которые также разрушают мембраны клеток сетчатки [4].

При корреляционном анализе выявлена значимая положительная связь между ИВЛ и формированием ретинопатии ($R = 0,37$; $p=0,012$). Нарушению регуляции нормального ангиогенеза и развитию ретинопатии недоношенных способствуют условия, вызывающие изменение парциального давления кислорода и углекислого газа в крови. Повышение парциального напряжения кислорода в крови при длительной оксигенотерапии ведет к вазоконстрикции, вазооблитерации, деструкции растущих капилляров незрелой сетчатки. Дело в том, что метаболические процессы в сетчатке осуществляются посредством гликолиза, протекающего без участия кислорода. Поэтому длительное пребывание ребенка на ИВЛ способствует развитию ретинопатии недоношенных [5, 6].

Вывод

Частота формирования ретинопатий глубоконедоношенных новорожденных в Ивановском НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова в 2016–2017 гг. составила 24,1%. Низкий процент детей с тяжелыми формами ретинопатий недоношенных, отсутствие слепоты у обследованных детей свидетельствуют о высоком качестве оказания медицинской помощи этой категории пациентов. Наиболее значимыми факторами, влияющими на формирование тяжелой ретинопатии недоношенных, являются: низкий гестационный возраст, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, проводимая традиционная ИВЛ.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Малышкина А.И., Филькина О.М., Песикин О.Н., Назаров С.Б., Долотова Н.В. Региональная модель катамnestического наблюдения на 1-м году жизни детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Здравоохранение Российской Федерации 2014; 6: 53–56. [Malyshkina A.I., Filkina O.M., Pesikin O.N., Nazarov S.B., Dolotova N.V. Regional model of follow-up at the first year of life of children with very low and extremely low birth weight. Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii (Health care of the Russian Federation) 2014; 6: 53–56. (in Russ)]
2. Клишкин А.С., Медведева М.В. Современный взгляд на проблему ретинопатии недоношенных. Вестник РАМН 2014; 3–4: 36–42. [Klimkin A.S., Medvedeva M.V. Modern view on the problem of retinopathy of prematurity. Vestnik RAMN (Bulletin of the Russian Academy of Medical Science) 2014; 3–4: 36–42. (in Russ)]
3. Кан И.Г., Асташева И.Б., Дегтярева А.В., Ионов О.В., Рюмина И.И. Снижение частоты и тяжести ретинопатии недоношенных при использовании современных перинатальных технологий: опыт ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова». Неонатология 2015; 4: 22–23. [Kan I.G., Astasheva I.B., Degtyareva A.V., Ionov O.V., Ryumina I.I. Reduction of the frequency and severity of retinopathy of prematurity with the use of modern perinatal technologies: experience of the Federal Scientific Center of Pediatric Perinatal Pathology and Neonatology named after V.I. Kulakov. Neonatology 2015; 4: 22–23. (in Russ)]

- the experience of the FGBU "NCAgipP. acad. V.I. Kulakov". Neonatologiya (Neonatology) 2015; 4: 22–23. (in Russ)]
4. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. Ранняя диагностика и мониторинг ретинопатии недоношенных. Под ред. Х.П.Тахчиди. Калуга, 2008; 84. [Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Trifanenkova I.G. Early diagnosis and monitoring of retinopathy of prematurity. H.P.Tahchidi (ed.). Kaluga, 2008; 84. (in Russ)]
 5. Сайдашева Э.И. Факторы риска ретинопатии недоношенных в неонатальном периоде. Материалы I Международной научно-практической конференции по пролиферативному синдрому. М., 2000; 29–30. [Saidasheva E.I. Risk factors for retinopathy of prematurity in the neonatal period. Materials of the 1st International Scientific and Practical Conference on Proliferative Syndrome. Moscow, 2000; 29–30. (in Russ)]
 6. Розенталь П.В. Ретинопатия недоношенных как доминирующая проблема неонатальной офтальмологии. Вопросы современной педиатрии 2014; 13(2): 12–19. [Rosenthal P.V. Retinopathy of prematurity as the dominant problem of neonatal ophthalmology. Voprosy sovremennoj pediatrii 2014; 13(2): 12–19. (in Russ)]

Поступила 06.06.2018

Received on 2018.06.06

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Сравнительная характеристика иммуноглобулинов грудного молока и сыворотки крови в послеродовом периоде у женщин с различным уровнем здоровья

Ю.Н. Дементьева¹, А.П. Черданцев¹, А.И. Кусельман¹, А.А. Гущина², И.Р. Бахтогаримов¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева», г. Ульяновск, Россия

Comparative Characteristics of the Immunoglobulins of Breast Milk and Blood Serum in the Postnatal Period in Women with Different Health Levels

Yu.N. Dementeva¹, A.P. Cherdantsev¹, A.I. Kuselman¹, A.A. Guschina², I.R. Bahtogarimov¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Goryachev Ulyanovsk Regional Children's Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

Грудное молоко считается самым лучшим питанием для младенцев, так как обеспечивает организм ребенка всеми нутриентами, необходимыми для правильного развития в первые 6 мес жизни. Цель работы: изучить уровень иммуноглобулинов основных классов в грудном молоке и периферической крови у женщин с различным состоянием здоровья в динамике лактации. Параметры IgA, sIgA, IgE, IgM, IgG в грудном молоке и периферической крови определялись на 3–5-е сутки после родов, в 1, 3 и 6 мес лактации.

Результаты. Представлены данные об уровне иммуноглобулинов у 96 женщин с различным состоянием здоровья. Показано, что женское молоко содержит основные классы иммуноглобулинов, которые имеют обратную динамику секреции по мере увеличения срока лактации.

Ключевые слова: дети, грудное вскармливание, иммунитет, иммуноглобулины.

Для цитирования: Дементьева Ю.Н., Черданцев А.П., Кусельман А.И., Гущина А.А., Бахтогаримов И.Р. Сравнительная характеристика иммуноглобулинов грудного молока и сыворотки крови в послеродовом периоде у женщин с различным уровнем здоровья. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 55–60. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–55–60

Breast milk is considered to be the best nutrition for infants, as it provides all the nutrients necessary for proper development during the first 6 months of life. Objectives: to study the level of immunoglobulins of the main classes in breast milk and peripheral blood in women with different health status in lactation dynamics. The IgA, sIgA, IgE, IgM, IgG parameters in breast milk and peripheral blood were determined in 3–5 days after delivery and in 1, 3 and 6 months of lactation.

Results. The paper presents data on the level of immunoglobulins in 96 women with different health status. It demonstrates that female milk contains the main classes of immunoglobulins which have reverse dynamics of secretion dependent on the lactation term.

Key words: children, breastfeeding, immunity, immunoglobulins.

For citation: Dementeva Yu.N., Cherdantsev A.P., Kuselman A.I., Guschina A.A., Bahtogarimov I.R. Comparative Characteristics of the Immunoglobulins of Breast Milk and Blood Serum in the Postnatal Period in Women with Different Health Levels. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 55–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–55–60

Охрана здоровья детского населения является одним из приоритетных направлений национального проекта в сфере здравоохранения, частично реализующегося через поддержку грудного вскармливания. Тем не менее, несмотря на предпринимаемые усилия, лишь 40,4% детей в возрасте 6–12 мес

продолжают получать молоко матери [1, 2]. Рекомендации ВОЗ направлены на всестороннюю поддержку грудного вскармливания. Однако остаются нерешенными вопросы сохранения длительной лактации у матерей, динамики защитных факторов грудного молока в зависимости от состояния здоровья женщины.

Грудное молоко считается самым лучшим питанием для младенцев, так как обеспечивает организм ребенка всеми нутриентами, необходимыми для правильного развития в первые 6 мес жизни [2]. Помимо этого, грудное молоко обеспечивает всестороннюю защиту от болезнетворных микроорганизмов посредством иммунных факторов. Известно, что в последние 2 мес беременности через плаценту активно транспортируются материнские иммуноглобулины (IgG) 1-го и 3-го подклассов, и у доношенного новорожденного их уровень близок к таковому у матери. При этом IgM- и IgA-антитела не способны транспортироваться через гематоплацентарный барьер. Установлено, что для младенцев материнское молоко

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Дементьева Юлия Назымовна — ст. преподаватель кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета, ORCID: 0000-0003-3011-424

Черданцев Александр Петрович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии, ORCID: 0000-0001-6589-3354

Кусельман Алексей Исаевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Ульяновского государственного университета

Бахтогаримов Ильдар Рамилевич — студент медицинского факультета Ульяновского государственного университета
432017 Ульяновск, ул. Л.Толстого, д. 42.

Гущина Алла Анатольевна — врач клинической лабораторной диагностики Ульяновской областной детской клинической больницы имени политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева
432011 Ульяновск, ул. Радищева, д. 42

является единственным источником IgA, который составляет до 95,2% всех классов иммуноглобулинов [3–5]. Наиболее изученными иммуноглобулинами грудного молока являются IgA и секреторный sIgA. Известно, что к снижению выработки в грудном молоке sIgA приводят различные персистирующие инфекции (в частности, цитомегаловирусная), курение женщины во время лактации [6]. Увеличение выработки этого иммуноглобулина в молозиве и зрелом молоке регистрируется в первые месяцы лактации, а также у женщин после преждевременных родов. Публикации последних лет не вносят ясность в вопрос о биологической роли IgM, IgG, IgE грудного молока и молозива в становлении иммунитета младенцев [7–11].

Цель работы: изучить уровень иммуноглобулинов основных классов в грудном молоке и периферической крови у женщин с различным состоянием здоровья в динамике лактации.

Характеристика обследованных и методы исследования

В исследование включены 96 лактирующих женщин, отобранных методом простой рандомизации, которые были разделены на группы: 1-я, контрольная группа ($n=14$) — практически здоровые женщины с неосложненным течением данной беременности; 2-я группа ($n=42$) — матери с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом (с наличием очагов хронической урогенитальной инфекции); 3-я группа ($n=40$) — матери, имеющие очаги хронической инфекции экстрагенитальной локализации. Подбор кандидатов осуществлялся в послеродовых отделениях ГУЗ ГKB №1 «Перинатальный центр» г. Ульяновск и ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» по нормативным критериям приказа МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н с учетом требований этического комитета Ульяновского государственного университета.

Забор грудного молока для определения иммунологических параметров осуществлялся в утренние часы, средняя порция сцеживалась во время кормления в одноразовую пластиковую пробирку. Фиксированные временные интервалы позволяли стандартизировать образцы материала и учесть возможные суточные колебания показателей.

Параметры IgA, sIgA, IgE, IgM, IgG в грудном молоке и периферической крови определяли на 3–5-е сутки после родов, в 1, 3 и 6-й месяцы лактации. Уровень иммуноглобулинов в грудном молоке и периферической крови исследовали стандартным методом иммуноферментного анализа (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест») на базе иммунологической лаборатории ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница». Дополнительно вычисляли коэффициент отношения параметров иммуноглобулинов в двух биологических средах: уровень иммуноглобулина в молоке/уровень иммуноглобулина в сыворотке крови.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для оценки различий между изучаемыми показателями в динамике применяли графический метод (диаграммы размаха), а также непараметрические методы (медианный тест, критерий Вилкоксона и Манна–Уитни).

Результаты и обсуждение

При анализе анамнестических данных не выявлено существенных различий в возрасте, социальном статусе, материальной обеспеченности матерей исследуемых групп, что свидетельствует об однородности выборки. У женщин 1-й и 3-й групп в среднем настоящая беременность и роды являлись вторыми. У женщин 2-й группы беременность была третьей ($2,54 \pm 0,62$), роды — вторыми. При анализе течения беременности отмечалось достоверное превышение частоты встречаемости акушерской патологии у женщин 2-й группы наблюдения — хронические кольпиты, аднекситы, вульвовагиниты, миомы матки, медицинские аборт и выкидыши в анамнезе ($p < 0,05$).

Анкетирование выявило, что все матери были убеждены в преимуществах грудного вскармливания, при этом лишь около 1/3 женщин узнавали об особенностях становления лактации на этапе женской консультации, 3,5% — получали информацию в детской поликлинике, и большинство (56%) родильниц формировали свое представление о грудном вскармливании из средств массовой информации. Почти все (98,8%) женщины планировали сохранять грудное вскармливание до достижения ребенком возраста 1 года и более, в то же время лишь 18% анкетированных проводили подготовку молочных желез к лактации.

При анализе гестационного возраста, антропометрических показателей и оценки по шкале Апгар у новорожденных всех исследуемых групп достоверных различий получено не было. Нервно-психическое развитие детей в динамике 6 мес соответствовало возрастным нормам независимо от фонового состояния их матерей. Во всех исследуемых группах преобладало рождение детей со средним физическим развитием.

Определение иммуноглобулинов основных классов показало, что во всех сравниваемых группах уровень этих белков в сыворотке крови женщин был достоверно выше, чем в грудном молоке, за исключением sIgA — его содержание в молоке значительно превышало аналогичный показатель в крови ($p < 0,05$). Результаты представлены в таблице.

Анализ относительного распределения sIgA в двух сравниваемых биологических средах по рассчитанному коэффициенту выявил наибольшее значение данного показателя на 3–5-й день лактации у матерей с сопутствующей инфекционной урогенитальной патологией — в 2,2 раза больше в 1-й и 3-й группах, в 3,4 раза — во 2-й (рис. 1). В динамике наблюдения

Таблица. Показатели иммуноглобулинов (в нг/мл) в грудном молоке и сыворотке крови у женщин в разные периоды лактации (M±m)

Table. Immunoglobulin (ng/ml) in breast milk and serum of women at different lactation periods (M±m)

Иммуноглобулины	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=19)
3–5-й день лактации			
sIgA: кровь молоко	13,77±6,08 29,96±1,61	8,91±5,34 29,83±1,47	13,70±7,89 29,61±1,93
IgA: кровь молоко	3,22±1,71 3,65±3,04	3,57±1,32 4,28±2,49	4,13±1,78 4,27±2,95
IgM: кровь молоко	2,87±0,99 0,61±0,84	3,06±1,17 0,40±0,57	2,42±1,37 0,62±0,87
IgG: кровь молоко	22,86±15,42 1,86±3,00	29,13±13,21 2,51±2,56	29,10±17,93 3,02±5,36
IgE: кровь молоко	55,39±113,84 0,81±0,97	66,76±96,31 0,51±0,35	100,97±143,34 0,53±0,30
1 мес лактации			
sIgA: кровь молоко	6,65±3,09 31,27±3,22	7,11±2,91 31,63±3,07	5,87±3,00 29,78±1,76
IgA: кровь молоко	2,83±1,66 1,56±1,14	4,02±2,00 2,15±1,60*	3,99±1,53 1,46±0,99*
IgM: кровь молоко	2,58±1,01 0,17±0,29	2,86±1,00 0,08±0,05	1,97±1,23 0,10±0,13
IgG: кровь молоко	18,32±12,04 1,40±4,01	25,07±14,51 0,56±0,95*	14,63±13,82 0,95±1,55
IgE: кровь молоко	67,01±49,40 0,52±0,21	51,31±48,61 0,66±0,42	110,52±144,62 0,81±1,32
3 мес лактации			
sIgA: кровь молоко	7,90±5,44 31,34±2,89	6,74±2,58 31,34±3,32	5,52±3,40 31,09±3,30
IgA: кровь молоко	3,41±1,74 1,50±1,06	4,49±1,16 1,26±0,43*	4,37±1,12 1,20±0,91
IgM: кровь молоко	2,28±1,16 0,09±0,15	2,66±0,99 0,07±0,04	2,64±1,05 0,08±0,10
IgG: кровь молоко	20,32±14,31 1,23±2,53	27,42±9,17 0,80±1,60*	21,77±11,65 0,69±1,53
IgE: кровь молоко	47,76±52,81 0,55±0,63	49,55±46,84 0,41±0,40	57,09±45,62 0,43±0,28

Окончание таблицы

6 мес лактации			
sIgA:			
кровь	5,96±2,29	5,76±3,07	5,71±2,99
молоко	31,03±3,17	32,31±3,13*	31,37±3,01
IgA:			
кровь	4,21±1,69	3,81±1,41	3,62±1,41
молоко	2,73±1,72	2,03±1,25	1,76±1,09
IgM:			
кровь	2,20±1,17	2,83±0,96	2,33±1,28
молоко	0,21±0,30	0,10±0,19	0,09±0,19*
IgG:			
кровь	18,94±12,22	20,67±11,32	20,13±11,83
молоко	0,37±0,22	0,33±0,21	0,27±0,20*
IgE:			
кровь	50,29±36,55	68,00±51,28	88,32±100,53
молоко	0,37±0,18	0,44±0,37	0,57±0,39

Примечание. Достоверность различий:

$p < 0,05$ между значениями иммуноглобулинов в молоке и крови; звездочкой (*) отмечена достоверность различий $p < 0,05$ между значениями иммуноглобулинов в динамике 3–5 дней и последующих периодов лактации.

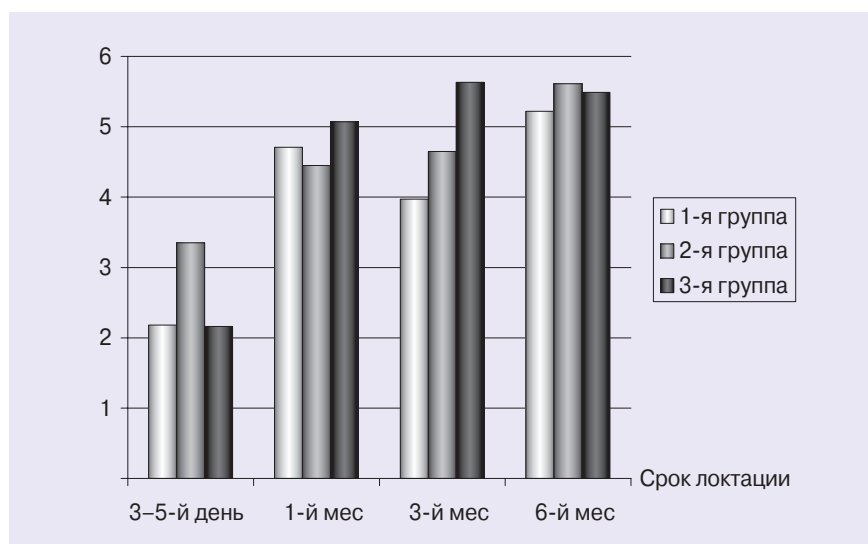


Рис. 1. Коэффициент соотношения концентрации sIgA в грудном молоке и сыворотке крови матерей (в динамике 6 мес лактации)

Fig. 1. The ratio of the concentration of secretory immunoglobulin A in the breast milk to the serum IgA (in the dynamics of 6 months of lactation)

разрыв в концентрации sIgA в грудном молоке и сыворотке крови матери увеличивался. Так, через месяц это соотношение уже составляло 4,71 (1-я группа), 4,45 (2-я группа), 5,07 (3-я группа). По основному IgA в грудном молоке достоверные различия в динамике лактации отмечались во 2-й и 3-й группах между 3–5-м днем и 3-м месяцем исследования.

Иммуноглобулины классов М, G, Е также распределялись неравномерно с преобладанием в сыворотке крови независимо от состояния здоровья женщин и сроков лактации. В литературе имеются противоречивые данные об уровне IgE в грудном молоке, ряд авторов опровергают возможность его наличия в данной биологической среде [8–11]. В нашей работе

показано, что IgE присутствует в грудном молоке в независимости от фонового состояния женщины (см. таблицу).

Достоверных различий между этими белками в группах сравнения не выявлено, что позволило провести обобщенный анализ структуры иммуноглобулинов материнского молока. Нами показано, что во все периоды лактации доминирующим фактором выступал sIgA, который занимал от 79,9 до 92% от уровня всех иммуноглобулинов (рис. 2). Вторым по частоте выявляемости белком был IgA, причем в динамике лактации (через 1 и 3 мес) его содержание в молоке достоверно уменьшалось. Аналогичная тенденция прослеживалась и относительно IgG, что косвенно

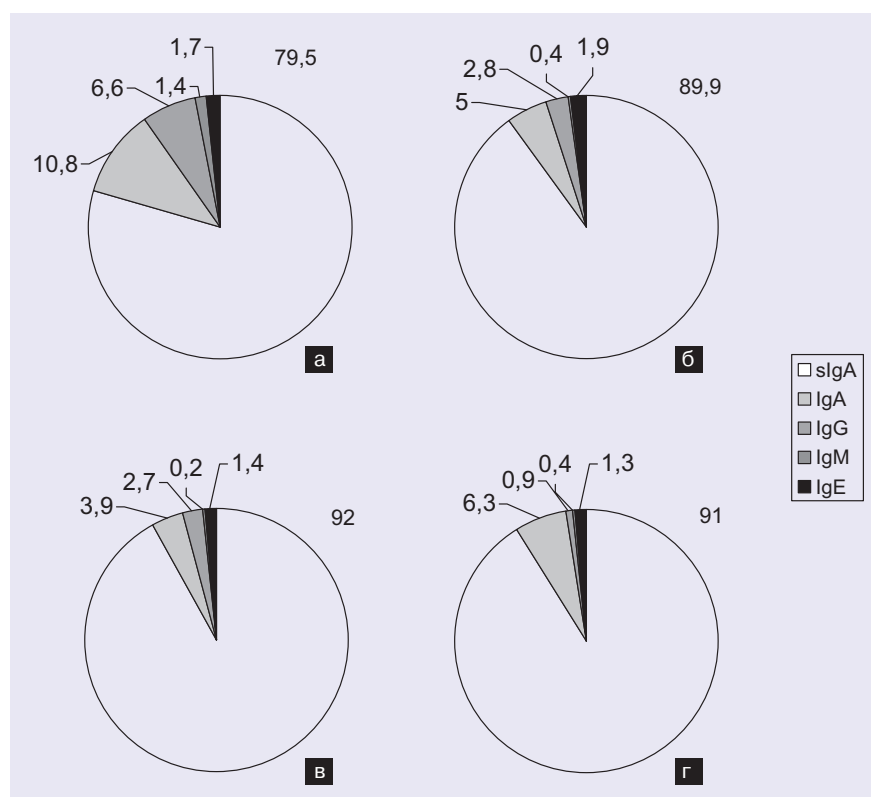


Рис. 2. Структура иммуноглобулинов грудного молока в динамике 6 мес лактации (в %) Сро́к лактации: а – 3–5-й день; б – 1 мес; в – 3 мес; г – 6 мес.

Fig. 2. The structure (%) of immunoglobulins of breast milk at 6 month of lactation

может свидетельствовать о снижении значимости данных белков в пассивной антиинфекционной защите младенца на фоне начала активного синтеза собственных иммуноглобулинов.

Заклучение

Таким образом, количество иммуноглобулинов основных классов в материнском молоке имеет сравнимые значения в группах наблюдения, вне зависимости от исходного состояния здоровья женщин, что предполагает возможность существования механизма биологического контроля за иммунологическим постоянством грудного молока.

Женское молоко содержит основные классы иммуноглобулинов, которые имеют обратную динамику секреции по мере увеличения срока лактации.

Наиболее выраженный регресс выявлен относительно IgG и IgA у женщин с сопутствующей патологией, что, возможно, отражает ускоренное угасание иммунологической роли грудного молока на фоне хронического инфекционного воспаления. Тем не менее уровень sIgA даже на таком преморбидном фоне у них остается достаточно высоким.

Низкие показатели IgM и IgE в материнском молоке могут свидетельствовать об отсутствии какого-либо значимого их влияния на иммунную резистентность у детей первых месяцев жизни. Учитывая невозможность перехода указанных белков через гистогематический барьер, можно утверждать, что их присутствие отражает функционирование железистого аппарата молочных желез и не связано с концентрацией данных иммуноглобулинов в сыворотке женщин.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ладодо К.С., Дружинина Л.В., Абольян Л.В. Развитие Инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» в Российской Федерации. М 2000; 54. [Ladodo K.S., Druzhinina L.V., Abolyan L.V. Development of the WHO/UNICEF Initiatives "Child Friendly Hospital" in the Russian Federation. Moscow 2000; 54. (in Russ)]
2. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. ВОЗ 2003. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/98303/WS_115_2000FE_R.pdf?ua=1 [Feeding and nutrition of infants and young children. Methodical recommendations for the WHO European Region with a special focus on the republics of the former Soviet Union. WHO 2003. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/98303/WS_115_2000FE_R.pdf?ua=1 (in Russ)]
3. Грачев И.И., Попов С.М., Скопичев В.Г. Цитофизиология секреции молока. М 1976; 242. [Grachev I.I., Popov S.M., Skopychev V.G. Cytophysiology of milk secretion. Moscow 1976; 242. (in Russ)]

4. Грибакин С.Г. Грудное вскармливание и секреторный иммуноглобулин А. *Вопр охр мат* 1978; 8: 67–70. [Gribakin S.G. Breastfeeding and secretory immunoglobulin A. *Vopr ohr mat* 1978; 8: 67–70. (in Russ)]
5. Студеникин М.Я. Проблемы иммунологии в педиатрии. *Рос мед вестник* 1998; 3(2): 14–16. [Studenikin M. Ya. Problems of immunology in pediatrics. *Ros med vestnik* 1998; 3(2): 14–16. (in Russ)]
6. Кондратьева Е.И., Барабаш Н.А., Станкевич С.С., Протасова Н.В., Барановская Н.А., Первозчикова Т.В. Региональные особенности биоэлементного состава и иммунологических факторов грудного молока женщин, проживающих в г. Томске. Возможности коррекции. Томск 2012; 80. [Kondratieva E.I., Barabash N.A., Stankevich S.S., Protasova N.V., Baranovskaya N.A., Perevozchikova T.V. Regional features of the bioelement composition and immunological factors of breast milk of women residing in Tomsk. Correction options. Tomsk 2012; 80. (in Russ)]
7. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М: Союз педиатров России 2011; 68. [The National Program of the infants feeding optimization in the Russian Federation. Moscow: The Union of pediatricians of Russia 2011; 68. (in Russ)]
8. Lovelady C.A., Hunter C.P., Geigerman C. Effects of exercise on immunologic factors in breast milk. *Pediatrics* 2003; 111: e148–152.
9. Hanson L.A. Immunobiology of Human Milk: How Breast-feeding Protects Babies. Sweden: Pharmasoft Publishing 2004; 88–89.
10. Lawrence R.M., Pane C.A. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37: 1: 7–36.
11. American Academy of Pediatrics. Breast feeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115: 2: 496–506.

Поступила 12.02.2018

Received on 2018.02.12

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Значимость выявленных изменений содержания сфингомиелина в лимфоцитах пуповинной крови для деятельности центральной нервной системы у недоношенных детей

В.В. Фефелова¹, Н.В. Лисихина^{2,3}, В.Т. Манчук¹, Е.С. Овчаренко¹, Т.П. Колоскова¹,
О.И. Ковалевская⁴

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия;

³Сибирский юридический институт МВД России, г. Красноярск, Россия;

⁴КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 5», г. Красноярск, Россия

Significance of the Sphingomyelin Changes in Cord Blood Lymphocytes for the Activity of Central Nervous System in Preterm Newborns

V.V. Fefelova¹, N.V. Lisihina³, V.T. Manchuk¹, E.S. Ovcharenko¹, T.P. Koloskova¹,
O.I. Kovalevskaya⁴

¹Federal Research Center of Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Division of Russian Academy of Sciences - Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia;

²Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

³Siberian Law Institute, Krasnoyarsk, Russia;

⁴Krasnoyarsk Interregional Maternity Clinics No. 5, Krasnoyarsk, Russia

У недоношенных детей в течение последующих этапов онтогенеза выявляется различная патология нервно-психической сферы. Одним из существенных патогенетических механизмов возникновения психоневрологической патологии считается нарушение фосфолипидного состава мембран клеток. Цель исследования: изучить содержание фосфолипидных фракций лимфоцитов пуповинной крови у недоношенных детей при разных сроках гестации. Спектр фосфолипидов определяли методом тонкослойной хроматографии у 39 здоровых доношенных новорожденных и у 65 детей, родившихся недоношенными (28–36 нед гестации). Выявлено повышенное содержание сфингомиелина в лимфоцитах пуповинной крови у недоношенных детей. Наиболее высокие показатели установлены в группе детей со сроком гестации менее 32 нед ($p=0,004$ по сравнению с доношенными). Сфингомиелин, в отличие от других фосфолипидов мембран клеток, сосредоточен преимущественно в головном мозге, что свидетельствует об его особой роли для деятельности ЦНС. В последнее время сформировалось представление о важном значении для оптимального неврологического развития детей липидных компонентов мембран жировых глобул грудного молока. Учитывая обнаруженные изменения содержания сфингомиелина в мембранах клеток недоношенных новорожденных и важную структурно-функциональную роль этого фосфолипида в деятельности ЦНС, по-видимому, стоит обратить особое внимание на его содержание среди стандартных компонентов при формировании новых молочных смесей для вскармливания недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, фосфолипиды, сфингомиелин, мембраны клеток, нарушения ЦНС, молочные смеси.

Для цитирования: Фефелова В.В., Лисихина Н.В., Манчук В.Т., Овчаренко Е.С., Колоскова Т.П., Ковалевская О.И. Значимость выявленных изменений содержания сфингомиелина в лимфоцитах пуповинной крови для деятельности центральной нервной системы у недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 61–65. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–61–65

Abstract. Different neuropsychical pathologies are revealed in preterm infants during the subsequent stages of ontogenesis. Violation of the phospholipids composition of cell membranes is one of the essential pathogenetic mechanisms of the psychoneurological pathology.

Objective: to study the content of phospholipid fractions of cord blood lymphocytes in preterm infants at different gestation terms. The spectrum of phospholipids was determined by thin layer chromatography in 39 healthy full-term newborns and in 65 preterm children (28–36 weeks). We revealed an increased content of sphingomyelin in cord blood lymphocytes in preterm infants. The highest rates were found in children with a gestation term of less than 32 weeks ($p = 0.004$ compared with full-term infants). Sphingomyelin, unlike other phospholipids of cell membranes, is concentrated mainly in the brain, which indicates its special role for CNS activity. Recently, there has been formed the idea on the importance of lipid components of fat globule membranes of breast milk for optimal neurological development of children. Given the changes in the sphingomyelin content in the cell membranes of preterm newborns and its important structural and functional role for CNS activity, we believe that special attention should be paid to its content in the formulas for preterm infants among standard components.

Key words: preterm children, phospholipids, sphingomyelin, cell membranes, CNS disorders, formula

For citation: Fefelova V.V., Lisihina N.V., Manchuk V.T., Ovcharenko E.S., Koloskova T.P., Kovalevskaya O.I. Significance of the Sphingomyelin Changes in Cord Blood Lymphocytes for the Activity of Central Nervous System in Preterm Newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 61–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–61–65

При психоневрологических дисфункциях одним из существенных патогенетических механизмов считается изменение структурно-функционального состояния биологических мембран с нарушением

фосфолипидного состава мембран клеток [1–6]. У детей, родившихся недоношенными, в течение последующих этапов онтогенеза выявляются различные нарушения нервно-психической сферы [7, 8],

которые могут быть связаны в том числе с незавершенным формированием оптимального фосфолипидного состава мембран клеток при недоношенности.

Известно, что биологические мембраны разных клеток организма построены по единому принципу. Считается, что лимфоциты — мигрирующие по всему организму клетки, способны отражать изменения во всех клеточных популяциях. В этой связи лимфоциты рассматриваются в качестве универсальной модели при исследовании различных процессов, протекающих в организме [9, 10].

Цель исследования: изучить содержание фосфолипидных фракций лимфоцитов пуповинной крови у недоношенных детей с разными сроками гестации.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 104 ребенка, в том числе 39 здоровых новорожденных, родившихся доношенными (38–39 нед гестации), и 65 детей, родившихся недоношенными (28–36 нед гестации). Все обследованные дети родились через естественные родовые пути у соматически здоровых матерей.

Новорожденные, родившиеся недоношенными, были разделены на группы в соответствии с гестационным возрастом. В 1-ю группу вошли 36 новорожденных, родившихся на сроке гестации 35–36 нед; во 2-ю — 19 новорожденных с гестационным возрастом 32–34 нед, в 3-ю — 10 новорожденных со сроком гестации 28–31 нед. У всех обследованных новорожденных отсутствовали врожденные пороки развития, клинические признаки воспаления, изменения в общем анализе и в биохимических анализах крови.

Спектр общих фосфолипидов в лимфоцитах пуповинной крови новорожденных изучали методом тонкослойной хроматографии. Лимфоциты выделяли в градиенте плотности фиколл–верографин. Изучали соотношение следующих фракций общих фосфоли-

пидов: фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, а также суммарное содержание легкоокисляемых фракций, в которые входили фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол. Хроматограммы денситометрировали на приборе «Хромоскан — 200» («Hitachi», Япония).

Результаты и обсуждение

При анализе содержания различных фракций общих фосфолипидов в лимфоцитах пуповинной крови обращало на себя внимание повышенное содержание сфингомиелина у недоношенных детей во всех трех группах по сравнению с доношенными новорожденными. Особенно высокие показатели содержания сфингомиелина (см. рисунок) установлены у недоношенных детей 3-й группы ($p=0,004$) с наиболее низким сроком гестации (28–31 нед).

Выявленное нами статистически значимое повышение содержания фракции сфингомиелина у недоношенных детей в сравнении с доношенными и нарастание содержания этого фосфолипида по мере снижения гестационного возраста указывает на повышение жесткости мембран у недоношенных детей. Сфингомиелин — самый насыщенный фосфолипид, повышение содержания которого придает мембранам значительную жесткость [11–13].

Содержание фосфатидилхолина, одного из основных фосфолипидов мембран клеток, было достоверно снижено только у недоношенных детей 3-й группы по сравнению с доношенными детьми (50,5% и 42,9% соответственно; $p=0,016$). В то же время на фоне снижения содержания этого фосфолипида у недоношенных детей отмечено повышение содержания лизофосфатидилхолина с достоверным увеличением этого показателя у детей 3-й группы (2,2%) по сравнению с доношенными детьми (1,05%, $p=0,004$). Лизофосфатидилхолин — продукт реакции гидролитического расщепления фосфатидилхолина. Лизофосфатидилхолин резко изменяет текучесть мембран, способствуя нарастанию нестабильности мембран клеток [14, 15]. Среди легкоокисляемых фракций фосфолипидов достоверных различий не зафиксировано. Отмеченное выше повышение содержания трудноокисляемой фракции фосфолипидов — сфингомиелина у недоношенных новорожденных может быть отчасти компенсаторным, предотвращающим дестабилизацию мембран.

Сфингомиелин — важный компонент мембран и в основном служит структурным элементом миелиновых оболочек нервных клеток, прежде всего аксонов [14]. В отличие от других фосфолипидов, в частности от фосфатидилхолина, который входит примерно в равных количествах в состав мембран клеток в различных органах, сфинголипиды (и главным образом сфингомиелин) сосредоточены преимущественно в нервных волокнах головного мозга [16]. Полагают,

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Фефелова Вера Владимировна — д.б.н., проф., гл. научн. сотр. лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, ORCID: 0000-0002-2865-866X
Лисихина Наталья Владимировна — к.м.н., ст. преподаватель кафедры криминалистики Сибирского юридического института МВД России, асс. кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-9096-5273

Манчук Валерий Тимофеевич — д.м.н., член-корр. РАН, проф., научн. руководитель НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, ORCID: 0000-0001-8374-7385

Овчаренко Елизавета Сергеевна — мл. научн. сотр. лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, ORCID: 0000-0001-6884-7871

Колоскова Татьяна Петровна — к.м.н., вед. научн. сотр. лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, ORCID: 0000-0003-3847-1994

660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

Ковалевская Оксана Игоревна — к.м.н., глав. врач Красноярского межрайонного родильного дома № 5, ORCID: 0000-0001-6257-3603

660100 Красноярск, пр. Свободный, д. 73

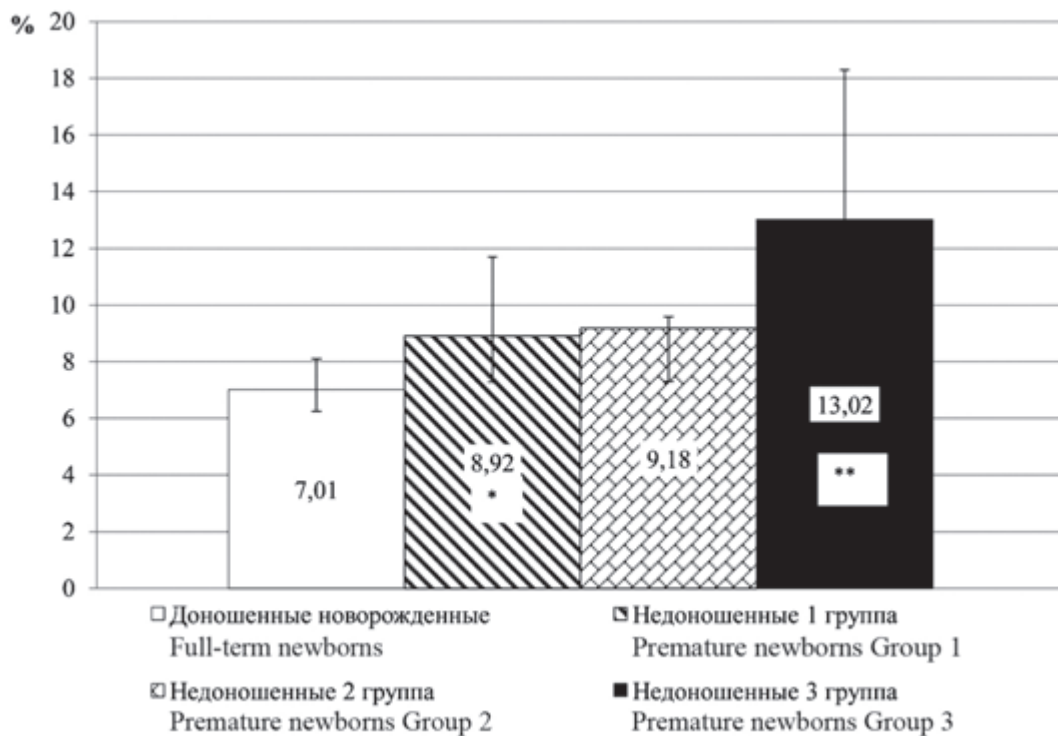


Рисунок. Содержание сфингомиелина в мембране лимфоцитов пуповинной крови у недоношенных новорожденных с разным гестационным возрастом.

Статистическая значимость различий по сравнению с доношенными новорожденными: * – ($p=0,02$), ** – ($p=0,004$)

Figure. Sphingomyeline content (%) in lymphocyte membrane in umbilical cord blood in premature newborns with different gestation age.

Notes: * – statistical meaning of the distinctions in comparison with full-term newborns ($p=0.02$),

** – statistical meaning of the distinctions as compared to full-term newborns ($p=0.004$)

что уровень сфингомиелина, как наиболее важного структурного компонента нейронов, может отражать структурно-метаболические изменения нейромембран [3]. В этой связи выявленное изменение содержания данного фосфолипида в мембранах клеток у недоношенных детей, особенно при очень малых сроках гестации, может сказываться в дальнейшем на особенностях функционирования у них ЦНС.

Патологические процессы ЦНС у детей вносят значительный вклад в структуру детской инвалидности [17, 18]. При проведении экспертной оценки у детей младшего школьного возраста с патологией нервно-психической сферы среди шести наиболее существенных факторов риска развития патологии ЦНС была указана недоношенность [17]. У глубоконедоношенных и особенно у экстремально недоношенных детей нарушаются онтогенез и функционирование структур мозга. Источники литературы сообщают о выявленных у глубоконедоношенных детей (при сравнении с доношенными сверстниками) различий в цитоархитектонике церебральных структур, в том числе таких как кора больших полушарий, таламус, мозжечок и др. [7].

У недоношенных детей выделено состояние, которое обозначено как «незрелость». В то же время подчеркивается, что это состояние говорит не о заболевании, а об особенностях, связанных с постна-

тальным развитием структур, которые должны формироваться внутриутробно [19]. К таким структурам, по-видимому, можно отнести и клеточные мембраны, содержание сфингомиелина в которых значительно различается у недоношенных по сравнению с доношенными детьми.

Нельзя исключить, что обнаруженный высокий уровень сфингомиелина у недоношенных детей может быть связан с процессами миелинизации мембран нервных клеток, которые протекают в период внутриутробного развития. У преждевременно родившегося ребенка высокий уровень этого фосфолипида может отражать еще не завершившийся процесс миелинизации нервных клеток, этапы которого должны были происходить пренатально.

Важно еще раз подчеркнуть, что основная часть сфингомиелина сосредоточена в головном мозге. Сфингомиелин является наиболее важным структурным компонентом мембран нервных клеток [3], что свидетельствует об его особой роли для функционирования ЦНС. В связи с этим изменение содержания такого липида, как сфингомиелин, может сказываться на функциональных особенностях ЦНС у недоношенных детей. Выявленное нами повышение относительного уровня сфингомиелина в лейкоцитах пуповинной крови у недоношенных детей по сравнению с доношенными, по-видимому, может быть

одним из факторов, способствующих формированию у них в последующие этапы онтогенеза структурных и функциональных изменений ЦНС, о которых сообщается в цитированных выше работах [7, 8, 17, 19].

В последнее время сформировалось представление о важном значении липидов, содержащихся в грудном молоке, для оптимального неврологического развития детей. Большое внимание уделяется липидным компонентам мембран жировых глобул грудного молока — фосфолипидам (в том числе сфингомиелину), ганглиозидам и др., которые не входили в стандартные наборы молочных смесей [20–22]. В этой связи пересматриваются требования к набору

компонентов, которые должны входить в состав молочных смесей, использующихся при искусственном вскармливании детей, особенно недоношенных [23].

У недоношенных детей, рождающихся с ограниченными запасами питательных веществ, адекватное питание с ранним снабжением липидами считается важной основой для неврологического и когнитивного развития [24, 25]. Учитывая важную структурно-функциональную роль сфингомиелина для деятельности ЦНС, по-видимому, следует обратить особое внимание на его содержание среди стандартных компонентов при формировании новых молочных смесей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Архипов В.И., Кулагина Т.П., Шевченко Н.А. Влияние экспериментального эпилептогенеза на процессы памяти: роль липидов в механизмах когнитивных нарушений. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 2004; 54(2): 202–209. [Arhipov V.I., Kulagina T.P., Shevchenko N.A. Influence of Experimental Epileptogenesis on Memory: The Role of Lipids in Cognitive Disorders. Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova 2004; 54(2): 202–209. (in Russ)]
- Васильева Е.М., Баканов М.И. Биохимические изменения при неврологической патологии. Биомедицинская химия 2005; 51(6): 581–602. [Vasil'eva E.M., Bakanov M.I. Biochemical changes in neurological pathology. Biomeditsinskaja himija 2005; 51(6): 581–602. (in Russ)]
- Зиньковский А.К., Кочегуров В.В., Зубарев Г.М. Нарушение метаболизма фосфолипидов у подростков с пограничной интеллектуальной недостаточностью. Социальная и клиническая психиатрия 2013; 23(2): 29–32. [Zin'kovskij A.K., Kochegurov V.V., Zubarev G.M. Disordered phospholipid metabolism in adolescents with borderline mental retardation. Social'naja i klinicheskaja psihiatrija 2013; 23(2): 29–32. (in Russ)]
- Алексенко А.В., Гаврилова С.И., Гутнер У.А., Лебедева А.О., Шупик М.А., Колыханова И.В. и др. Исследование эффективности церетона при мягком когнитивном снижении амнестического типа на основе тестирования маркеров липидной природы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017; 117(6): 21–27. [Aleksenko A.V., Gavrilova S.I., Gutner U.A., Lebedeva A.O., Shupik M.A., Kolyhanova I.V. Detection of treatment of amnestic mild cognitive impairment with cereton by testing of lipids markers. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova 2017; 117(6): 21–27. (in Russ)] DOI: 10.17116/jnevro.20171176121-27
- Гаврилова С.И., Алексенко А.В., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Селезнева Н.Д., Пономарева Е.В. и др. Клинико-биологические эффекты Церетона при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. Психиатрия 2017; 73: 5–15. [Gavrilova S.I., Alesenko A.V., Kolyhalov I.V., Fedorova Ja.B., Selezneva N.D., Ponomareva E.V. et al. Clinico-biological effects of Cereton in the treatment of the syndrome of mild cognitive decline of the amnestic type. Psihiatrija 2017; 73: 5–15. (in Russ)]
- Bienias K., Fiedorowicz A., Sadowska A., Prokopiuk S., Car H. Regulation of sphingomyelin metabolism. Pharmacol Rep. 2016; 68(3): 570–581. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.12.008
- Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Долгосрочное влияние недоношенности на постнатальное становление нейрогормональной регуляции. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(1): 27–31. [Ziborova M.I., Keshishjan E.S., Saharova E.S. Long-term impact of prematurity on postnatal neurohormonal regulation. Ros vestn perinatol i pediater 2016; 61(1): 27–31. (in Russ)] DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-1-27-31
- Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А. Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 6–15. [Keshishjan E.S., Saharova E.S., Aljamovskaja G.A. Modern forms of organization of medical and preventive support of premature infants in Russian Federation. Ros vestn perinatol i pediater 2017; 62(5): 6–15. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-6-15
- Крапивкин А.И., Сухоруков В.С., Ключников С.О. Митохондриальные нарушения у детей с расстройствами психологического развития и поведения. Рос вестн перинатол и педиатр 2009; 54(1): 45–52. [Krapivkin A.I., Suhorukov V.S., Kljuchnikov S.O. Mitochondrial disorders in children with mental developmental and behavioral disorders. Ros vestn perinatol i pediater 2009; 54(1): 45–52. (in Russ)]
- Ковтун О.П., Громова Н.Е. Особенности клеточного энергообмена, иммунологические и нейробиохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57(4–2): 26–32. [Kovtun O.P., Gromada N.E. The specific features of cell energy metabolism, the immunological and neurobiochemical criteria for the diagnosis of perinatal hypoxic damage to the central nervous system in newborn infants. Ros vestn perinatol i pediater 2012; 57(4–2): 26–32. (in Russ)]
- Крепс Е.П. Липиды клеточных мембран. Эволюция липидов мозга, адаптационная функция липидов. Л: Наука 1981; 339. [Kreps E.P. Lipids of cell membranes. Evolution of brain lipids, adaptive function of lipids. L: Nauka 1981; 339. (in Russ)]
- Соловей Л.И., Манчук В.Т. Эколого-физиологические и онтогенетические аспекты регуляции метаболических процессов в условиях Крайнего Севера. Красноярск 1996; 156. [Solovej L.I., Manchuk V.T. Ecological-physiological and ontogenetic aspects of the regulation of metabolic processes in the Far North. Krasnoyarsk 1996; 156. (in Russ)]
- Фефелова В.В., Колоскова Т.П., Казакова Т.В., Фефелова Ю.А. Изменение липидного спектра сыворотки крови у молодых мужчин разных соматотипов после пищевой нагрузки. Вопр питания 2015; 84(1): 25–30. [Fefelova V.V., Koloskova T.P., Kazakova T.V., Fefelova Ju.A. Alteration of serum lipid profile in young men with different somatotypes after food load. Voпр pitaniya 2015; 84(1): 25–30. (in Russ)]

14. Мухина Ю.Г., Ильина А.Я., Туркина Т.И., Кириллова Н.И., Дубинкина Е.М., Аландарева А.Г. Характеристика показателей фосфолипидного обмена у новорожденных в зависимости от наличия антифосфолипидных антител. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 56(3): 25–28. [Muhina Yu.G., Il'ina A.Ja., Turkina T.I., Kirillova N.I., Dubinkina E.M., Alandareva A.G. Phospholipid metabolic characteristics in neonatal infants in relation to the presence of antiphospholipid antibodies. Ros vestn perinatol i pediatri 2011; 56(3): 25–28. (in Russ)]
15. Ишутина Н.А., Дорофеев Н.Н. Изменения состава фосфолипидов и микровязкость мембраны эритроцитов крови пуповины у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2015; 57: 100–104. [Ishutina N.A., Dorofeev N.N. The change of phospholipids composition and erythrocytes membrane microviscosity in umbilical cord blood of newborns from mothers with cytomegalovirus infection. Bjuulleten' fiziologii i patologii dyhanija 2015; 57: 100–104. (in Russ)]
16. Ипатова О.М., Торховская Т.И., Захарова Т.С., Халилов Э.М. Сфинголипиды и клеточная сигнализация: участие в апоптозе и атерогенезе (обзор). Биохимия 2006; 71(7): 882–893. [Ipatova O.M., Torhovskaja T.I., Zaharova T.S., Halilov E.M. Sphingolipids and cell signaling: Involvement in apoptosis and atherogenesis. Biohimija 2006; 71(7): 882–893. (in Russ)]
17. Кобринский В.А., Подольная М.А., Пономарева Н.Ю. Экспертная оценка факторов риска патологии центральной нервной системы у детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57 (5): 52–56. [Kobriniskij V.A., Podol'naja M.A., Ponomareva N.Yu. Expert assessment of risk factors for central nervous system pathology in infants. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 57(5): 52–56. (in Russ)]
18. Батышева Т.Т., Крапивкин А.И., Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С., Тихонов С.В. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(6): 7–15. [Batysheva T.T., Krapivkin A.I., Caregorodcev A.D., Suhorukov V.S., Tihonov S.V. Rehabilitation of children with the pathology of central nervous system. Ros vestn perinatol i pediatri 2017; 62(6): 7–15. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-7-15
19. Кешишян Е.С. Недоношенный ребенок: медико-социальные и психолого-педагогические нерешенные вопросы. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60(6): 5–9. [Keshishjan E.S. A preterm infant: unsolved sociomedical and psychopedagogical problems. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60(6): 5–9. (in Russ)]
20. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60(6): 15–21. [Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Gordeeva E.A. Milk fat globule membrane: Innovation discoveries just for today. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60(6): 15–21. (in Russ)]
21. Tanaka K., Hosozawa M., Kudo N., Yoshikawa N., Hisata K., Shoji H. et.al. The pilot study: sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy, randomized control trial. Brain Dev 2013; 35(1): 45–52. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.03.004
22. Nilsson A. Role of Sphingolipids in Infant Gut Health and Immunity. J Pediatr 2016; 173(Suppl): S53–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.076
23. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Мембрана жировых глобул молока: технология будущего уже сегодня. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(2): 35–41. [Komarova O.N., Havkin A.I. The milk fat globule membrane: Technology of the future is just today. Ros vestn perinatol i pediatri. 2016; 61(2): 35–41. (in Russ)]
24. dit Trolli S.E., Kermorvant-Duchemin E., Huon C., Bremond-Gignac D., Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. Early Hum Dev 2012; 88(1): 25–29. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.024
25. Schneider N., Garcia-Rodenas C.L. Early nutritional interventions for brain and cognitive development in preterm infants: a review of the literature. Nutrients 2017; 9(3): 187. DOI:10.3390 / nu9030187

Поступила 14.06.18

Received on 2018.06.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности консервативного лечения детей с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии

Л.В. Якимова¹, Л.А. Харитоновна²

¹ООО «Андреевские больницы – Неболит», г. Москва, Россия;

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

Peculiarities of Conservative Treatment of Children with Cholelithiasis after Cholecystectomy

L.V. Yakimova¹, L.A. Kharitonova²

¹Andreevsky Hospital – Nebolit, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Частота желчнокаменной болезни, в том числе в детском возрасте, постоянно растет. До настоящего времени не разработано лечение этого заболевания после холецистэктомии, что определяет актуальность проблемы. В статье дано патогенетическое обоснование необходимости проведения заместительной терапии ферментными препаратами, назначения щадящей терапии антацидами, гепатопротекторами и холеспазмолитиками, а также подбора пробиотиков в ранний постоперационный период у детей с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию. Представлены данные, указывающие на ошибочность назначения в этот период урсodeоксихолевой кислоты. Особое внимание уделено механизму действия лекарственных средств и возможности их использования для профилактики и/или лечения постхолецистэктомического синдрома у детей разных возрастных групп. Представлен личный опыт применения лекарственных средств у детей с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию.

Ключевые слова: дети, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, ферментные препараты, пробиотики, антациды, холеспазмолитики.

Для цитирования: Якимова Л.В., Харитоновна Л.А. Особенности консервативного лечения детей с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 66–68. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-66-68

The frequency of cholelithiasis, including in children, is constantly growing. For the moment there is no treatment algorithm of this disease after cholecystectomy, which determines the urgency of this problem. The article presents the pathogenetic justification of substitution therapy with enzyme drugs, sparing therapy with antacids, hepatoprotectors and cholelithiasis, as well as probiotics in the early postoperative period in children with cholelithiasis who underwent cholecystectomy. There are data proving fallacy of prescribing ursodeoxycholic acid during this period. Particular attention is paid to the mechanism of action of drugs and the possibility of their use for the prevention and / or treatment of postcholecystectomy syndrome in children of different age groups. We describe our personal experience in the use of drugs in children with cholelithiasis, who underwent cholecystectomy.

Key words: children, cholelithiasis, cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, enzyme drugs, probiotics, antacids, cholelithiasis.

For citation: Yakimova L.V., Kharitonova L.A. Peculiarities of Conservative Treatment of Children with Cholelithiasis after Cholecystectomy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63(5): 66–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-66-68

Частота желчнокаменной болезни, в том числе в детском возрасте, постоянно растет. В ведущих детских стационарах г. Москвы (детские городские больницы № 3, 9, 13 и др.) осуществляется от 50 до 100 холецистэктомий в год [1–5]. У части детей после оперативного вмешательства возникают метеоризм, диарея, запоры и боли в животе, что обусловлено такими состояниями, как нарушение переваривания (мальассимиляция), всасывания (мальабсорбция) пищи. Основу этих нарушений составляет вторичный транзитный дефицит (мальдигестия) панкреатических ферментов, сочетающийся с нарушениями холереза. Все это входит в понятие постхолецистэктомического

синдрома [1, 2, 6, 7]. До настоящего времени не разработано лечение желчнокаменной болезни после холецистэктомии. В связи с этим указанная проблема представляет особый интерес.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 148 детей (44 мальчика, 104 девочки), перенесших холецистэктомию в возрасте от 3 до 15 лет. Всем детям, наряду с целенаправленным сбором анамнеза проводились общеклинические лабораторно-инструментальные исследования, включая ультразвуграфию (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и др. Степень билиарной недостаточности оценивали по результатам динамической гепатобилисцинтиграфии, выполненной до и после хирургического вмешательства. Клинический контроль за состоянием ребенка, лабораторные исследования и УЗИ выполнялись всем детям 1 раз в 3 мес. Клиническая картина заболевания оценивалась с учетом возраста и пола ребенка. В свя-

© Л.В. Якимова, Л.А. Харитоновна, 2018

Адрес для корреспонденции: Якимова Людмила Владимировна — к.м.н., зав. педиатрическим отделением ООО «Андреевские больницы – Неболит» 141006 Московская область, г. Мытищи, Олимпийский проспект, д. 29 Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2298-7427

зи с этим дети были разделены на три группы. В возрасте 3–7 лет было 38 детей (1-я группа); 8–11 лет – 62 ребенка (2-я группа); 12–15 лет – 48 детей (3-я группа).

Результаты и обсуждение

У большинства – у 26 (68,4%) детей 1-й группы на протяжении первых 2–3 дней после операции отмечалось послабление стула, которое сохранялось на протяжении 6–7 дней. Редко – у 5 (13,1%) детей – определялись тянущие боли в животе, чувство тяжести в правом подреберье. Такая клиническая картина могла быть обусловлена отсутствием резервуарной функции желчного пузыря и объемной перегрузкой общего желчного протока. Назначение ферментных препаратов гепатопротекторов со спазмолитическим действием (Гепабене, Гепатосан) приводило к купированию симптомов.

У большинства – у 25 (65,7%) детей 1-й группы диарея сопровождалась активацией факультативной и транзиторной микрофлоры (энтерококки, лактозонегативная кишечная палочка, клебсиелла, протей и др.), что усугубляло процессы малассимиляции и способствовало избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Такая клиническая картина приводила к необходимости коррекции микробиоценоза кишечника. На первом этапе осуществлялась селективная деконтаминация. Назначались специфические бактериофаги (поливалентный, комбинированный, стафилококковый, клебсиеллезный и др.) в сочетании с комплексным иммунным препаратом КИП и ферментами (креон, лактаза беби и др.) [6]. На втором этапе в терапию подключали пре- и пробиотики. При назначении последних учитывалась физиологичность штаммового состава возрасту ребенка и непереносимость пищевых веществ (лактозы – бифиформ беби, бифиформ малыш; декстрин мальтозы и сахарозы – линекс, баксет беби и форте и др.).

Почти у половины – у 18 (47,8%) детей этой возрастной группы желчнокаменная болезнь протекала на фоне аномалий развития желчных путей. На УЗИ выявлялись реактивные изменения головки поджелудочной железы. После холецистэктомии у каждого третьего ребенка – у 11 (28,9%) – определялись признаки ферментативной недостаточности поджелудочной железы в виде стеатореи – у 13 (34,2%), появление зерен крахмала в кале – у 6 (15,8%), непереваренной клетчатки и мышечных волокон – у 8 (21,0%). Терапия осуществлялась подбором ферментов поджелудочной железы (креон, фестал и др.)

У детей в возрасте от 8 до 11 лет (2-я группа) постхолецистэктомический синдром характеризовался иной клинической картиной. Большинство детей – 48 (77,4%) – беспокоили боли в животе. Острые и тупые боли определялись примерно в равных соотношениях – у 23 (37,1%), 25 (40,3%) детей – нарастали на фоне физической нагрузки и погрешностей в диете.

Симптомы диспепсии чаще проявлялись запорами – у 34 (54,8%), реже – тошнотой – у 13 (20,9%), и только у каждого десятого – у 8 (12,9%) – диареей. Стул у большинства детей – у 47 (75,8%) был переваренным. В копрограмме редко определялись зерна крахмала – у 3 (4,8%), непереваренные мышечные волокна – у 7 (11,3%) и стеаторея – у 5 (8,1%). Очевидно, у детей в этом возрасте причиной постхолецистэктомического синдрома является протоковая гипертензия, поскольку холецистэктомия не устраняет обструкцию протоков поджелудочной железы и зачастую усугубляет гипертонус сфинктера Одди [4, 5]. Назначение селективно действующего на сфинктер Одди холеспазмолитика Гимекромон (Одестон) приводило к нивелированию болей в течение 2–3 дней.

У детей 3-й группы (12–15 лет) постхолецистэктомический синдром проявлял себя обострением сопутствующих заболеваний. Так, почти у каждого пятого ребенка желчнокаменная болезнь сочеталась с эзофагитом – у 7 (14,6%) и гастритом – у 8 (16,7%), более чем у половины – у 29 (60,4%) – с гастродуоденитом и нередко с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки – у 4 (8,3%). После холецистэктомии у детей наблюдались признаки обострения сопутствующих заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, появлялись симптомы диспепсии: отрыжка – у 26 (54,1%), изжога – у 17 (35,1%), тошнота – у 11 (22,9%), горечь во рту – у 7 (14,6%). Всех детей беспокоили чувство тяжести и распирания в животе, у каждого третьего – у 17 (35,1%) определялись тянущие, ноющие боли в правом подреберье. У каждого второго наблюдались метеоризм, полифекалия и непереносимость жирной пищи. В копрограмме определялись зерна крахмала – у 13 (27,1%); непереваренные мышечные волокна – у 7 (14,6%) и стеаторея – у 15 (31,3%). У части детей – у 9 (18,9%) с сопутствующими эрозивными гастритами и гастродуоденитами боли в животе сохранялись более 4 нед. Такая клиническая картина в постоперационном периоде, очевидно, была обусловлена активацией секретинного механизма секреции поджелудочной железы. Для нивелирования болей в этих случаях назначались антациды и антисекреторные средства (H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы) [1–5]. Это способствовало обеспечению функционального покоя органа, снижению протокового и тканевого давления, что в свою очередь уменьшало боль в течение первых суток назначения лекарственных средств.

У 1/3 оперированных детей – у 45 (30,4%) не определялось признаков постхолецистэктомического синдрома. Дети чувствовали себя удовлетворительно, не предъявляли жалоб, температура тела была нормальной. На 4-е сутки они были выписаны домой под наблюдение хирурга и участкового педиатра. Для профилактики рецидивов камнеобразования им была назначена урсодеоксихолевая кислота

из расчета 10 мг на 1 кг массы тела. К концу первых суток приема препарата у 25 (55,6%) появилось чувство тяжести в правом подреберье, на третьи сутки — ноющие боли в животе — у 23 (51,1%), отрыжка — у 15 (33,3%), изжога — у 18 (40,0%), запоры — у 32 (71,1%). При эзофагогастродуоденоскопии выявлены ранее не регистрируемые гастроэзофагеальный — у 11 (24,4%) и дуоденогастральный — у 17 (37,8%) рефлюксы. При динамической гепатобилисцинтиграфии отмечалась задержка эвакуации желчи в двенадцатиперстной кишке до 40 мин, что свидетельствовало о спазме сфинктера Одди — у 31 (68,9%). Последнее, очевидно, было обусловлено способностью урсodeоксихолевой кислоты за счет высокой липофильности увеличивать объем выделяемой печенью желчи и ускорению ее передвижения по желчным путям [5, 6]. Это усугубило увеличение давления в общем желчном протоке на фоне рефлекторного спазма сфинктера Одди. Отмена урсodeоксихолевой кислоты и назначение холеспазмолитиков (Гимекромон, Мебеверин) привело к исчезновению чувства тяжести и ноющих болей в правом подреберье на 2-е сутки. Запор сменился холагенной диареей, что свидетельствовало о недостаточности сфинктера

Одди. Подключение в терапию Креона привело к нормализации стула на 3-и сутки. Назначение ингибиторов протонной помпы (Нексиум) и прокинетики (Тримедат) нивелировало изжогу и отрыжку на 2-е сутки от начала лечения у большинства (у 19 из 27) больных с гастроэзофагеальным и дуоденогастральным рефлюксом.

Заключение

Полученные данные позволяют пересмотреть терапевтическую тактику у детей после холецистэктомии. Лечение должно быть направлено на профилактику или лечение постхолецистэктомического синдрома. При отсутствии клинических признаков последнего в течение первого месяца после холецистэктомии необходимо проводить терапию, направленную на щажение сопряженных органов (желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы). Противорецидивную терапию урсodeоксихолевой кислотой следует подключать при нормализации пассажа желчи в двенадцатиперстной кишке и нивелировании дисфункциональных расстройств сфинктера Одди.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. ООО «Анахарсис» 2004; 199. [Ilchenko A.A. Cholelithiasis. Moscow: Anakharsis 2004; 199. (in Russ)]
2. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М: «Анахарсис» 2006; 447. [Ilchenko A.A. Gallbladder and biliary system disorders. Moscow: Anakharsis 2006; 447. (in Russ)]
3. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2008; 376. [Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A. Biliary tract pathology in children. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2008; 376. (in Russ)]
4. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте. Фрайбург: Д-р Фальк Фарма ГмбХ 2002; 152. [Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A. Peculiarities of cholelithiasis in childhood. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH 2002; 152. (in Russ)]
5. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Современные достижения в изучении холелитиаза. Детская гастроэнтерология. Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. М 2006; 352–390. [Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A. Recent advances in the study of cholelithiasis. In: Pediatric gastroenterology. A.A. Baranov, E.V. Klimanskaya, G.V. Rimarchuk (eds). Moscow 2006; 352–390. (in Russ)]
6. Петухов В.А., Туркин П.Ю. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения. Русский медицинский журнал 2002; 10(4): 167–171. [Petukhov V.A., Turkin P.Yu. Exocrine pancreatic insufficiency in cholelithiasis: etiopathogenesis, diagnostics, and treatment guidelines. Russkij meditsinskij zhurnal 2002; 10(4): 167–171. (in Russ)]
7. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М: «Атмосфера» 2006; 416. [Ivanchenkova R.A. Chronic biliary tract disorders. Moscow: Atmosfera 2006; 416. (in Russ)]

Поступила 08.03.18

Received on 2018.03.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии

И.Л. Алимова, А.Н. Демяненко

Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, Россия

Functional Condition of the Cardiovascular System in Children with Type 1 Diabetes depending on the Level of Glycemia

I.L. Alimova, A.N. Demyanenko

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Цель исследования: определить основные параметры ритма сердца у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии в ночные часы. Проведено бифункциональное мониторирование гликемии и ЭКГ у 50 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Возраст больных 10–17 лет. В зависимости от показателей гликемии, суммированных у всех пациентов, выделены три группы наблюдения: 1-я группа ($n=11$) – участки гипогликемии ($\leq 3,9$ ммоль/л), 2-я группа ($n=35$) – участки оптимального уровня гликемии (4,0–9,0 ммоль/л) и 3-я группа ($n=45$) – участки гипергликемии (> 9 ммоль/л). Согласно результатам мониторинга гликемии, 96% детей не имеют целевых показателей гликемии в ночные часы и у 20% пациентов регистрируется бессимптомные ночные гипогликемии. При анализе показателей холтеровского мониторирования ЭКГ наибольшие значения частоты сердечных сокращений (ЧСС), длительности интервала QTc, а также предсердная эктопическая активность чаще регистрировались в периоды гипогликемии. При гипергликемии также отмечалось патологическое удлинение электрической систолы желудочков и большее число желудочковых экстрасистол. Таким образом, ночные гипо- и гипергликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа приводят к удлинению интервала QTc, увеличению количества экстрасистол с наибольшей выраженностью и частотой регистрации при гипогликемии. При гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа отмечается высокий уровень функционирования симпатического отдела вегетативной нервной системы и центрального контура регуляции ритма сердца.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, мониторирование гликемии, холтеровское мониторирование, гипогликемия, гипергликемия, нарушения ритма сердца.

Для цитирования: Алимова И.Л., Демяненко А.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 69–74. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-69-74

Purpose of the study: to determine main parameters of the heart rhythm in children with type 1 diabetes, depending on the night level of glycemia. We performed bifunctional monitoring of glycemia and ECG in 50 patients with type 1 diabetes from 10 to 17 years. Depending on the glycemic parameters summarized in all patients we divided 3 groups: Group 1 ($n=11$) – sites of hypoglycemia (≤ 3.9 mmol/l), Group 2 ($n=35$) – optimal level of glycemia (4.0–9.0 mmol/l) and Group 3 ($n=45$) – sites of hyperglycemia (> 9 mmol/l). According to the results of glycemic monitoring, 96% of children do not have glycemic target marks at night and 20% of patients have asymptomatic night hypoglycemia. When analyzing the parameters of Holter ECG monitoring, the greatest value of heart rate, duration of the QTc interval, as well as atrial ectopic activity were often recorded during periods of hypoglycemia. Hyperglycemia also causes pathologic elongation of the ventricular electric systole and a greater number of ventricular extrasystoles. Thus, night hypo- and hyperglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes leads to an extension of the QTc interval, an increase in the number of extrasystoles with the highest severity and frequency in hypoglycemia. We noted a high level of functioning of the sympathetic department of the autonomic nervous system and the central contour of heart rhythm regulation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in hypoglycemia.

Key words: children, diabetes, glycemic monitoring, Holter monitoring, hypoglycemia, hyperglycemia, heart rhythm disturbances.

For citation: Alimova I.L., Demyanenko A.N. Functional Condition of the Cardiovascular System in Children with Type 1 Diabetes depending on the Level of Glycemia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(5): 69–74 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-69-74

В настоящее время, несмотря на успехи современной диабетологии, проблема достижения компенсации углеводного обмена у пациентов детского возраста остается актуальной. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, только

32% детей и 25% подростков имеют целевые значения гликированного гемоглобина A_{1c} ($< 7,5\%$) [1]. В клинической практике наиболее распространенным фактором, препятствующим достижению целевых показателей углеводного обмена, являются ночные гипогликемии, которые в большинстве случаев протекают скрыто и регистрируются только при проведении непрерывного мониторирования [2, 3]. Бессимптомные ночные гипогликемии потенциально опасны в отношении развития синдрома внезапной сердечной смерти, реализующегося посредством удлинения электрической систолы желудочков [2–6].

© И.Л. Алимова, А.Н. Демяненко, 2018

Адрес для корреспонденции: Алимова Ирина Леонидовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3230-1337

Демяненко Александра Николаевна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8787-6819
214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Однако не только гипогликемия дает проаритмогенный эффект. Доказано, что хроническая гипергликемия также может приводить к электрической нестабильности миокарда [7].

Большинство исследований, изучающих влияние уровня гликемии на состояние сердечно-сосудистой системы, проведены с участием взрослых пациентов. Единичные работы, посвященные бифункциональному исследованию ритма сердца и гликемии у детей с сахарным диабетом 1-го типа, преимущественно описывают характер аритмий при эпизодах гипогликемии и высокой вариабельности гликемии на фоне автономной кардиальной дисфункции [2, 3]. Вместе с тем для клинической практики интерес представляет оценка параметров ритма сердца при различных значениях уровня гликемии в режиме реального времени в ночные часы, когда влияние экзогенных факторов на ритм сердца и уровень гликемии практически отсутствует.

Цель исследования: определить основные параметры ритма сердца у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии в ночные часы.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 50 пациентов в возрасте 10–17 лет (14 лет [12–15]) с сахарным диабетом 1-го типа с длительностью заболевания 2–12 лет (4 [2,6–7] года), находящихся на базисно-болюсной инсулинотерапии. Показатель гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) составил 8,3–14,9% (10,4% [9,1–11,6]).

Всем пациентам проводилось бифункциональное мониторирование гликемии (система непрерывного мониторирования гликемии iPro2, Medtronic Mini-Med, США) и ЭКГ (аппарат холтеровского мониторирования Philips DigiTracPlus, США). Для оценки полученных показателей в суточной записи был выделен ночной период с 23 до 7 ч, характеризующийся отсутствием влияния экзогенных факторов (физическая активность, прием пищи) на уровень гликемии.

Результаты исследования iPro2, суммированные у всех обследованных пациентов, в зависимости от показателей гликемии выделены три группы: 1-я группа ($n=11$) – участки гипогликемии ($\leq 3,9$ ммоль/л), 2-я группа ($n=35$) – участки оптимального уровня гликемии (4,0–9,0 ммоль/л) и 3-я группа ($n=45$) – участки гипергликемии (> 9 ммоль/л) [8].

С целью сопоставления показаний прибора iPro2 и холтеровского монитора для статистической обработки использовались усредненные за 5 мин значения следующих параметров: гликемии, частоты сердечных сокращений (ЧСС), длительности скорректированного интервала QT_c , количества эктопических комплексов, длительности пауз ритма [9].

Учитывая технические возможности аппарата суточного мониторирования ЭКГ (возможность

определения лишь суточной вариабельности сердечного ритма), для оценки вегетативной регуляции сердечного ритма на исследуемых участках гликемии из записи холтеровского мониторирования выделяли 100 кардиоциклов во II стандартном отведении (кардиоинтервалограмма) и анализировали следующие показатели: Mo (мода), с – наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала; AMo (амплитуда моды), % – число значений Mo относительно общего числа кардиоинтервалов; дельта X (dX , вариационный размах), с – разница между максимальным и минимальным значением кардиоинтервалов; ИН (индекс напряжения), усл.ед. – $AMo/2Mo \cdot dX$.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 7,0 (StatSoft, 2009). Статистический анализ осуществляли с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Для подсчета уровня значимости бинарных показателей использовался метод χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Для сравнения двух величин использовали метод Манна–Уитни. Взаимосвязь между двумя исследуемыми показателями изучалась путем корреляционного анализа Спирмена. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25–75]).

Результаты

При индивидуальном анализе показателей бифункционального мониторирования гликемии оптимальные значения зарегистрированы лишь у 2 (4%) пациентов. В состоянии гипергликемии в течение всего периода исследования находились 20 (40%) больных. Длительная гипогликемия в течение всей ночи не отмечалась ни у одного обследуемого, однако эпизоды гипогликемии зарегистрированы у 10 (20%) пациентов. У большинства (56%) детей регистрировались различные показатели гликемии.

Участки оптимального уровня гликемии характеризовались значениями глюкозы 4,1–9,0 ммоль/л (6,9 [5,9–8,4] ммоль/л) длительностью 45–480 мин (220 [143–365] мин), участки гипергликемии – колебаниями показателя глюкозы 9,1–22,1 ммоль/л (12,1 [10,9–14,0] ммоль/л) длительностью 62–480 мин (420 [154–480] мин), участки гипогликемии – уровнем глюкозы 2,2–3,9 ммоль/л (2,8 [2,3–3,2] ммоль/л) длительностью 60–410 мин (198 [120–323] мин). Следует подчеркнуть, что возможности регистрации гипогликемии ниже 2,2 ммоль/л с использованием прибора iPro2 технически отсутствуют. Важным является также факт бессимптомного течения гипогликемии у всех обследованных пациентов.

При анализе показателей холтеровского мониторирования наибольшее значение ЧСС было получено в 1-й группе (80 [73–89] в минуту) в сравнении со 2-й (74 [67–82] в минуту; $p=0,005$) и 3-й (70 [63–79] в минуту;

$p < 0,001$) группами. Статистической разницы в значениях ЧСС на участках оптимального уровня гликемии и гипергликемии не получено ($p = 0,079$; рис. 1).

Наибольшая длительность интервала QTc отмечалась в 1-й группе (450 [433–465] мс) в сравнении со 2-й (434 [420–441] мс; $p < 0,001$) и 3-й (436 [417–446] мс; $p < 0,001$) группами. Длительность среднего интервала QTc во 2-й и 3-й группах не различалась ($p = 0,271$; рис. 2).

Длительность интервала QTc , превышающая патологические значения (более 450 мс), чаще регистрировалась у пациентов в состоянии гипогликемии – у 7 (70%), чем в периоды гипергликемии – у 13 (31%), $p = 0,024$ и оптимального уровня гликемии – у 5 (17%), $p = 0,006$. Разницы в частоте встречаемости патологических значений интервала QTc у пациентов в состоянии гипергликемии и оптимального уровня гликемии получено не было ($p = 0,270$; рис. 3).

Наибольший процент времени регистрации интервала QTc , длительность которого превышала патологические значения, отмечался на участках гипергликемии (52,8%) в сравнении с участками гипогликемии (17,9%; $p < 0,001$) и оптимального уровня гликемии (8,9%; $p < 0,001$). В периоды гипогликемии удлинение электрической систолы желудочков более выражено, чем в периоды оптимального уровня гликемии ($p = 0,023$).

Наибольшая длительность пауз ритма регистрировалась на участках гипергликемии (1,3 [1,2–1,4] с) в сравнении с участками гипогликемии (1,2 [1,0–1,3] с; $p = 0,001$). Разницы по длительности пауз ритма между 3-й и 2-й (1,2 [1,1–1,4] с; $p = 0,080$), а также 1-й и 2-й ($p = 0,055$) группами получено не было.

С одинаковой частотой ($p > 0,05$) регистрировались паузы ритма более 1,5 с в периоды гипогликемии – у 2 (20%), гипергликемии – у 8 (19%) и оптимального уровня гликемии – у 4 (13%). При этом длительность пауз не была связана с уровнем гликемии ($r = 0,18$, $p = 0,05$), но находилась в обратной зависимости от ЧСС ($r = -0,65$, $p < 0,001$) и длительности интервала QTc ($r = -0,39$, $p < 0,001$).

При анализе сердечного ритма были зарегистрированы как предсердные, так и желудочковые экстрасистолы. При этом предсердных экстрасистол больше регистрировалось в периоды гипогликемии (10 [5–26]) в сравнении с периодами гипергликемии (3 [2–13]; $p = 0,052$). Количество предсердных эктопических комплексов на участках оптимального уровня гликемии (6 [3–9]) статистически не различалось с количеством в периоды гипогликемии ($p = 0,103$) и гипергликемии ($p = 0,864$).

Желудочковые экстрасистолы в небольшом количестве регистрировались в периоды гипогликемии (0 [0–1]) и гипергликемии, причем на последних – в большем числе (1 [1–11]; $p = 0,024$).

Желудочковая эктопическая активность одинаково часто встречалась в периоды как гипогликемии – у 2 (20%), так и гипергликемии – у 6 (14%), $p = 0,642$,

а при оптимальном уровне гликемии не регистрировалась (рис. 4).

Предсердные экстрасистолы чаще регистрировались в 1-й группе – у 7 (70%) в сравнении со 2-й группой – у 8 (27%), $p = 0,039$, разницы по частоте регистрации предсердной эктопической активности в состоянии гипергликемии – у 23 (55%) и гипогликемии не выявлено ($p = 0,603$). Однако предсердные экстрасистолы чаще регистрировались в 3-й группе в сравнении со 2-й группой ($p = 0,033$).

Для установления взаимосвязи уровня гликемии, ЧСС и длительности интервала QTc был проведен корреляционный анализ на различных участках гликемии. Получена отрицательная корреляционная связь

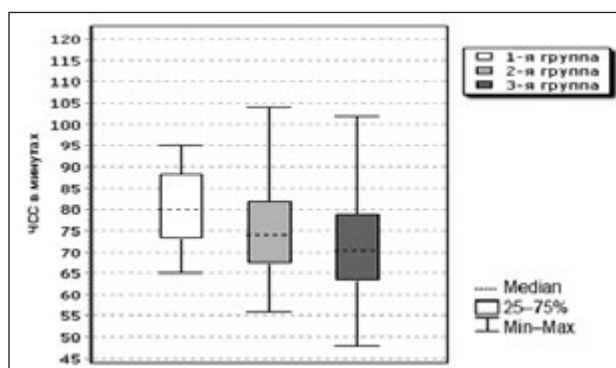


Рис. 1. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в исследуемых группах

Fig. 1. Heart rate in the study groups

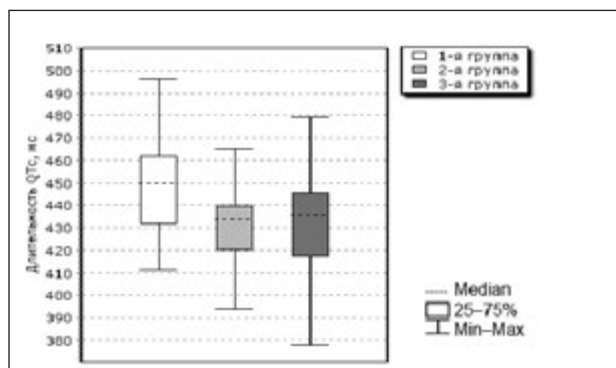


Рис. 2. Длительность интервала QTc в исследуемых группах

Fig. 2. Duration of the QTc interval in the studied groups

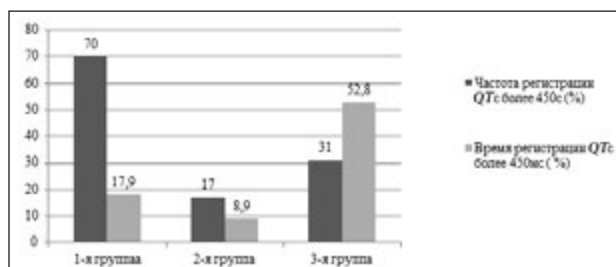


Рис. 3. Частота и время регистрации интервала QTc более 450 мс в исследуемых группах

Fig. 3. Frequency and time of registration of the QTc interval more than 450 ms in the studied groups

между уровнем гликемии и длительностью интервала QTc на участках гипогликемии ($r=-0,38$; $p=-0,041$). При этом связь наибольшей силы ($r=-0,70$; $p=-0,003$) отмечалась при уровне гликемии ниже 2,8 ммоль/л. Также при гипогликемии ниже 2,8 ммоль/л выявлялась корреляционная связь ЧСС и гликемии ($r=0,57$; $p=0,026$). При оптимальном уровне гликемии отмечалась слабая обратная корреляционная взаимосвязь уровня гликемии с ЧСС ($r=-0,21$; $p=0,017$) и длительностью интервала QTc ($r=-0,21$; $p=0,022$), а на участках гипергликемии — уровня гликемии и длительности максимального интервала QTc ($r=0,21$; $p=0,001$).

Диагностика состояния вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы по данным кардиоинтервалографии выявила, что показатель Mo , отражающий гуморальный канал регуляции сердечного ритма, в 1-й группе был меньше, чем в сравниваемых группах (см. таблицу). При этом частота встречаемости данных интервалов относительно всех зарегистрированных кардиоциклов (AMo) была боль-

ше в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами и отражала высокую активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Статистически значимые различия между исследуемыми группами были получены также в отношении вариационного размаха и индекса напряжения. Вариационный размах, отражающий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, в 1-й группе был меньше по сравнению со 2-й и 3-й группами, а индекс напряжения — наоборот, выше. Другими словами, при гипогликемических состояниях отмечается высокий уровень функционирования симпатического звена вегетативной нервной системы и центрального контура регуляции ритма сердца.

Обсуждение

По результатам непрерывного мониторинга гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа установлено, что большинство детей и подростков не имеют целевых показателей гликемии в ночные часы [8].

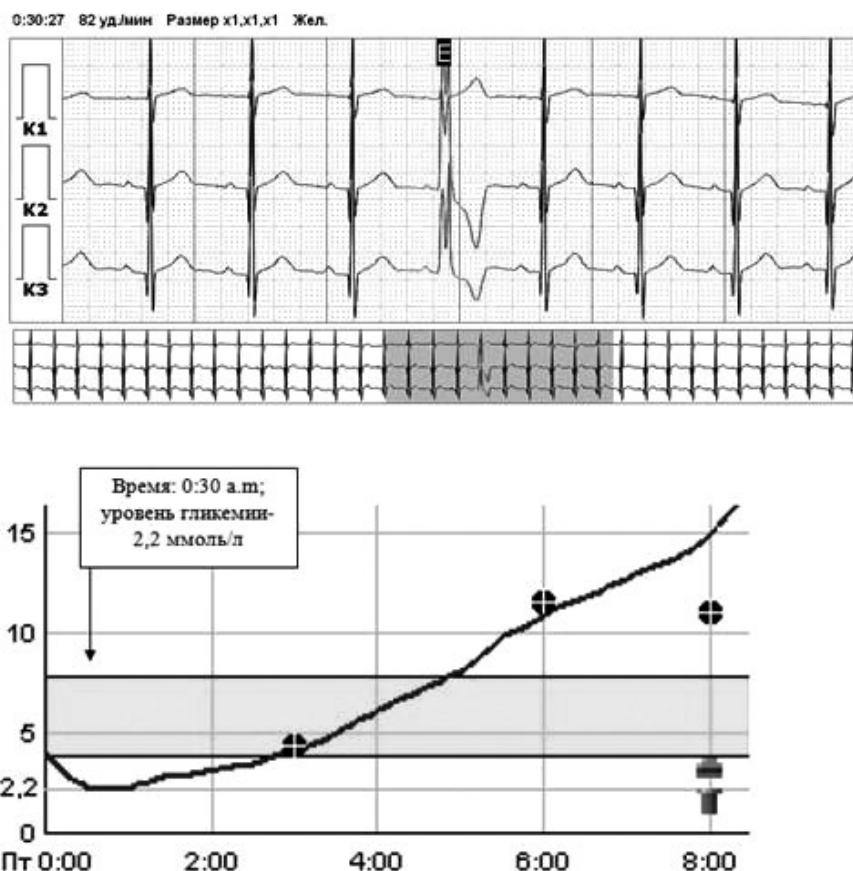


Рис. 4. Фрагменты ночного бифункционального мониторинга ЭКГ (вверху) и гликемии (внизу). Пациент И., 11 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1-го типа.

На фрагменте холтеровского мониторирования ЭКГ с ЧСС 82 в минуту, длительностью QTc 456 мс зарегистрирована желудочковая экстрасистола на фоне гипогликемии 2,2 ммоль/л

Fig. 4. Fragments of the night bifunctional monitoring of ECG (at the top) and glycemia (at bottom). Patient I., 11 years old. Diagnosis: Diabetes mellitus type 1.

On the fragment of the HM with heart rate 82 beats/min and duration of QTc 456 ms was registered ventricular extrasystole on the background of hypoglycemia level 2,2 mmol/l

Таблица. Показатели кардиоинтервалограммы в исследуемых группах
Table. Indicators of cardiointervalogram in the studied groups

Показатель	1-я группа	P_{1-2}	2-я группа	P_{2-3}	3-я группа	P_{1-3}
Mo, с	0,70 [0,67–0,79]	0,011	0,81 [0,71–0,91]	0,959	0,80 [0,73–1,00]	0,022
AMo, %	36 [23–56]	0,002	16 [14–27]	0,498	18 [13–30]	0,005
dX, с	0,20 [0,09–0,28]	0,005	0,26 [0,21–0,44]	0,574	0,34 [0,20–0,50]	0,006
ИН, усл.ед.	164 [72–648]	0,002	31 [20–82]	0,589	28 [19–67]	0,001

Примечание. AMo – амплитуда моды; dX – дельта X (вариационный размах); ИН – индекс напряжения.

При этом важным является факт регистрации гипогликемических состояний (у 20% пациентов), которые, как правило, носили бессимптомный характер.

Следует отметить, что, по данным холтеровского мониторингирования, наибольшие изменения сердечного ритма выявлены именно в периоды гипогликемии, хотя патологические изменения регистрировались и при гипергликемии. Так, наибольшая ЧСС наблюдалось в периоды гипогликемии, что объясняется активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы и снижением тонуса парасимпатической нервной системы, в результате чего в синусовом узле развивается функциональная диссоциация с непродолжительной блокадой в синоатриальном проведении. Имеются клинические наблюдения, доказывающие, что предсердная экстрасистолия также приводит к развитию синусовой тахикардии [10].

Удлинение электрической систолы желудочков является фактором риска развития синдрома внезапной сердечной смерти [9]. В настоящее время установлено, что у пациентов с сахарным диабетом чаще, чем у здоровых лиц, наблюдается удлинение интервала QTc [2,3,6]. В нашем исследовании наибольшая длительность интервала QTc и патологические значения (более 450 мс) интервала QTc чаще регистрировались у пациентов в состоянии гипогликемии. При этом и гипергликемия также приводила к длительному патологическому удлинению электрической систолы желудочков.

Согласно данным литературы, как гипогликемия, так и гипергликемия ассоциируются с риском возникновения фатальных желудочковых аритмий [2, 7]. В нашем исследовании у пациентов жизнеугрожающих аритмий не зарегистрировано.

Между тем желудочковая эктопическая активность встречалась как при гипогликемии, так и при гипергликемии, предсердные экстрасистолы чаще и в большем количестве регистрировались в периоды гипогликемии. Возникновение экстрасистолии у детей в отсутствие органической патологии сердца

часто ассоциируется с нарушением нейровегетативной регуляции сердечного ритма. При этом желудочковая экстрасистолия наиболее часто регистрируется при преобладании парасимпатических влияний, а предсердная экстрасистолия – при активации адренергической системы, причем последний механизм доминирует при сахарном диабете в результате контринсулярного ответа на гипогликемию [3, 11, 12].

Диагностировать нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности можно по результатам кардиоинтервалографии [9, 13, 14]. Согласно полученным данным, при гипогликемических состояниях отмечается высокий уровень функционирования симпатического отдела вегетативной нервной системы и центрального контура регуляции ритма сердца, что сопровождается описанными выше нарушениями, выявленными при мониторинге ЭКГ.

Таким образом, полученные результаты бифункционального мониторингирования гликемии и ЭКГ у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, согласуются с данными других исследований [2, 5, 6]. Однако впервые в режиме реального времени показана взаимосвязь уровня гликемии и нарушений сердечного ритма.

Выводы

1. У 96% детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа не регистрируются целевые показатели гликемии в ночные часы и у 20% пациентов имеют место бессимптомные ночные гипогликемии.
2. Ночные гипо- и гипергликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа приводят к удлинению интервала QTc, увеличению количества экстрасистол с наибольшей выраженностью и частотой регистрации при гипогликемии.
3. При гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа отмечается высокий уровень функционирования симпатического отдела вегетативной нервной системы и центрального контура регуляции ритма сердца.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных

эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. Сахарный диабет 2017; 20(6): 392–402. DOI: 10.14341/DM9460 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. et al. Diabetes

- mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Saharnyj diabet* 2017; 20(6): 392–402. (in Russ)] DOI: 10.14341/DM9460
2. *Лаптев Д.Н., Рыбыкина Г.В.* Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторинге ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет* 2013;16(4): 66–71 DOI: 10.14341/DM2013466-71 [Laptev D.N., Ryabykina G.V. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Saharnyj diabet* 2013; 16(4): 66–71. (in Russ)] DOI: 10.14341/DM2013466-71
 3. *Лаптев Д.Н.* Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет* 2014; 17(4): 87–92. DOI: 10.14341/DM2014487-92 [Laptev D.N. Relationship of hypoglycemia and glucose variability with autonomic dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes. *Saharnyj diabet* 2014; 17(4): 87–92 (in Russ)] DOI: 10.14341/DM2014487-92
 4. Сахарный диабет: диагностика, профилактика, лечение. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестакова. М: Медицинское информационное агентство 2011; 808. [Diabetes mellitus: diagnosis, prevention, treatment. I.I. Dedov, M.V. Shestakova (eds). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2011; 808. (in Russ)]
 5. *Zaccardi F., Khan H., Laukkanen J.A.* Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 177(2): 535–537. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.105
 6. *Metwalley K.A., Hamed S.A., Farghaly H.S.* Cardiac autonomic function in children with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2018. DOI: 10.1007/s00431-018-3122-1
 7. *Nguyen L.* Effects of hyperglycemia on variability of RR, QT and corrected QT intervals in Type 1 diabetic patients: // www.biomedsearch.com/nih/Effects-hyperglycemia-variability-RR-QT/24110063/ Ссылка активна на 13.06.2017
 8. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(20): 1–290.
 9. *Макаров Л.М., Колодятова В.Н., Куприянова О.О.* Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Рос кардиол журн* 2014; 2(106): 6–71. [Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O. National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Ros kardiologicheskij zhurnal* 2014; 2(106): 6–71. (in Russ)]
 10. *Sriram C.S., Gonzalez M.D.* Sinus tachycardia presenting as a wide and narrow complex tachyarrhythmia: What is the ‘link’? *J Electrocardiol* 2018; 51(3): 357–361. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.02.005
 11. *Школьникова М.А., Березницкая В.В.* Диагностика и медикаментозное лечение желудочковой экстрасистолы у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2008; 53(2): 60–67. [Shkolnikova M.A., Bereznitskaya V.V. Diagnosis and drug treatment for ventricular premature beats in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2008; (53)2: 60–67. (in Russ)]
 12. *Yue D.T., Herzig S., Marban E.* Beta-adrenergic stimulation of calcium channels occurs by potentiation of high-activity gating models: // <http://www.biomedsearch.com/nih/Beta-adrenergic-stimulation-calcium-channels/1689051/> Ссылка активна на 13.06.2017
 13. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А. и др.* Анализ вариабельности ритма сердца при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестн аритмол* 2001; 24: 65–87. [Baevskij R.M., Ivanov G.G., Chirejkin L.V., Gavrilushkin A.P., Dovgalevskij P.Ja., Kukushkin Yu.A. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines). *Vestn aritmologicheskikh sistem* 2001; 24: 65–87]
 14. *Алимова И.Л.* Диабетическая нейропатия у детей и подростков: нерешенные проблемы и новые возможности. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(3): 114–123. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-3-114-123 [Alimova I.L. Diabetic neuropathy in children and adolescents: Unsolved problems and new opportunities. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2016; 61(3): 114–123. (in Russ)] DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-3-114-123

Поступила 14.06.18

Received on 2018.06.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности аминокислотного профиля у детей с нарушениями двигательной активности желудочно-кишечного тракта

А.А. Зиганшина¹, В.С. Сухоруков², В.П. Булатов¹

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

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия

Characteristics of the Amino Acid Profile in Children with Impaired Motor Activity of the Gastrointestinal Tract

А.А. Ziganshina¹, V.S. Sukhorukov², V.P. Bulatov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель: выявить особенности аминокислотного профиля у детей с различными вариантами нарушений двигательной активности желудочно-кишечного тракта. Обследованы 100 пациентов диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан. В основную группу вошли 80 пациентов, в числе которых 40 — с установленным диагнозом «функциональный запор», а также 40 — с эндоскопически верифицированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Контрольная группа состояла из 20 соматически здоровых детей без признаков патологии желудочно-кишечного тракта. Проводилось определение содержания аминокислот в сухих пятнах крови с помощью жидкостной тандемной хроматомасс-спектрометрии на аппарате Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC/MS (США). Статистический анализ полученных результатов осуществлялся с помощью программы GraphPad InStat (версия 3.05; 2000) и Statistica 10.0. **Результаты.** Установлены различия аминокислотного состава крови пациентов с нарушениями двигательной активности пищеварительного тракта по сравнению со здоровыми детьми. В исследуемой группе в наибольшей степени был повышен уровень лейцина. Выявленные изменения коррелировали со степенью тяжести исследуемых заболеваний.

Выводы. Нарушения двигательной активности органов пищеварения сопровождаются изменениями аминокислотного профиля, которые ассоциированы с выраженностью функционального запора и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Некоторые аминокислоты, в особенности лейцин и аргинин, могут быть использованы для диагностики вторичной митохондриальной дисфункции в детской гастроэнтерологии наряду с общепринятыми биохимическими и хроматомасс-спектрометрическими маркерами.

Ключевые слова: дети, функциональный запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, митохондриальная дисфункция, нарушения клеточного энергообмена, аминокислоты.

Для цитирования: Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П. Особенности аминокислотного профиля у детей с нарушениями двигательной активности желудочно-кишечного тракта. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 75–80. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–75–80

Purpose. To identify the characteristics of the amino acid profile in children with various disturbances of the motor activity of the gastrointestinal tract. We examined 100 patients treated at the diagnostic department of the Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan. The main group consisted of 80 patients, 40 of whom were diagnosed with functional constipation, and 40 patients were diagnosed with endoscopically verified gastroesophageal reflux disease. The control group consisted of 20 somatically healthy children with no signs of pathology of the gastrointestinal tract. We determined the content of amino acids in dry blood stains using liquid tandem chromatography-mass spectrometry on Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC/MS (USA). We performed statistical analysis of the results using GraphPad InStat (version 3.05; 2000) and Statistica 10.0.

Results. We found differences in the amino acid composition of blood of the patients with impaired motor activity of the digestive tract as compared to healthy children. The level of leucine was increased to the greatest extent in the study group. The revealed changes correlated with the severity of the disease.

Conclusions. Disorders in the motor activity of the digestive organs are accompanied by changes in the amino acid profile that are associated with the severity of functional constipation and gastroesophageal reflux disease. Some amino acids, in particular leucine and arginine, can be used to diagnose secondary mitochondrial dysfunction in pediatric gastroenterology along with conventional biochemical and chromatomass-spectrometric markers.

Key words: children, functional constipation, gastroesophageal reflux disease, disorders of gastrointestinal motility, mitochondrial dysfunction, disturbances in cellular energy metabolism, aminoacids.

For citation: Ziganshina A.A., Sukhorukov V.S., Bulatov V.P. Characteristics of the Amino Acid Profile in Children with Impaired Motor Activity of the Gastrointestinal Tract. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 75–80 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–75–80

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Зиганшина Арина Алексеевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, RCID: 0000-0001-5833-9160

Булатов Владимир Петрович — д.м.н., проф., кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49.

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0552-6939

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В последние годы как в России, так и за рубежом проводятся исследования, направленные на изучение специфической роли определенных аминокислот в норме и при различных заболеваниях [1–4]. Доказано, что, помимо общей для всех аминокислот протеиногенной функции, определенные представители этой группы органических соединений принимают непосредственное участие в обменных процессах, обеспечивают деятельность клеточной сигнальной системы, экспрессию генов, поддержание иммунитета и т.д. [1–3]. Некоторые аминокислоты имеют трофические и защитные свойства [2]. Особого внимания заслуживает участие данных соединений в процессах тканевой энергетики в качестве поставщиков промежуточных метаболитов для обеспечения реакций цикла трикарбоновых кислот и глюконеогенеза [4]. Определенные варианты вторичной митохондриальной дисфункции сопровождаются задержкой катаболизма некоторых аминокислот с их накоплением в крови [5]. Следовательно, большой интерес представляет изучение роли данных соединений в обеспечении клеточного энергообмена.

Согласно данным современной литературы и результатам предыдущих исследований, нарушения двигательной активности желудочно-кишечного тракта сопровождаются изменением цитоэнергетического статуса его тканей [6–10]. В частности, для оценки состояния клеточного энергообмена у детей с моторной дисфункцией верхних и нижних отделов пищеварительного тракта ранее проводилось определение уровня молочной и пировиноградной кислот в биологических жидкостях (кровь, слюна, желудочный сок), цитохимическая оценка активности митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы в лейкоцитах периферической крови, изучение содержания карнитинов и ацилкарнитинов в сухих каплях крови [11–14]. Однако на сегодняшний день в литературе отсутствуют данные об аминокислотном профиле детей с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования: выявить особенности аминокислотного профиля у детей с различными вариантами нарушений двигательной активности желудочно-кишечного тракта.

Характеристика детей и методы исследования

Проведение научного исследования одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета. Обследованы 100 пациентов диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан. Возраст обследованных колебался от 2 до 17 лет. Дети были разделены на две группы. В основную группу вошли 80 пациентов, в том числе 40 — с установленным диагнозом «функциональный запор», согласно Российским рекомендациям общества детских гастроэнтерологов (2014), а также 40 — с эндоскопически верифицированной «гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью». Контрольная группа состояла из 20 условно здоровых детей без признаков острых соматических и/или инфекционных заболеваний и вне рецидивов хронической патологии. В качестве специального метода исследования проводилось определение содержания аминокислот в сухих пятнах крови с помощью жидкостной tandemной хромато-масс-спектрометрии на аппарате Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC/MS (США).

Статистическая обработка информации осуществлялась с использованием программ GraphPadIn-Stat (версия 3.05; 2000) и Statistica 10.0. В ходе анализа были применены параметрические методы статистики в соответствии с нормальным распределением признака по результатам теста Шапиро–Уилка. При сравнении средних величин в совокупностях рассчитывался t -критерий Стьюдента. Взаимосвязь между признаками оценивалась с применением корреляционного анализа параметрическим методом Пирсона. Значения коэффициента корреляции оценивались в соответствии со шкалой Чеддока. Вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (p) считали равной менее 0,05.

Таблица 1. Сопоставление исследуемых групп по полу и возрасту

Table 1. Comparison of the study groups by gender and age

Группа обследуемых	Пол				Возраст, годы
	мальчики		девочки		(M±m)
	абс.	%	абс.	%	
Основная:	55	68,75	25	31,25	9,15±0,57
В том числе					
дети с функциональный запором	24	60,0	16	40,0	6,62±0,73
дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	31	77,5	9	22,5	12,4±0,56
Контрольная	10	50,0	10	50,0	9,3±1,12
Всего	65	65,0	35	35,0	9,18±0,51

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена характеристика выделенных групп. По данным таблицы можно сделать выводы, что патологический гастроэзофагеальный рефлюкс более типичен для детей подросткового возраста, что может объясняться наличием у них вредных привычек, склонностью к употреблению «фаст фуда», нерегулярным приемом пищи. Нарушения дефекации чаще наблюдались у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Этот период характеризуется приобретением навыков использования туалета, а также началом посещения общественных учреждений (детский сад, школа, секции и кружки), что сопряжено со стрессом. Кроме того, такие дети не всегда имеют возможность регулярно опорожнять кишечник в комфортных домашних условиях. Большинство пациентов с нарушениями моторики верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта — мужского пола. Вероятной причиной этого может являться более высокий уровень базальной желудочной секреции у мальчиков.

Средняя длительность нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта составила $26,05 \pm 4,31$ мес, функционального запора — $40,4 \pm 5,69$ мес. Исследуемые группы сопоставимы по продолжительности заболевания ($p=0,06$). Отягощенную наследственность по патологии желудочно-кишечного тракта имели 12 (30%) детей с функциональным запором и 16 (40%) пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без достоверных различий между нозологическими формами ($p=0,24$). Среди пациентов с нарушениями дефекации преобладали дети с субкомпенсированным запором — 30 (75%). Дети с компенсированным вариантом заболевания — 2 (5%) поступили на повторную госпитализацию планово. Доля пациентов с декомпенсированным запором составила 20% ($n=8$). У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в одинаковой степени было распространено средне-

Таблица 2. Структура специфических жалоб в группе детей с функциональным запором

Table 2. Specific complaint structure in the group of children with functional constipation

Жалобы	Количество детей	
	абс.	%
Нерегулярный стул	33	82,5
Стул по типу «овечьего кала»	22	55
Болезненный акт дефекации	19	47,5
Отсутствие самостоятельного стула	16	40
Вздутие живота	15	37,5
Боли в животе	13	32,5
Стул широкий в диаметре	11	27,5

тяжелое и легкое течение заболевания — у 18 (45%). Осложненные варианты эзофагита встречались значительно реже — у 4 (10%).

Нами была изучена структура жалоб в группе детей с функциональным запором (табл. 2) и проанализированы клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в соответствующей группе (табл. 3). Основываясь на данных табл. 3, можно сделать вывод, что у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на первый план выходили пищеводные симптомы. У некоторых представителей этой группы регистрировались экстраэзофагеальные проявления рефлюкс-эзофагита. Выявлена корреляция жалоб на ночной кашель и першение в горле

Таблица 3. Проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у наблюдавшихся детей

Table 3. Gastroesophageal reflux disease symptoms in studied children population

Проявления	Количество детей	
	абс.	%
Пищеводные проявления		
Боли в эпигастрии	33	82,5
Изжога	13	32,5
Отрыжка	13	32,5
Рвота	5	12,5
Регургитация	4	10
Одинофагия	2	5
Симптом «мокрой подушки»	2	5
Чувство горечи во рту	1	2,5
Внепищеводные проявления		
Легочные (кашель)	4	10
Отоларингологические (першение в горле, осиплость голоса)	6	15
Вегетативные (нарушение сна)	3	7,5
Кардиологические (аритмия)	1	2,5
Стоматологические (кариес)	3	7,5

Таблица 4. Эндоскопические показатели у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Table 4. Endoscopy findings in children with gastroesophageal reflux disease

Эндоскопический признак	Количество детей	
	абс.	%
Гастроэзофагеальный рефлюкс	40	100
Гипотония кардии	19	47,5
Дуоденогастральный рефлюкс	19	47,5
Эрозии пищевода	9	22,5
Халазия кардии	5	12,5
Псевдополип пищевода	2	5

Таблица 5. Средние значения аминокислот (в мкмоль/л) в крови детей с различными вариантами нарушений моторики желудочно-кишечного тракта ($M \pm m$)Table 5. Mean amino acid values in the blood of children with different types of gastrointestinal motility disorders ($M \pm m$)

Показатель	Запор ($n=40$)	Рефлюкс-эзофагит ($n=40$)	Контроль ($n=20$)
Аспарагиновая кислота	89,14 $\pm$ 8,06	91,17 $\pm$ 14,31	98,29 $\pm$ 13,16
Глутаминовая кислота	299,79 $\pm$ 10,46	332,78 $\pm$ 16,42*	272,76 $\pm$ 14,48
Тирозин	64,56 $\pm$ 3,79	85,89 $\pm$ 5,19*	66,94 $\pm$ 6,78
Аргинин	39,78 $\pm$ 2,33*	48,29 $\pm$ 4,31*	27,73 $\pm$ 3,19
Цитруллин	30,82 $\pm$ 1,30	28,82 $\pm$ 1,43	26,83 $\pm$ 1,89
Фенилаланин	61,79 $\pm$ 2,72	62,75 $\pm$ 3,32	52,35 $\pm$ 4,93
Метионин	13,25 $\pm$ 1,12	13,93 $\pm$ 0,99	10,80 $\pm$ 1,33
Орнитин	73,72 $\pm$ 5,03	83,70 $\pm$ 7,85*	64,25 $\pm$ 4,29
Лейцин/изолейцин	214,72 $\pm$ 11,43*	198,04 $\pm$ 15,19*	154,66 $\pm$ 15,77
Валин	258,42 $\pm$ 16,15	254,86 $\pm$ 12,09	239,80 $\pm$ 20,81
Аланин	251,37 $\pm$ 20,99	294,86 $\pm$ 14,54	309,48 $\pm$ 32,45
Глицин	219,89 $\pm$ 15,13	248,24 $\pm$ 17,59	205,13 $\pm$ 15,19

Примечание. * – Статистически значимые различия с группой условно здоровых детей ($p < 0,05$).

с регургитацией ($r=0,56$, $p=0,01$; $r=0,49$, $p=0,01$ соответственно). Распределение признаков по итогам эзофагогастродуоденоскопии представлено в табл. 4.

Средние значения показателей аминокислот в основной и контрольной группах представлены в табл. 5. Как следует из табл. 5, показатели аминокислот в исследуемых группах находились в пределах референтного диапазона за исключением лейцина, содержание которого превысило норму (66–102 мкмоль/л) у 45% пациентов с функциональным запором и у 33% – с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. При этом сравнение средних значений с группой условно здоровых детей показало более высокое содержание аргинина и лейцина у пациентов с заболеваниями как пищевода, так и кишечника, а глутамата, тирозина и орнитина – у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ($p < 0,05$). Единственным статистически значимым различием между аминокислотным составом в группах «функциональный запор» и «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» было более высокое содержание тирозина у детей с эзофагитом ($p < 0,01$).

По результатам статистического анализа содержание ряда аминокислот в крови коррелировало со специфическими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта: уровень орнитина – с отсутствием позывов на дефекацию ($r=0,39$, $p=0,04$), тирозина – с абдоминальными болями ($r=0,31$, $p=0,04$), лейцина – с наличием «овечьего кала», отсутствием самостоятельного стула и нерегулярной дефекацией ($r=0,35$, $p=0,04$; $r=0,33$, $p=0,04$; $r=0,33$, $p=0,04$ соответственно). Показатели некоторых аминокислот взаимосвязаны с эндоскопическими признаками гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: глутамата и орнитина –

с наличием эрозий в пищеводе ($r=0,32$, $p=0,04$; $r=0,31$, $p=0,04$ соответственно), тирозина – с гипотонией кардии ($r=0,42$, $p=0,04$). Выявлено, что значения лейцина в крови повышаются по мере нарастания степени тяжести эзофагита ($r=0,43$, $p=0,03$).

Предварительно мы оценили состояние клеточного энергообмена у наблюдавшихся пациентов посредством определения содержания лактата и пирувата в плазме крови, а также исследования карнитинового профиля в сухих каплях крови. При изучении полученных нами данных была выявлена прямая корреляция значений лейцина с показателями пирувата ($r=0,35$, $p=0,01$), свободного карнитина ($r=0,44$, $p=0,01$) и карнитиновым коэффициентом – соотношением связанной и свободной фракций карнитина ($r=0,44$, $p=0,04$), а также получена обратная корреляция с уровнем связанного карнитина ($r=-0,31$, $p=0,04$). Уровень аргинина был обратно пропорционален карнитиновому коэффициенту ($r=-0,30$, $p=0,04$).

Выявленное у детей с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта повышение содержания лейцина в крови может объясняться рядом его специфических функций и характеристик. В первую очередь лейцин является протеиногенной аминокислотой [1, 15]. Следовательно, изменения его метаболизма могут лежать в основе снижения синтеза белков, формирующих гладкомышечные клетки органов пищеварения, что неизбежно приведет к нейромышечной дисфункции патогенетически и к симптомам нарушений моторики желудочно-кишечного тракта клинически [16, 17]. Помимо поддержания структуры миоцитов, лейцин осуществляет в них энергетическую функцию [1]. Лейцин относится к группе аминокислот с разветвленной цепью [3]. Распад таких соединений

для их последующего участия в цикле трикарбоновых кислот происходит в митохондриях. Таким образом, повышенное содержание лейцина в крови может свидетельствовать о нарушениях его метаболизма в связи с митохондриальной дисфункцией [4].

Установлено, что аргинин обладает ранозаживляющими, противовоспалительными и гастропротективными свойствами [2, 18]. Доказано, что прием препаратов L-аргинина стимулирует биогенез митохондрий, мышечную силу, гликолиз, а также восстанавливает моторно-эвакуаторную деятельность желудочно-кишечного тракта [19].

Одним из последствий митохондриальной дисфункции является нарушение антиоксидантной защиты, что заключается в гиперпродукции активных форм кислорода [20]. Согласно данным литературы, некоторые аминокислоты, в том числе глутамат и аргинин, обладают антиоксидантными свойствами [15, 21]. Кроме того, лейцин, аргинин, глутамат и орнитин стимулируют регенерацию слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта [1, 15, 18, 22, 23]. Аспартат и глутамат являются одними из основных метаболических энергетических субстратов для кишечника [2, 15].

При сравнении средних значений аминокислот при двух вариантах проявлений моторной дисфункции желудочно-кишечного тракта единственным достоверным различием между группами детей с функциональным запором и гастроэзофагеальной

рефлюксной болезнью было более высокое содержание тирозина в крови пациентов с рефлюкс-эзофагитом ($p < 0,01$). Данное соединение оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру пищеварительного тракта, в особенности на нижний пищеводный сфинктер. Следовательно, тирозин может играть определенную роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [24].

Зарегистрированная корреляция содержания ряда аминокислот с клиническими проявлениями нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, а также с эндоскопическими критериями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни служит дополнительным доказательством наших предположений в отношении изменения метаболизма аминокислот у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и функциональным запором.

Таким образом, принимая во внимание полученные результаты исследования профиля аминокислот у детей с моторной дисфункцией различных отделов желудочно-кишечного тракта, можно сделать вывод об их участии в формировании нарушений клеточного энергообмена у таких пациентов. Следовательно, определенные представители, в особенности лейцин и аргинин, могут быть использованы для диагностики вторичной митохондриальной дисфункции в детской гастроэнтерологии наряду с общепринятыми биохимическими и хроматомасс-спектрометрическими маркерами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Калинин О.В. Специфические функции незаменимых аминокислот. Молодежь и наука 2016; 1: 2. [Kalinin O.V. Specific functions of essential amino acids. Molodezh' i nauka 2016; 1: 2. (in Russ)]
2. Bao X., Feng Z., Yao J. Roles of Dietary Amino Acids and Their Metabolites in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. Mediators of Inflammation 2017; 2017: 6869259. DOI: 10.1155/2017/6869259
3. Tamanna N., Mahmood N. Emerging Roles of Branched-Chain Amino Acid Supplementation in Human Diseases. Int Sch Res Notices 2014; 2014: 235619. DOI: 10.1155/2014/235619
4. Bröer S., Bröer A. Amino acid homeostasis and signaling in mammalian cells and organisms. Biochem J 2017; 474(12): 1935–1963. DOI: 10.1042/BCJ20160822
5. Жлоба А.А., Маевская Е.Г., Катыева Н.С. Метилмалоновая ацидемия и аминокислоты — источник метилмалоновой кислоты и интермедиатов цикла Кребса у лиц старшего возраста. Клиническая геронтология 2012; 18(5–6): 35–39. [Zhloba A.A., Maevskaja E.G., Katysheva N.S. Methylmalonic acidemia and amino acids — the source of methylmalonic acid and intermediates of the Krebs cycle in older age groups. Klinicheskaja gerontologija 2012; 18(5–6): 35–39. (in Russ)]
6. Зиганшина А.А. Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(6): 38–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-38-42 [Ziganshina A.A. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(6): 38–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-38-42 (in Russ)]
7. Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П. Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-эзофагитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(2): 88–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-88-92 [Ziganshina A.A., Sukhorukov V.S., Bulatov V.P. Mitochondrial dysfunction in children with reflux esophagitis. Ros Vestn Perinatol i Peditr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(2): 88–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-88-92 (in Russ)]
8. Семенова Г.Ф., Комарова Е.В., Потанов А.С. Информативность основного энергообмена митохондрий лимфоцитов периферической крови у детей с хроническими запорами. Вopr соврем педиатр 2007; 6(3): 48–52. [Semenova G.F., Komarova E.V., Potapov A.S. Informativeness of the main energy exchange in mitochondria of peripheral blood lymphocytes in children with chronic constipation. Vopr sovrem peditr Current Pediatrics) 2007; 6(3): 48–52. (in Russ)]
9. Каламбет Е.И., Османов И.М., Сухоруков В.С. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция при заболеваниях органов пищеварения у детей. Вopr практич педиатр 2012; 2: 69–72. [Kalambet E.I., Osmanov I.M., Sukhorukov V.S. Disorders of cellular energy exchange and their correction in diseases of the digestive system in children. Vopr praktich peditr 2012; 2: 69–72. (in Russ)]
10. Омарова З.М., Юрьева Э.А., Шабельникова Е.И. Признаки нарушения клеточного энергообмена у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в регионе с повышенным содержанием пестицидов. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 3: 72–76. [Omarova Z.M., Yur'eva E.A., Shabel'nikova E.I. Signs of a violation of cellular energy metabolism in children with diseases of the gastrointestinal tract

- in a region with a high content of pesticides. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 3: 72–76. (in Russ)]
11. Сухорукое В.С. Гастроинтестинальные нарушения при полисистемной митохондриальной недостаточности. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2008; 5: 43–47. [Sukhorukov V.S. Gastrointestinal disorders in polysystemic mitochondrial insufficiency. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2008; 5: 43–47. (in Russ)]
 12. Laar P., Zweers H. E., Knuijt S. Dysphagia, malnutrition and gastrointestinal problems in patients with mitochondrial disease caused by the m3243A>G mutation. *Netherl J Med* 2015; 73(1): 30–36.
 13. Fujii A., Yoneda M., Ohtani M. Gastric Dysmotility Associated with Accumulation of Mitochondrial A3243G Mutation in the Stomach. *Internal Medicine* 2004; 43(12): 1126–1130.
 14. Murata S., Inoue K., Aomats T. Supplementation with carnitine reduces the severity of constipation: a retrospective study of patients with severe motor and intellectual disabilities. *J Clin Biochem Nutr* 2017; 60(2): 121–124. DOI: 10.3164/jcbs.16-52
 15. Шейбак Л.Н. Особенности обеспечения и потребность в аминокислотах в периоде новорожденности. *Вестник Витебского государственного медицинского университета* 2015; 14(2): 23–30. [Shejbak L.N. Features of the supply and the need for amino acids in the neonatal period. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2015; 14(2): 23–30 (in Russ)]
 16. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Нарушения моторики органов пищеварения и общие принципы их коррекции. *Лечащий врач* 2010; 7: 12–15. [Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Motility disorders of the digestive system and general principles for their correction. *Lechashhij vrach* 2010; 7: 12–15. (in Russ)]
 17. Бенца Т.М. Диагностика и лечение синдрома нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта. *Крымский терапевтический журнал* 2010; 2(15): 171–176. [Benca T.M. Diagnosis and treatment of the syndrome of motor disorders of the upper digestive tract. *Krymskij terapevticheskij zhurnal* 2010; 2(15): 171–176. (in Russ)]
 18. Животова Е.Ю., Болоняева Н.А., Сазонова Е.Н. Роль аминокислоты аргинин в механизмах влияния даларгина на регенерацию слизистой оболочки желудка. *Морфология* 2009; 136(4): 57b. [Zhivotova E.Yu., Bolonjaeva N.A., Sazonova E.N. The role of amino acid arginine in the mechanisms of influence of dalargin on the regeneration of the gastric mucosa. *Morfologija* 2009; 136(4): 57b. (in Russ)]
 19. Novytska-Usenko L.V., Diomin S.H. Effect of metoclopramide and L-arginine on the performance of motor-evacuation function of the gastrointestinal tract and on hemodynamics after urgent abdominal surgeries. *Медицина неотложных состояний* 2015; 2(65): 98–103. DOI: 10.22141/2224-0586.2.65.2015.79478
 20. Звягина В.И., Медведев Д.В., Бельских Э.С. Воздействие донора оксида азота (II) L-аргинина на активность митохондриальных оксидоредуктаз и окислительные процессы в ткани сердца крыс в условиях дефицита оксида азота. *Фундаментальные исследования* 2013; 8(5): 1087–1091. [Zvjagina V.I., Medvedev D.V., Bel'skih E.S. The effect of L-arginine (II) nitric oxide donor on the activity of mitochondrial oxidoreductases and oxidative processes in rat heart tissue in conditions of deficiency of nitric oxide. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 8(5): 1087–1091. (in Russ)]
 21. Арутюнянц А.А., Лохов Р.Е., Саламова Н.А. Изучение антиоксидантной активности аминокислот. *Башкирский химический журнал* 2012; 19(1): 169–171. [Arutjunjanc A.A., Lohov R.E., Salamova N.A. The study of the antioxidant activity of amino acids. *Bashkirskij himicheskij zhurnal* 2012; 19(1): 169–171. (in Russ)]
 22. Wu G., Bazer F.W., Davis T.A. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids* 2009; 37(1): 153–168. DOI: 10.1007/s00726-008-0210-y
 23. Wang Y., Zhang L., Zhou G. Dietary L-arginine supplementation improves the intestinal development through increasing mucosal Akt and mammalian target of rapamycin signals in intra-uterine growth retarded piglets. *Br J Nutr* 2012; 8(8): 1371–1381. DOI: 10.1017/S0007114511006763
 24. Tumility L., Davison G., Beckmann M. Oral tyrosine supplementation improves exercise capacity in the heat. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 2941–2950. DOI: 10.1007/s00421-011-1921-4

Поступила 13.06.18

Received on 2018.06.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Адаптация детей к обучению в учреждениях различного типа: влияние вегетативного гомеостаза и личностных адаптивных ресурсов

И.И. Пшеничникова¹, М.А. Школьников², И.Н. Захарова¹, Т.М. Творогова¹

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

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Adaptation of Children to Studying in Various Institutions: the Influence of Vegetative Homeostasis and Personal Adaptive Resources

I.I. Pshenichnikova¹, M.A. Shkolnikova², I.N. Zaharova¹, T.M. Tvorogova¹

¹Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia;

²Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

С целью изучения особенностей адаптации детей к условиям воздействия умеренного хронического стресса обследованы 177 здоровых детей в возрасте 10–12 лет, приступивших к обучению в учреждениях разного типа. Исследовались: объем образовательной нагрузки, успеваемость, параметры вегетативного гомеостаза, личностные характеристики и стиль адаптивного поведения. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводилась при помощи суточного мониторинга ЭКГ и артериального давления. Длительность наблюдения составила 2,5 года. Адаптация детей независимо от типа учебного учреждения сопровождалась напряжением механизмов вегетативной регуляции. Дети со сформированными адаптивными личностными ресурсами и сбалансированным состоянием вегетативной нервной системы адаптировались наиболее успешно. В начальном периоде адаптации у 25,4% детей зарегистрировано повышение артериального давления, у 3,3% артериальная гипертензия сохранилась. Спустя 24 мес от начала наблюдения у 8,5% детей была выявлена синусовая брадикардия. Независимо от типа учебного учреждения истощение адаптивных возможностей ассоциировалось с отклонениями в состоянии здоровья детей, низкой эффективностью обучения и плохой переносимостью учебных нагрузок. Личностные особенности, стили адаптивного поведения и состояние механизмов вегетативной регуляции следует учитывать при подготовке рекомендаций к обучению и организации медицинского и психолого-педагогического сопровождения учащихся.

Ключевые слова: дети, сердечно-сосудистая система, адаптация, вегетативный гомеостаз, адаптивное поведение, личностные особенности, образовательная нагрузка.

Для цитирования: Пшеничникова И.И., Школьников М.А., Захарова И.Н., Творогова Т.М. Адаптация детей к обучению в учреждениях различного типа: влияние вегетативного гомеостаза и личностных адаптивных ресурсов. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 81–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-81-91

In order to study the peculiarities of children's adaptation to the impact of moderate chronic stress we examined 177 healthy children from 10 to 12 years, who began to study in various institutions. We studied the volume of the educational load, academic performance, parameters of vegetative homeostasis, personal characteristics and the style of adaptive behavior. The cardiovascular system was evaluated by daily ECG monitoring and blood pressure. The duration of follow-up was 2.5 years.

Adaptation of children, regardless of the type of educational institution, was accompanied by a tension of the vegetative regulation mechanisms. The children with formed adaptive personal resources and a balanced state of the autonomic nervous system adapted most successfully. At the beginning of adaptation we observed increase in blood pressure in 25.4% of children, and arterial hypertension in 3.3% of children. In 24 months there was found sinus bradycardia in 8.5% of children. Regardless of the type of institution, the depletion of adaptive capacity was associated with abnormalities in the state of the children's health, low training effectiveness and poor tolerance of educational load. Thus, we believe that personal characteristics, styles of adaptive behavior and the state of vegetative regulation mechanisms should be taken into account when preparing recommendations for the training and organization of medical and psychological-pedagogical support for students.

Key words: children, cardiovascular system, adaptation, vegetative homeostasis, adaptive behavior, personal characteristics, educational load.

For citation: Pshenichnikova I.I., Shkolnikova M.A., Zaharova I.N., Tvorogova T.M. Adaptation of Children to Studying in Various Institutions: the Influence of Vegetative Homeostasis and Personal Adaptive Resources. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 81–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-81-91

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Пшеничникова Ирина Игоревна — ассистент кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-0058-3803

Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, гл. педиатр Центрального федерального округа России
Творогова Татьяна Михайловна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского

Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

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

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., научный руководитель Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, гл. эксперт-детский кардиолог Департамента здравоохранения г. Москвы, ORCID: 0000-0001-7115-0186

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Особенности психоэмоциональной сферы взаимосвязаны с индивидуальными характеристиками вегетативного гомеостаза [1]. Они представляют собой компоненты единой психофизиологической системы, модулирующей адаптивные ответы организма. Дисфункция на уровне каждого из компонентов этой системы чревата неадекватным реагированием на стрессорные воздействия, расстройствами адаптации и может способствовать развитию заболеваний [2].

Эпидемиологическими исследованиями показана роль психоэмоциональных факторов в развитии хронической соматической патологии [3, 4]. Ряд междисциплинарных направлений изучает взаимосвязи между соматическими и психическими процессами [5, 6]. Психологические и поведенческие факторы участвуют в патогенезе большинства хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые, болезни органов дыхания и др.), которые на сегодняшний день являются основной причиной инвалидности и смертности трудоспособного населения в мире [4]. Значительная часть этих заболеваний характеризуется длительным доклиническим периодом и начинается формироваться еще в детском возрасте: вначале как недостаточность адаптационных механизмов, затем как их истощение и срыв. Выявление детей, нуждающихся в углубленном обследовании, и своевременное начало профилактических мероприятий будут способствовать снижению заболеваемости не только в детском возрасте, но и среди взрослых [7].

Пубертатный период характеризуется интенсивными темпами роста, сложными морфофункциональными перестройками, гетерохронным созреванием органов и систем организма и является одним из наиболее уязвимых в отношении дебюта соматической патологии. В современном мире его течение осложняется воздействием ряда стрессорных факторов, в числе наиболее распространенных – непрерывное расширение образовательного пространства и интенсификация учебного процесса.

Поступление в учреждение кадетского образования, как и начало обучения в среднем звене общеобразовательной школы, можно считать моделью стрессовой ситуации, где динамику и успешность адаптации ребенка во многом определяют его индивидуальные психофизиологические особенности. Использование параметров вегетативного и личностного реагирования в качестве критериев оценки адаптации к продолженному воздействию стрессоров позволяет выявить маркеры дезадаптации и расширить возможности донозологической диагностики хронической неинфекционной патологии в детском возрасте.

Цель исследования: изучить особенности адаптации детей (параметры вегетативного гомеостаза, личностные характеристики и стиль адаптивного поведения), пребывающих в условиях воздействия умеренного хронического стресса.

Характеристика детей и методы исследования

Дизайн исследования: нерандомизированное проспективное сравнительное исследование с одномоментным включением детей.

Критерии соответствия. Критерии включения в исследование: дети обоего пола, имеющие первую и вторую группы здоровья, родители/опекуны которых дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие на момент исследования жалоб, необходимость приема лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, наличие острых инфекционных заболеваний на момент исследования и в течение месяца, предшествующего исследованию.

Продолжительность исследования и условия проведения. Исследование проведено в период с сентября 2013 г. по декабрь 2015 г. на базе медицинских пунктов ФГКОУ «Московский кадетский корпус "Пансион воспитанниц МО РФ"», ФГКОУ «Московское суворовское военное училище МО РФ», и ГБУЗ ДГП № 94 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Участники исследования. В исследование включены 177 детей в возрасте от 10 до 12 лет ($11,3 \pm 0,2$ года), с первой и второй группами здоровья, окончивших начальное звено общеобразовательной школы и приступивших к обучению в учреждении кадетского образования либо в среднем звене общеобразовательной школы. Основную группу составили 119 кадетов (55 девочек). Группа сравнения – 58 учащихся одной из московских общеобразовательных школ (31 девочка). К третьему этапу обследования в связи с отчислением из кадетских учреждений 13 детей (4 девочки и 9 мальчиков) количество обследуемых основной группы снизилось до 106 человек.

Методы исследования. Обследование детей осуществлялось в три этапа, соответствующие первому и второму полугодиям первого года обучения и первому полугодью третьего года обучения. На каждом этапе исследования всем пациентам проводилась стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях на скорости записи 50 мм/с, с усилением до 20 мВ (Cardiovit AT-101, Schiller, Швейцария). Анализ результатов осуществлялся на основании стандартного протокола с использованием нормативов [8].

Исходный вегетативный тонус определялся при помощи опросника А.М. Вейна в модификации Н.А. Белоконов [9]. Выполнялись вегетативные тесты, основанные на анализе сердечного ритма и артериального давления: проба с глубоким управляемым дыханием [10], активная ортостатическая проба [11], активная клиноортостатическая проба [9]. Исследовались: вегетативное обеспечение деятельности сердечно-сосудистой системы, симпатическая и парасимпатическая реактивность.

Для изучения уровня школьной тревожности и личностных особенностей использованы тест Филлипса в адаптации А.М. Прихожан и 12-факторный личностный опросник Кеттелла в модификации Л.А. Ясюковой. Исследование репертуара предпочитаемых стилей адаптивного поведения (копинга) осуществлялось с применением методики И.М. Никольской и Р.М. Грановской.

На первом и втором этапах исследования проводилась регистрация 24-часовой ЭКГ (ХМ ЭКГ) в 12 стандартных отведениях и артериального давления СМАД Кардиотехника-04-АД-3 (М). Объем дополнительной образовательной нагрузки исчислялся в часах за неделю. Учитывалось время, посвященное физкультурно-спортивной подготовке, общеразвивающим образовательным программам, и суммарное количество часов неформального образования. Успеваемость оценивалась в виде среднего балла по итогам выбранного учебного периода.

Статистический анализ. Обработка данных исследования выполнялась с помощью статистического пакета Statistica 10. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Для сравнения распределений количественных признаков в группах помимо классического дисперсионного анализа (ANOVA) использовались непараметрические методы дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с ранговыми метками Вилкоксона и критерий Ван дер Вардена. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось анализа парных таблиц сопряженности.

Результаты

Образовательные нагрузки и успеваемость. Базовое обучение в кадетских учреждениях и средней школе качественно и количественно не различалось. Его реализация происходила в рамках требований Федерального государственного образовательного стандарта об основном общем образовании.

Дополнительное обучение (лингвистическое, музыкальное, естественно-научное, художественно-эстетическое, спортивное) осуществлялось на основании индивидуальных предпочтений учащихся. Его объем варьировал от 0 до 20 ч в неделю.

При сравнении общей выборки между первым и вторым этапом обследования установлено, что суммарная внеучебная нагрузка значимо не различалась и составила $6,5 \pm 4,5$ и $6,2 \pm 4,5$ ч в неделю соответственно. На третьем этапе ее объем сократился по сравнению с первыми двумя этапами ($p=0,001$ и $p=0,008$) и стал равен $4,9 \pm 4,5$ ч в неделю.

Сравнение в группах (табл. 1) показало, что общий объем внеучебных занятий на первых двух этапах обследования не имел различий. К третьему этапу наблюдалось его снижение в обеих группах ($p=0,009$ и $p=0,000$), причем у школьников уровень нагрузки стал ниже ($p=0,01$).

Количество дополнительных спортивных часов было сопоставимо у кадет и учеников школы на протяжении первого года обучения. В третьем учебном году объем спортивных занятий приобрел достоверные различия ($p=0,02$): у кадет возрос ($p=0,01$), у школьников снизился ($p=0,003$). Значимое снижение часов общеразвивающих занятий от первого этапа к третьему наблюдалось и в кадетских учреждениях ($p=0,000$) и в средней школе ($p=0,01$). Кадеты отдавали альтернативному обучению большее время на первом ($p=0,01$) и втором ($p=0,04$) этапах; на третьем этапе различия не прослеживались.

Успеваемость у детей не претерпела значимых изменений за весь период наблюдения. В первом, втором и третьем полугодиях средний балл был выше у воспитанников кадетского образования ($p=0,01$; $p=0,003$ и $p=0,004$).

Вегетативный гомеостаз. В первом учебном полугодии на фоне адаптации у детей обеих групп преимущественно наблюдались: исходная симпатикотония, избыточная реактивность симпатико-адреналового отдела вегетативной нервной системы и нормальный

Таблица 1. Дополнительное обучение и академическая успеваемость

Table 1. Non-formal learning and academic performance

Этап	Группа	Дополнительная образовательная нагрузка, ч в неделю			Успеваемость, средний балл
		учебная	спортивная	суммарная	
Первый	Основная	$2,8 \pm 2,3$	$3,8 \pm 3,6$	$6,6 \pm 4,5$	$4,3 \pm 0,4$
	Сравнения	$1,9 \pm 2,1^*$	$4,3 \pm 4,0$	$6,2 \pm 4,6$	$4,2 \pm 0,4^*$
Второй	Основная	$2,4 \pm 2,2$	$4,0 \pm 3,5$	$6,4 \pm 4,5$	$4,3 \pm 0,4$
	Сравнения	$1,6 \pm 2,2^*$	$4,1 \pm 4,1$	$5,7 \pm 4,4$	$4,1 \pm 0,5^*$
Третий	Основная	$1,2 \pm 1,5^{**}$	$4,5 \pm 3,7^{**}$	$5,1 \pm 4,2^{**}$	$4,2 \pm 0,3$
	Сравнения	$1,0 \pm 1,7^{**}$	$3,5 \pm 4,6^{**}$	$4,5 \pm 4,9^{**}$	$4,0 \pm 0,4^*$

Примечание. Уровень значимости различий $p < 0,05$: одна звездочка между группами; две – между этапами. Использован критерий Ван дер Вардена

Note: $*p < 0,05$ – significance of differences between groups; $**p < 0,05$ – significance of differences named groups between the stages of the study. Was used Van der Waerden's criterion

характер реакции на стимуляцию парасимпатки. Различия между группами отмечались только по параметрам вегетативного обеспечения деятельности сердечно-сосудистой системы: в основной группе преобладали дети с избыточной реакцией, а в группе сравнения было достоверно ($p=0,001$) больше детей с недостаточным вегетативным обеспечением.

В середине первого года обучения возросло число детей с исходной эйтонией и нормальной реактивностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. У кадет и школьников указанные изменения произошли равномерно. Достоверно ($p=0,000$) увеличилось число детей с нормальным вегетативным обеспечением; нормализация наблюдалась только у кадет, при этом исчезли статистические различия, обнаруженные между группами вначале.

На третьем году обучения у большинства обследованных в обеих группах были зарегистрированы нормальные параметры вегетативного гомеостаза: эйтония — у 95 (57,9%), нормальная реактивность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы — у 115 (70,1%) и 125 (76,2%) соответственно, адекватное вегетативное обеспечение — у 99 (60,4%) человек (рис. 1). При сравнении групп достоверно большее ($p=0,02$) число детей с нормальной парасимпатической реактивностью было среди школьников (табл. 2).

Таблица 2. Показатели вегетативного гомеостаза на этапах исследования, абс (%)

Table 2. Autonomic homeostasis at the stages of the study

Параметр	Первый этап		Второй этап		Третий этап	
	основная группа ($n=119$)	группа сравнения ($n=58$)	основная группа ($n=119$)	группа сравнения ($n=58$)	основная группа ($n=106$)	группа сравнения ($n=58$)
ИВТ:						
эйтония	35(29,4)	14(24,1)	47(39,5)	21(36,2)	62(58,5)	33(56,9)
симпатикотония	57(47,9)	34(58,6)	47(39,5)	29(50,0)	24(22,6)	19(32,8)
ваготония	22(18,5)	10(17,2)	18(15,1)	8(13,8)	11(10,4)	5(8,6)
дистония	5(4,2)	0	7(5,9)	0	9(8,5)	1(1,7)
СР:						
норма	49(41,2)	24(41,4)	55(46,2)	27(46,5)	70(66,0)	45(77,6)
гиперсимпатическая	53(44,5)	26(44,8)	45(37,8)	23(39,7)	18(17,0)	7(12,0)
асимпатическая	17(14,3)	8(13,8)	19(16,0)	8(13,8)	18(17,0)	6(10,4)
ПСР:						
норма	53(44,5)	32(55,2)	56(47,0)	38(65,5)	74(69,8)	51(88,0)*
снижена	49(41,2)	19(32,8)	49(41,2)	15(25,9)	28(26,4)	5(8,6)
парадоксальная	17(14,3)	7(12,0)	14(11,8)	5(8,6)	4(3,8)	2(3,4)
ВОД:						
нормальное	38(31,9)	20(34,5)	51(42,9)*	20(34,5)	67(63,2)	32(55,2)
избыточное	53(44,5)	12(20,7)	53(44,5)	13(22,4)	18(17,0)	14(24,1)
недостаточное	28(23,5)	26(44,8)*	15(12,6)	25(43,1)	21(19,8)	12(20,7)

Примечание. * $p<0,05$. Здесь и в табл. 5: ИВТ — исходный вегетативный тонус; СР — симпатическая реактивность; ПСР — парасимпатическая реактивность, ВОД — вегетативное обеспечение деятельности.

Индивидуально-личностные адаптивные ресурсы и параметры вегетативного гомеостаза. Оценка психологических ресурсов адаптации, включая личностные особенности и варианты адаптивного поведения, установила, что группы однородны по всем исследуемым признакам (табл. 3). Анализ показал, что параметры вегетативного гомеостаза тесно связаны с личностными характеристиками и стилями адаптивного поведения. Исходная симпатикотония ассоциировалась с высокой общей тревожностью ($p=0,000$) и снижением волевого самоконтроля ($p=0,000$). Дети с избыточной симпатической реактивностью отличались повышенной эмоциональностью ($p=0,000$), выраженным психическим напряжением ($p=0,04$), снижением независимости ($p=0,001$), активности в общении ($p=0,01$), волевого самоконтроля ($p=0,03$), а также выбором неконструктивных поведенческих стратегий преодоления стресса ($p=0,001$).

Со снижением парасимпатической реактивности были связаны (рис. 2): низкий волевой самоконтроль ($p=0,002$), высокая общая тревожность ($p=0,001$) и неконструктивные стили копинга ($p=0,000$). Парадоксальная реакция со стороны парасимпатки была характерна для детей с высоким уровнем психического напряжения ($p=0,001$). Избыточное вегетативное обеспечение деятельности соотносилось с низким уровнем волевого самокон-

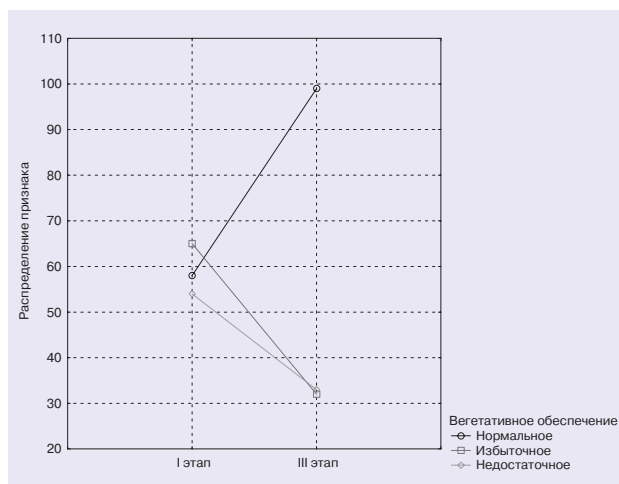


Рис. 1. Вегетативное обеспечение сердечно-сосудистой деятельности на первом и третьем этапах исследования (составлено автором)

Fig. 1. Autonomic control of the cardiovascular system at the I and III stages of the study (compiled by the author)

троля ($p=0,01$) и применением неконструктивных копинг-стратегий ($p=0,000$).

Переносимость нагрузок и состояние вегетативной нервной системы. Статистический анализ показал, что для детей, подвергающихся наибольшим внеучебным нагрузкам, в том числе спортсменов, характерно сбалансированное состояние вегетативного гомеостаза. Наблюдавшиеся дети, занимавшиеся дополнительно от 8 до 20 ч в неделю, отмечали нормальную реактивность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на первом ($p=0,008$ и $p=0,004$) и втором ($p=0,004$ и $p=0,001$) этапах и эйтонии ($p=0,002$) на третьем этапе исследования. Для подавляющего большинства спортсменов типичны адекватная реактивность симпатки и парасимпатки в первом ($p=0,002$ и $p=0,001$) и втором ($p=0,002$ и $p=0,009$) полугодиях обучения и нормальный вегетативный тонус на третьем году обучения ($p=0,001$).

Таблица 3. Личностные особенности и стили адаптивного поведения обследуемых детей, абс (%)

Table 3. Personality traits and coping style of children

Параметр	Основная группа (n=119)	Группа сравнения (n=58)
Активность общая – снижение	39 (32,7)	26 (44,8)
Активность в общении – снижение	52 (43,7)	23 (39,7)
Волевой самоконтроль – снижение	48 (40,3)	26 (44,8)
Независимость – снижение	52 (43,7)	23 (39,6)
Самокритичность – снижение	47 (39,5)	20 (34,5)
Исполнительность – снижение	46 (38,7)	24 (41,4)
Общая тревожность – повышение	60 (50,4)	30 (51,7)
Эмоциональность – повышение	36 (30,3)	25 (43,1)
Неконструктивные стили адаптивного поведения	55 (46,2)	25 (43,1)
Школьная тревожность – повышение	19 (16,0)	8 (13,8)

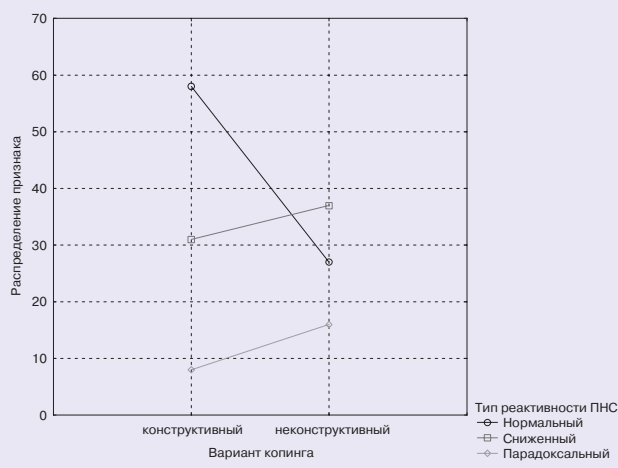


Рис. 2. Взаимосвязь между стилем копинга и типом парасимпатической реактивности (составлено автором)

ПНС – парасимпатическая нервная система

Fig. 2. The relationship between the coping style and the type of parasympathetic reactivity (compiled by the author)

Отсутствие или минимальный уровень внеучебной нагрузки (не более 2 ч в неделю) ассоциировалось с исходной симпатикотонией. Наиболее выраженная взаимосвязь прослеживалась на втором этапе исследования ($p=0,000$).

Для детей с низкой успеваемостью типично нарушение вегетативного баланса, в виде усиления симпатической и ослабления парасимпатической реактивности в первом ($p=0,04$ и $p=0,003$) и втором ($p=0,04$ и $p=0,04$) полугодиях первого года обучения. Эйтония ($p=0,001$) и адекватная реактивность симпатического отдела ($p=0,002$) свойственны детям с отличной и хорошей успеваемостью, что особенно отчетливо наблюдалось на третьем этапе исследования.

Особенности адаптации: влияние психофизиологических факторов. В начальном периоде адаптации к новым микросоциальным и образовательным условиям, который соответствовал первому учеб-

ному полугодию, у 45 (25,4%) детей было выявлено превышение нормативных значений индекса времени гипертензии для систолического и/или диастолического артериального давления в пределах от 25 до 50% — лабильная артериальная гипертензия. Среди детей с лабильной гипертензией преобладали кадеты — 39 (32,7%) человек. С превышением индекса времени гипертензии тесно ассоциированы: исходная симпатикотония ($p=0,001$) — у 25 (55,6%) детей, усиление реактивности симпатико-адреналового звена вегетативной нервной системы ($p=0,003$) — у 29 (64,4%) и пониженная парасимпатическая реактивность ($p=0,001$) — у 27 (60,0%) обследуемых.

С наличием лабильной артериальной гипертензии сопряжена ($p=0,000$) повышенная школьная тревожность, которая отмечалась у 31 (68,9%) ребенка. Дети с лабильной гипертензией отличались более высокой успеваемостью на первом ($p=0,000$) и втором ($p=0,001$) этапах исследования. Средний балл в первом полугодии у них составил $4,5 \pm 0,4$, во втором — $4,5 \pm 0,3$. Наряду с положительной успеваемостью, эти дети демонстрировали высокий уровень общей занятости дополнительным образованием на первом ($p=0,000$) и втором этапах обследования ($p=0,001$). Суммарная нагрузка у детей с лабильной артериальной гипертензией составила в первом полугодии $8,8 \pm 4,7$ ч в неделю: $3,8 \pm 4,0$ ч спортивных и $5,0 \pm 1,9$ ч образовательных занятий.

На фоне завершения адаптации во втором учебном полугодии артериальная гипертензия сохранялась у 6 (3,3%) детей, пятеро (4,2%) являлись воспитанниками кадетских учреждений. Через 24 мес гипертензия также сохранялась (регистрировалась у 5 детей; один ребенок выбыл из исследования).

Перманентно повышенное артериальное давление стойко ассоциировалось с нарушениями вегетативного гомеостаза. В начале обучения, спустя 6 мес и 24 мес у детей с устойчивой артериальной гипертензией обнаруживалась исходная симпатикотония, гиперреактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы и парадоксальная реакция на парасимпатическую стимуляцию (табл. 4).

Анализ личностных характеристик показал, что для детей с устойчивой артериальной гипертензией характерны снижение волевого самоконтроля ($p=0,03$) — у 5 (83,3%), независимости ($p=0,003$) — у 6

(100%) и низкая активность в общении ($p=0,03$) — у 5 (83,3%). На всех этапах наблюдения дети со стойкой гипертензией демонстрировали высокие средние баллы: $4,5 \pm 0,5$ на первом, $4,4 \pm 0,6$ на втором и $4,3 \pm 0,2$ на третьем. Ассоциация между наличием стойкой артериальной гипертензии и успеваемостью подтверждена статистически только для второго этапа исследования ($p=0,04$). Взаимосвязь с объемом внеучебной нагрузки, в том числе спортивной, у данных детей не прослеживалась.

Через 2 года от начала исследования у 37 (22,6%) наблюдавшихся детей была впервые диагностирована синусовая брадикардия [8]. Поскольку 22 (13,4%) ребенка систематически занимались спортом по 8–14 ч в неделю, развитие синусовой брадикардии расценивалось как проявление адаптации сердечного ритма к регулярным тренировочным нагрузкам. Из 22 детей-спортсменов 20 (90,9%) являлись воспитанниками кадетских учреждений; 18 (81,8%) — тренировались по 6–8 ч в неделю за 2–4 года до поступления в кадетское учреждение/среднюю школу.

Дети с брадикардией, развившейся на фоне систематических продолжительных занятий спортом, преимущественно отмечали сбалансированное состояние вегетативной нервной системы. Исходная эйтония наблюдалась у 9 (37,5%) человек на первом этапе, у 16 (66,7%) — на втором и у 18 (75,0%) — на третьем ($p>0,05$; $p=0,000$ и $p=0,000$). Адекватная реактивность симпатки отмечалась у 19 (79,1%) спортсменов на первом и втором этапах и у 20 (83,3%) — на третьем ($p=0,000$; $p=0,000$ и $p=0,001$). Нормальная парасимпатическая реактивность имела место у 14 (58,3) человек в первом учебном полугодии, у 17 (70,8%) — во втором и у 20 (83,3%) — на третьем году обучения ($p=0,001$; $p=0,000$ и $p=0,000$).

Дети-спортсмены отличались высокой успеваемостью на протяжении всего времени наблюдения: на «хорошо» и «отлично» учились 100% (24 ребенка) по результатам первого и второго этапов исследования (средние баллы $4,5 \pm 0,3$ и $4,5 \pm 0,2$), и 95,8% (23 ребенка) на третьем этапе (средний балл $4,4 \pm 0,3$). Суммарное количество часов дополнительных занятий у них было достоверно высоким на каждом из этапов исследования ($p=0,001$; $p=0,004$ и $p=0,002$), прежде всего за счет продолжительности спортивных тренировок. В первом полугодии дополнительно

Таблица 4. Нарушения вегетативного гомеостаза, ассоциированные с наличием и устойчивостью артериальной гипертензии ($n=5$), абс (%)

Table 4. The relationship persistent arterial hypertension and autonomic disorders ($n=5$)

Предиктор	Этап		
	первый	второй	третий
Исходная симпатикотония	4(66,7)*	5(83,3)**	5(80,0)**
Гиперреактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы	6(100)**	6(100)*	4(80,0)*
Парадоксальная парасимпатическая реактивность	6(100)*	4(66,7)**	5(100)*

Примечание. * $p=0,00$; ** $0,00 > p < 0,05$.

дети занимались $14,7 \pm 2,8$ ч в неделю: $12,0 \pm 1,9$ ч приходилось на спортивные тренировки и $2,7 \pm 1,8$ ч — на образовательные дисциплины. Спустя полгода общее количество дополнительных часов было $14,4 \pm 2,7$ в неделю: $11,8 \pm 1,9$ составили спортивные и $2,6 \pm 1,9$ — образовательные занятия. На третьем году обучения суммарная дополнительная нагрузка у детей-спортсменов была $11,6 \pm 3,9$ ч в неделю. Спортсмены занимались $10,4 \pm 3,9$ ч, дополнительному образованию отдавали $1,2 \pm 1,4$ ч в неделю. Шестнадцать (66,7%) детей-спортсменов демонстрировали высокий волевой самоконтроль ($p=0,001$) и 14 (58,3%) — высокий уровень независимости ($p=0,001$).

Пятнадцать (8,5%) детей с манифестацией брадикардии не были спортсменами. Синусовая брадикардия у них была истолкована как нарушение адаптации сердечно-сосудистой системы. В их числе были 8 (7,5%) кадет и 7 (12,0%) школьников; связь синусовой брадикардии с условиями жизни и типом обучения не была достоверна. Динамическая оценка состояния вегетативной нервной системы в данной подгруппе (табл. 5) показала, что статистически значимыми предикторами синусовой брадикардии, выявляемыми за 24 мес до ее развития, служили: гиперреактивность симпатической нервной системы у 11 (73,3%) детей ($p=0,00$), парадоксальная реактивность парасимпатической нервной системы — у 10 (66,7%) детей ($p=0,00$), избыточное вегетативное обеспечение — у 9 (60,0%) наблюдаемых ($p=0,00$). Исходная симпатикотония, отмеченная — у 10 (66,7%) детей на первом этапе обследования, достоверно не ассоциировалась с появлением брадикардии.

Спустя полгода в число предикторов развития синусовой брадикардии добавилась исходная симпатикотония, которая определялась у 11 (73,3%) человек ($p=0,00$). Детей с гиперреактивностью симпатического отдела осталось 7 (46,7%); такое же количество детей продемонстрировали асимпатическую реакцию ($p=0,00$). У 9 (60,0%) детей сохранилась парадоксальная реактивность парасимпатической нервной системы и 8 (53,3%) из них показали избыточное вегетативное обеспечение ($p=0,01$ и $p=0,01$).

На момент констатации синусовой брадикардии у 11 (73,3%) детей регистрировались достоверное снижение реактивности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы ($p=0,00$ и $p=0,00$) и недостаточное вегетативное обеспечение деятельности ($p=0,00$). У 8 (53,3%) человек при исследовании исходного вегетативного тонуса отмечалась дистония ($p=0,00$).

Для детей с синусовой брадикардией, развившейся вне связи с регулярными спортивными нагрузками, на протяжении всех трех этапов исследования была характерна сниженная успеваемость ($p=0,000$; $p=0,000$ и $p=0,001$). Средний балл за первое полугодие первого года обучения был $3,5 \pm 0,3$, за второе — $3,5 \pm 0,3$ и за первое полугодие третьего года — $3,6 \pm 0,4$. Восемь

Таблица 5. Нарушения вегетативного гомеостаза, ассоциированные с развитием синусовой брадикардии ($n=15$), абс (%)
Table 5. The relationship the sinus bradycardia and autonomic disorders associated with ($n=15$)

Состояние вегетативной нервной системы	Этап		
	первый	второй	третий
ИВТ:			
эйтония	2 (13,3)	1 (6,7)	1 (6,7)
симпатикотония	10 (66,7)**	11 (73,3)*	5 (33,3)
ваготония	2 (13,3)	0	1 (6,7)
дистония	1 (6,7)	3 (20,0)	8 (53,3)*
СР:			
норма	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,3)
гиперсимпатическая	11 (73,3)*	7 (46,7)*	2 (13,3)
асимпатическая	3 (20,0)	7 (46,7)*	11 (73,3)*
ПСР:			
норма	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,3)
снижена	4 (26,6)	5 (33,3)	11 (73,3)*
парадоксальная	10 (66,7)*	9 (60,0)**	2 (13,3)
ВОД:			
нормальное	4 (26,6)	2 (13,3)	2 (13,3)
избыточное	9 (60,0)*	8 (53,3)**	2 (13,3)
недостаточное	2 (13,3)	5 (33,3)	11 (73,3)*

Примечание. * $p=0,00$; ** $0,00 > p < 0,05$

(53,3%) детей на первом этапе и 7 (46,7%) — на втором и третьем этапах учились «удовлетворительно». На всех этапах исследования у них наблюдался достоверно низкий уровень внеучебной нагрузки ($p=0,001$; $p=0,003$ и $p=0,006$). В первые 6 мес обучения общая дополнительная нагрузка составила $0,5 \pm 0,9$ ч в неделю; этот объем включал $0,4 \pm 0,7$ спортивных и $0,1 \pm 0,5$ образовательных часов в неделю. На втором и третьем этапах дополнительно дети посещали только спортивные кружки — $0,7 \pm 1,4$ и $1,0 \pm 1,0$ ч в неделю соответственно. Отличительными психологическими особенностями детей с синусовой брадикардией были низкий волевой самоконтроль ($p=0,001$) и низкий уровень независимости ($p=0,001$), которые наблюдались у 13 (86,7%) человек.

Обсуждение

Результаты исследования позволили установить, что на первом году обучения при отсутствии различий в программах базового образования не имелось расхождений в количестве внеучебных образовательных часов в кадетских учреждениях и средней школе. При сопоставимом объеме спортивной нагрузки дополнительных общеразвивающих занятий у кадет в первый год обучения было больше. Суммар-

ное время внеучебных занятий значимо снизилось на третьем году обучения. Это может быть связано с возросшей сложностью базовой программы среднего образования. При общей тенденции к снижению на третьем году обучения общая внеучебная нагрузка у кадетов была достоверно выше за счет физкультурно-спортивных занятий, что может объясняться приоритетом физической подготовки в учреждениях кадетского образования [12]. Успеваемость в наблюдаемых группах за период исследования достоверно не изменялась. Более высокий средний балл у кадет, вероятно, обусловлен спецификой воспитательно-образовательного процесса, которая включает регламентированную систему жизнедеятельности и направленное психолого-педагогическое поддержание высокого уровня учебной мотивации внутри закрытого коллектива [13].

Вне зависимости от условий обучения, адаптация к новым условиям социально-образовательной среды у детей данной возрастной группы сопровождалась напряжением вегетативной регуляции, что нашло отражение в преобладании активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Полученные данные сопоставимы с результатами исследований детей у других возрастных групп [14–16]. Долгосрочная адаптация ассоциировалась с состоянием вегетативного равновесия, при этом показатели вегетативного гомеостаза были сопоставимы с таковыми у здоровых подростков вне дополнительных стрессирующих средовых факторов [17, 19].

Накоплены данные о связи психоэмоционального реагирования и индивидуальной предрасположенности к определенному вегетативному ответу [20]. Индивидуальные различия темперамента и познавательно-эмоциональной сферы модулируют специфику вегетативных проявлений [21, 22].

Анализ личностных особенностей в нашем исследовании показал, что для детей с повышенной активностью симпатико-адреналового отдела вегетативной нервной системы характерны высокая эмоциональность, общая тревожность и психическое напряжение, что согласуется с данными других исследований [23–26]. Имеются также описания взаимосвязей повышенной эмоциональности с тонусом парасимпатической нервной системы [27]. Однако эти данные получены для взрослых военнослужащих. По результатам наблюдения 100 сельских школьников 11–17 лет [24], симпатикотония чаще регистрировалась у детей с высокой исполнительностью. В нашем исследовании получены противоположные результаты, что связано, по-видимому, с особыми условиями обучения. Ассоциации гиперсимпатикотонии со снижением волевого самоконтроля, независимости и активности в общении в педиатрической научной литературе ранее не были описаны.

Оценка поведения, направленного на адаптацию личности к требованиям среды (копинга), позволила

установить, что неэффективные стили ассоциировались с повышенным тонусом симпатической нервной системы. Аналогичные результаты были получены при обследовании учащихся средней [28] и старшей школы [29].

Для детей со сбалансированным вегетативным гомеостазом характерны наибольшие внеучебные, в том числе спортивные нагрузки и высокая успеваемость. Низкая успеваемость чаще встречалась у детей с избыточной активацией симпатико-адреналового отдела и ослаблением тонуса парасимпатки. Таким образом, недостаточная толерантность к нагрузкам и быстрое утомление имели место у детей с гиперфункцией симпатической нервной системы, что согласуется с данными, полученными при изучении механизмов адаптации учащихся средней школы и студентов [30, 31].

Мы подтвердили в своем исследовании данные о влиянии личностных особенностей на успешность обучения [30]. Максимальная внеучебная занятость ассоциировалась с повышением школьной тревожности и активности в общении. Дети с низкой успеваемостью использовали неконструктивные стили адаптивного поведения, отличались снижением волевого самоконтроля, исполнительности и независимости.

В периоде неустойчивой адаптации к условиям обучения в кадетском учреждении/средней школе у 25,4% детей выявлена лабильная артериальная гипертензия. Спустя полгода на фоне достоверной нормализации состояния вегетативной сферы у 22,0% наблюдалось нормализация артериального давления, что является свидетельством успешной адаптации детей к условиям умеренного персистирующего стресса.

Взаимосвязь гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы и артериальной гипертензии к настоящему времени доказана у взрослых и детей [32–34]. В нашем исследовании у детей с лабильной гипертензией доминировала симпатико-адреналовая активность. Эти дети отличались положительной академической успеваемостью и высокой вовлеченностью во сверхурочную образовательную деятельность, обнаруживая при этом значимое увеличение школьной тревожности. Таким образом, достаточная толерантность к нагрузкам у детей с лабильной артериальной гипертензией достигалась ценой значительного напряжения психологических и вегетативных компенсаторно-приспособительных механизмов. Данную особенность следует учитывать при обеспечении психолого-педагогического сопровождения воспитательно-образовательного процесса. Поскольку высокая реактивность артериального давления является одним из прогностических маркеров развития артериальной гипертензии [35], в план ежегодной диспансеризации детей следует включить контроль артериального давления, а также обеспечить проведение мер первичной профилактики артериальной гипертензии.

У 2,8% детей артериальная гипертензия и преобладание симпатических влияний регистрировались на всех этапах обследования. Для них были характерны снижение волевого самоконтроля, независимости и активности в общении.

В течение двух лет от начала обучения в кадетском учреждении/средней школе у 22,6% детей была впервые диагностирована синусовая брадикардия. Эта цифра значительно превышает встречаемость данного ЭКГ-феномена в возрастной группе 12–14 лет (3,3%) [8]. У 13,4% обследуемых развитие брадикардии ассоциировалось с регулярными спортивными нагрузками продолжительностью от 8 до 14 ч еженедельно. Для большинства детей-спортсменов было характерно сбалансированное состояние вегетативного гомеостаза на всех этапах наблюдения. У них чаще имел место высокий волевой самоконтроль и высокий уровень независимости. Несмотря на значительную внеучебную занятость, дети-спортсмены отличались высокой успеваемостью.

У 8,5% детей синусовая брадикардия не была связана со спортом. Проведенный анализ не подтвердил также связь брадикардии с типом обучения и условиями жизни. Эти дети отличались снижением толерантности к учебным нагрузкам, что проявлялось в виде недостаточной успеваемости по программе базового обучения и малой вовлеченности во внеучебную образовательную деятельность. Плохая переносимость нагрузок сочеталась у них с незрелостью функций волевого самоконтроля и независимости. Развитию брадикардии предшествовало напряжение симпатико-адреналового канала вегетативной нервной системы. На момент выявления синусовой брадикардии у большинства детей напряжение симпатической нервной системы сменилось ее истощением: регистрировались достоверное снижение реактивности симпатического и парасимпатического отделов, недостаточное вегетативное обеспечение сердечно-сосудистой деятельности, исходная вегетативная дистония. Дефицит симпатических влияний, сопутствующий развитию брадикардии, подтверждается опубликованными результатами предыдущих исследований [36, 37]. Являясь формой дезадаптации сердечно-сосудистой системы, синусовая брадикардия менее 2-го перцентиля возрастного распределения [8] у 50% детей прогрессирует в синдром слабости си-

нусового узла [36]. Поэтому в ежегодный мониторинг детей с синусовой брадикардией рекомендуется включать оценку частоты сердечных сокращений в разных функциональных состояниях (лежа, стоя, после минимальной физической нагрузки) и проведение суточного мониторирования ЭКГ [37].

Выводы:

1. Процесс адаптации детей 10–12 лет к изменившимся образовательным и средовым условиям, вне зависимости от типа учебного учреждения, сопровождается функциональным напряжением механизмов вегетативной регуляции. Для его завершения характерно сбалансированное состояние вегетативного гомеостаза.
2. Критериями оптимальной адаптации детей 10–12 лет к новым условиям обучения являются: баланс систем вегетативной регуляции, хорошая переносимость учебных нагрузок и успешное обучение. Отклонения в состоянии здоровья, симпатическая направленность реагирования вегетативной нервной системы, пониженная толерантность к нагрузкам, недостаточная эффективность обучения служат показателями напряженного течения адаптационного процесса и требуют психолого-педагогического и лечебно-профилактического вмешательства.
3. К факторам, влияющим на успешность адаптации детей 10–12 лет, относятся особенности личностных и поведенческих адаптивных ресурсов, взаимосвязанные с характером вегетативного ответа. Вегетативный баланс, сформированные функции самоконтроля, независимости, конструктивные стили копинга способствуют быстрой оптимальной адаптации. Гиперактивность симпатико-адреналового отдела вегетативной нервной системы, неразвитые самоконтроль, независимость, неконструктивные стили копинга ассоциируются со снижением адаптационных возможностей.
4. С целью предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний у детей в будущем, при подготовке рекомендаций к поступлению в образовательные учреждения, организации медицинского и психолого-педагогического сопровождения учащихся следует учитывать состояние механизмов вегетативной регуляции, личностные особенности и стили поведения, реализуемые ребенком для преодоления стресса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М: Медицинское информационное агентство 2003; 752. [Vejn A.M. Autonomic dysfunction: clinical features, treatment, diagnosis. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2003; 752. (in Russ)]
2. Куташов В.А. Связь психофизиологических факторов с расстройствами вегетативной нервной системы. Вестн неврол, психиатр и нейрохир 2016; 3: 63–66. [Kutashov V.A. Communication psychophysiological factors with disorders of vegetative nervous system. Vestn nevrol, psikhiatr i nejrokhir 2016; 3: 63–66. (in Russ)]
3. von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. Swiss Med Wkly 2012; 142: w13502. DOI: 10.4414/sm.w.2012.13502
4. WHO. Noncommunicable diseases <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/> Ссылка активна на 29.06.2018.
5. Herrmann-Lingen C. Interdisciplinary training course Psycho-

- cardiology in primary care. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 2011; 61: (11): 489. DOI: 10.1055/s-0031-1276933
6. Weiss J. Psychocardiology: one heart and one soul. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 2010; 135(3): p2–p2. DOI: 10.1055/s-0030-1247666
 7. Franks P.W., Hanson R.L., Knowler W.C., Sievers M.L., Bennett P.H., Looker H.C. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *New England J Med* 2010; 362(6): 485–493. DOI: 10.1056/NEJMoa0904130
 8. Школьников М.А., Миклашевич И.М., Калинин Л.А. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. М 2010; 232. [Shkolnikova M.A., Miklashevich I.M., Kalinin L.A. Normative ECG in children and adolescents. Moscow 2010; 232. (in Russ)]
 9. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. М: Медицина 1987; 1: 448. [Belokon' N.A., Kuberg M.B. Diseases of the heart and blood vessels in children. Moscow: Meditsina 1987; 1: 448. (in Russ)]
 10. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер 2002; 112: 71–97. [Babuntz I.V., Mirijanyan E.M., Mashaeh Yu.A. ABC of analysis of heart rate variability. Stavropol: Printmaster 2002; 112: 71–97. (in Russ)]
 11. Осокина Г.Г. Новый подход к оценке вегетативной нервной системы здоровых детей. Современные методы диагностики в педиатрии. Сборник научных трудов. М 1985; 94–98. [Osokina G.G. A New Approach to the Evaluation of the Autonomic Nervous System of Healthy Children. Modern methods of diagnosis in pediatrics. Collection of scientific papers. Moscow 1985; 94–98. (in Russ)]
 12. Лухменева Е.П. Военно-спортивная подготовка как средство формирования лидерских качеств воспитанников кадетского корпуса. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта 2011; 77(7): 110–113. [Luhmeneva E.P. Military-sports training as a mean of forming the leadership qualities among the pupils of cadet corps. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta (Scientific notes of the University. P.F. Lesgaft) 2011; 77(7): 110–113. (in Russ)]
 13. Юдин В.В. Кадетское образование: понятие, содержание, значение. Вестник Оренбургского государственного университета 2011; 11: 130. [Yudin V.V. Cadet Education: Concept, Content, Significance. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta 2011; 11: 130. (in Russ)]
 14. Агаджанян Н.А., Федоров Ю.И., Шеховцов В.П., Макарова И.И. Состояние кардиореспираторной системы и психологического статуса подростков суворовского училища в период адаптации к новым социально-средовым условиям. Экология человека 2004; 4: 16–19. [Agadzhanian N.A., Fedorov Yu.I., Shekhovtsov V.P., Makarova I.I. Cardiorespiratory system and the psychological status of adolescents at the Suvorov military school in the conditions of adaptation to the educational process. Ekologiya cheloveka 2004; 4: 16–19. (in Russ)]
 15. Зерщичикова Т.А. Особенности адаптации первокурсников педагогического факультета. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2013; 10(2): 254–257. [Zerszhchikova T.A. Peculiarities of adaptation of first-year students of the pedagogical faculty. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy 2013; 10(2): 254–257. (in Russ)]
 16. Хакунова М.М., Ахтаов Р.А., Цеева Н.А. Экспресс-диагностика функционального состояния систем организма воспитанников школы-интерната. Вестник Адыгейского государственного университета. Естественно-математические и технические науки 2016; 3(186): 78–86. [Hakunova M.M., Akhtaov R.A., Tseeva N.A. Express diagnostics of a functional condition of the organism systems in pupils of boarding school. Vestnik Adygejskogo gosudarstvennogo universiteta 2016; 3(186): 78–86. (in Russ)]
 17. Кушнир С.М., Стручкова И.В., Макарова И.И., Антонова Л.К. Состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у здоровых детей в различные периоды детства. Научные ведомости Белгородского государственного университета 2012; 18: 3(122): 161–165. [Kushnir S.M., Struchkova I.V., Makarova I.I., Antonova L.K. Vegetative regulation of the heart rhythm in healthy children in different periods of childhood. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta 2012; 18: 3(122): 161–165. (in Russ)]
 18. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15–17 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(4): 82–87. [Timofeeva E.P., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Kartseva T.V. The autonomic nervous system in 15–17-year-old adolescents. Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61(4): 82–87. (in Russ)] DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-4-82-87
 19. Gerin W., Bovbjerg D., Glynn L., Davidson K., Sanders M., Sheffield D., Christenfeld N. Comment on “negative emotions and acute physiological responses to stress.” *Ann Behav Med* 2000; 21: 216–222.
 20. Manuck S.B., Garland F.N. Stability of individual differences in cardiovascular reactivity: a thirteen-month follow-up. *Physiol Behav* 1989; 24: 621–624.
 21. al'Absi M., Bongard S., Buchanan T., Pincomb G.A., Licinio J., Lavallo W.R. Cardiovascular and neuroendocrine adjustment to public-speaking and mental arithmetic stressors. *Psychophysiology* 1997; 34: 266–275.
 22. Головин Н.Л., Гушин А.Г. Психофизиологический статус юношей и девушек с разным вегетативным тонусом. Ярославский педагогический вестник 2010; 3(3): 85–88. [Golovin N.L., Gushchin A.G. The psychophysiological status of young men and girls with different vegetative tonus. Yaroslavskij pedagogicheskij vestnik 2010; 3: (3): 85–88. (in Russ)]
 23. Тарасова О.Л., Казин Э.М., Четверик О.Н., Зарченко П.Н., Арлашева Л.В., Максимова Н.В. Возрастные и типологические особенности психофизиологического статуса школьников: результаты комплексного психофизиологического мониторинга. Валеология 2015; 4: 33–40. [Tarasova O.L., Kazin E.M., Chetverik O.N., Zarchenko P.N., Arlasheva L.V., Maksimova N.V. Age and typological peculiarities of the psychovegetative status pupils: Results integrated monitoring psychophysiological. Valeologiya 2015; 4: 33–40. (in Russ)]
 24. Надежкина Е.Ю., Новикова Е.И., Мужиченко М.В., Филимонова О.С. Влияние экзаменационного стресса на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и уровень тревожности у студентов с различными типами высшей нервной деятельности. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2017; 2 (62): 115–118. [Nadezhkina E.Yu., Novikova E.I., Muzhichenko M.V., Filimonova O.S. The influence of exam stress on the functional state of the cardiovascular system and the level of anxiety in students with different types of higher nervous activity. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2017; 2(62): 115–118. (in Russ)]
 25. Зайцева, О.И., Колодяжная, Т.А., Пуликов А.С., Эверт Л.С., Деревцова С.Н., Москаленко О.Л. Варианты психовегетативных взаимоотношений у здоровых школьников. Современные проблемы науки и образования 2015; 3: 53–53. [Zaitseva O.I., Kolodyazhnaya T.A., Pulikov A.S., Evert L.S., Derevtsova S.N., Moskalenko O.L. Options psychovegetative relationships in healthy students. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2015; 3: 53–53. (in Russ)]
 26. Гордиенко А.В., Пятибрат Е.Д., Ледовская А.А. Взаимосвязь вегетативного статуса и некоторых личностных характеристик при психосоматических расстройствах гастроэнтерологического профиля на донозологическом этапе. Вестник Российской военно-медицинской академии 2009; 2: 74–79. [Gordienko A.V., Pyatibrat E.D., Ledovskaya A.A. Interaction between the vegetative status and

- personal characteristics along with psychosomatic distress of gastroenterological profile at donosological a stage. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii* 2009; 2: 74–79. (in Russ)]
27. Казин Э.М., Морозова И.С., Кошко Н.Н., Шинкаренко А.С. Роль индивидуального регуляторно-адаптивного потенциала учащихся в организации процесса формирования культуры безопасного и здорового образа жизни. *Валеология* 2014; 3: 37–46. [Kazin E.M., Morozova I.S., Koshko N.N., Shinkarenko A.S. The role of the individual regulatory and adaptive potential of students in organizing the process of formation the culture of a safety and healthy lifestyle. *Valeologiya* 2014; 3: 37–46. (in Russ)]
 28. Александрова Л.А., Белоногова Е.В., Казин Э.М., Кривошеина Н.П. Особенности личностного потенциала старшеклассников с различными типами вегетативной регуляции в условиях школьной адаптации. *Валеология* 2014; 3: 47–57. [Aleksandrova L.A., Belonogova E.V., Kazin E.M., Krivosheina N.P. Features of the personal potential of senior pupils with different types of vegetative regulation in conditions of school adaptation. *Valeologiya* 2014; 3: 47–57. (in Russ)]
 29. Холоднюк Т.А., Казин Э.М., Литвинова Н.А., Швачунова Л.М. Психофизиологическое сопровождение на этапе предпрофильного обучения. *Валеология* 2009; 1: 59–64. [Kholodnyuk T.A., Kazin E.M., Litvinova N.A., Shvachunova L.M. Psychophysiological support at the pre-specialization stage training. *Valeologiya* 2009; 1: 59–64. (in Russ)]
 30. Литвинова Н. А. Казин Э.М., Лурье С.Б., Булатова О.В. Роль индивидуальных психофизиологических особенностей в адаптации к умственной деятельности. *Вестник Кемеровского государственного университета* 2011; 1(45): 141–147. [Litvinova N.A., Kazin E.M., Lurie S.B., Bulatova O.V. The role of individual psychophysiological characteristics of students in adaptation to educational activity. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta* 2011; 1(45): 141–147. (in Russ)]
 31. Julius S., Jamerson K., Mejia A., Krause L., Schork N., Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk: Tecumseh Blood Pressure Study. *Jama* 1990; 264: 3:354–358.
 32. Hering D., Kara T., Kucharska W., Somers V. K., Narkiewicz K. Longitudinal tracking of muscle sympathetic nerve activity and its relationship with blood pressure in subjects with pre-hypertension. *Blood pressure* 2016; 25:3: 184–192. DOI:10.3109/08037051.2015.1121708
 33. Кузьмина С.В., Мутафьян О.А., Ларионова В.И. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и особенности состояния вегетативной нервной системы у детей и подростков с артериальной гипертензией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2011; 90(5): 58–62. [Kuz'mina S.V., Mutaftyan O.A., Larionova V.I. Polymorphism of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and autonomic nervous system in children and adolescents with arterial hypertension. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky* 2011; 90(5): 58–62. (in Russ)]
 34. Treiber F.A., Kamarck T., Schneiderman N., Sheffield D., Kapuku G., Taylor T. Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease state. *Psychosomatic medicine* 2003; 65: 1: 46–62.
 35. Полякова Е.Б., Школьников М.А., Калинин Л.А. Механизмы формирования, классификация, клиническое течение и прогноз «идиопатических» нарушений функции синусового узла в детском возрасте. *Вестн аритмол* 2008; 52: 5–13. [Polyakova E.B., Shkolnikova M.A., Kalinin L.A. Pathophysiological mechanisms, classification, clinical presentation, and prognosis of “idiopathic” sinus node dysfunction in children. *Vestn aritmol* 2008; 52: 5–13. (in Russ)]
 36. Чернышова Т.В., Капушчак О.В., Калинин Л.А., Березницкая В.В., Школьников М.А., Школенко Т.М. Критерии оценки и прогноз критической синусовой брадикардии у детей без органического поражения сердца. *Вестн аритмол* 2002; 30: 22–30. [Chernyshova T.V., Kapushchak O.V., Kalinin L.A., Bereznitskaya V.V., Shkolnikova M.A., Shkolenko T.M. Evaluation criteria and prognosis of critical sinus bradycardia in children without organic heart disease. *Vestn aritmol* 2002; 30: 22–30. (in Russ)]

Поступила 28.06.18

Received on 2018.06.28

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Подкожный адипонекроз у новорожденного ребенка

Н.В. Холоднова¹, Л.Н. Мазанкова², И.Е. Турина³, А.А. Вольтер³, Л.М. Макарова¹, О.В. Цилинская¹

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9» им. Г.Н. Сперанского, г. Москва, Россия;

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

Subcutaneous Adiponecrosis of a Newborn

N.V. Kholodnova¹, L.N. Mazankova², I.E. Turina³, A.A. Volter³, L.M. Makarova¹, O.V. Tsilinskaya¹

¹The Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Впервые в России описано клиническое наблюдение подкожного адипонекроза у новорожденного ребенка с тяжелым течением раннего неонатального периода, родившегося у матери с факторами риска в виде сахарного диабета, гипогликемии во время беременности, хронических очагов инфекций, экстренного оперативного родоразрешения из-за острой гипоксии плода. Представлен алгоритм дифференциальной диагностики диабетической эмбриофетопатии и метаболических нарушений у новорожденного от матери с сахарным диабетом.

Ключевые слова: новорожденные, сахарный диабет, эмбриофетопатия, адипонекроз.

Для цитирования: Холоднова Н.В., Мазанкова Л.Н., Турина И.Е., Вольтер А.А., Макарова Л.М., Цилинская О.В. Подкожный адипонекроз у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 92–97. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–92–97

This is the first report of a clinical case of subcutaneous adiponecrosis of a newborn with acute early neonatal period from a mother with risk factors in the form of diabetes, hypoglycemia during pregnancy, chronic infections, emergency surgical delivery due to acute fetal hypoxia. The article contains algorithm of the differential diagnostics of diabetic embryo-fetopathy and metabolic disorders in a newborn from a mother with diabetes.

Key words: newborns, diabetes, embryopathopathy, adiponecrosis.

For citation: Kholodnova N.V., Mazankova L.N., Turina I.E., Volter A.A., Makarova L.M., Tsilinskaya O.V. Subcutaneous Adiponecrosis of a Newborn. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(5): 92–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–92–97

Подкожный адипонекроз — редкая патология подкожной жировой клетчатки новорожденных, которая характеризуется появлением отграниченных плотных болезненных узлов и бляшек на спине, ягодицах, плечах и бедрах с эритема-

тозно-цианотичной кожей над ними [1–3]. J. Sultana и соавт. представили клиническое наблюдение с распространением поражения жировой ткани на предплечья, щеки и шею [2]. Заболевание развивается обычно в первые недели после рождения, но встречается и в возрасте до 6 мес жизни. J. Tran и A. Sheth отметили, что подкожная жировая клетчатка вовлекается в патологический процесс в основном у доношенных новорожденных [1].

Этиология данного заболевания малоизучена. Но выявлено много факторов риска развития адипонекроза. Материнские факторы: сахарный диабет [1], преэклампсия, курение во время беременности, в том числе пассивное, прием лекарственных средств (блокаторы кальциевых каналов, кокаин), резус-конфликт матери и плода [2]. Факторы риска со стороны ребенка: перинатальная асфиксия, терапевтическая гипотермия [2–4], аспирация мекония, выпадение петель пуповины, акушерская травма, неонатальный сепсис, переохлаждение [2].

В исследование, проведенное B. Grass и соавт. [4], были включены 127 детей, рожденных с 2011 по 2013 г., с гипоксически-ишемической энцефалопатией, для лечения которых была применена терапевтическая гипотермия. У 2,8% этих новорож-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Холоднова Наталья Витальевна — врач-неонатолог 8 инфекционного отделения (для новорожденных) Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского

Макарова Людмила Михайловна — зав. 8 инфекционным отделением (для новорожденных) Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского

Цилинская Ольга Владимировна — врач-неонатолог 8 инфекционного отделения (для новорожденных) Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского Минздрава России 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29, стр. 10, корп. 1А

Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения г. Москвы; 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Турина Ирина Евгеньевна — врач высшей категории, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Вольтер Ангелина Алексеевна — студентка педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

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

денных и у 3,4% детей, которые получили полный курс гипотермии (более 72 ч), произошло повреждение подкожной жировой клетчатки. В данном исследовании проведено сравнение различных методов гипотермии как факторов риска развития подкожного адипонекроза. Из исследования были исключены новорожденные, получившие гипотермию менее 72 ч и развившие серьезные осложнения, такие как коагулопатия, тромбоцитопения, легочная гипертензия или инфекция. Из 127 новорожденных 50 (39,4%) проведено охлаждение с помощью активной гипотермии, 33 (26,0%) — с помощью пассивной и 44 (34,6%) — с помощью пассивной с обкладыванием холодными пакетами. Показано, что методы проведения гипотермии не коррелируют с частотой развития адипонекроза. Однако отмечено, что пассивная гипотермия не привела к развитию подкожного адипонекроза. Соответственно активная и пассивная гипотермия с обкладыванием холодными пакетами служат факторами риска ее развития.

Патогенез заболевания малоизучен. Предполагается, что повреждение незрелых адипоцитов происходит под действием холода, гипоксии или нарушения кровоснабжения жировой ткани. Бурая жировая ткань в основном состоит из насыщенных жирных кислот (стеариновой и пальмитиновой) в результате недостаточно развитых ферментных систем, участвующих в десатурации жирных кислот. Неонатальный стресс может усугубить этот ферментативный дефект, что влияет на метаболизм подкожного жира и приводит к увеличению содержания насыщенных жирных кислот в нем. Кроме того, при стрессе, в том числе воздействии холода, подкожная жировая клетчатка новорожденных может подвергаться кристаллизации из-за высокой температуры плавления насыщенных жирных кислот (64 °C). Этот процесс может привести к повреждению адипоцитов и гранулематозной реакции с некрозом жировой ткани. Повышенная потребность бурой жировой ткани в кислороде приводит к быстрому развитию некроза [1, 2].

Основными осложнениями, сопровождающими данное заболевание, являются гиперкальциемия [1–3], гипертриглицеридемия, гипогликемия и тромбоцитопения [1]. E. Perez Martinez и соавт. упоминают такое осложнение, как формирование абсцесса [3].

Тромбоцитопения обычно появляется до или одновременно с возникновением подкожных узлов [2, 5–8]. B. Wolach и соавт. в своем исследовании зарегистрировали самый низкий уровень тромбоцитов ($20 \cdot 10^9/\text{л}$) у новорожденных с подкожным адипонекрозом. При этом о проблемах с кровоточивостью не сообщалось. Было выдвинуто предположение о центральном происхождении тромбоцитопении. Но при проведении биопсии костного мозга детей патология не была выявлена, что дало повод заподозрить периферический генез тромбоцитопении [9].

Некоторые авторы отмечают, что тромбоциты скапливаются в очагах некроза, вследствие чего их количество в периферической крови снижается [2, 10]. Когда воспаление разрешается, уровень тромбоцитов спонтанно возвращается к норме в течение нескольких дней или недель [9].

Гипогликемия часто встречается при некрозе подкожной жировой клетчатки, при этом некоторые авторы связывают ее с гестационным диабетом как с возможным отягчающим фактором развития некроза подкожного жира, а гипогликемия признается вторичной у ребенка, родившегося от матери с сахарным диабетом [11–14]. G. Oswalt и соавт. [6] и другие авторы [8, 9, 15] наблюдали гипогликемию у пациентов с подкожным адипонекрозом, рожденных от матерей, не страдающих сахарным диабетом. A. Burden и B. Krafchik [16] также сообщили, что у 4 из 11 пациентов с некрозом подкожного жира была выявлена гипогликемия в первые недели жизни, несмотря на отсутствие сахарного диабета у матери. Гипогликемия может развиваться как результат перенесенной гипоксии вследствие диабета матери, а также как осложнение адипонекроза [17].

На сегодняшний день представлен только один случай подкожного адипонекроза, связанный с отклонениями показателей липидов плазмы [18, 19]. У пациента с адипонекрозом в возрасте 11 нед жизни, когда жировой некроз все еще был активным, выявлена гипертриглицеридемия с повышенной концентрацией липопротеинов очень низкой плотности. R. Nooijin и соавт. [20] обнаружили, что жир кристаллов в адипоцитах и многоядерных гигантских клетках состоит из триглицеридов, и эти результаты были подтверждены другими авторами [21] с помощью рентгеновского дифракционного метода. Гипертриглицеридемия, возможно, обусловлена мобилизацией жирных кислот из участков очагового некроза подкожной жировой клетчатки [1, 2, 22]. Показатели жирового обмена нормализуются спонтанно в течение месяца после разрешения подкожного адипонекроза.

Гиперкальциемия — самое опасное осложнение адипонекроза, которое может привести к нефрокальцинозу, нефролитиазу и почечной недостаточности [22]. Описаны случаи кальцификации серпа мозга, кожи, миокарда и слизистой оболочки желудка [1, 23], а также случаи гипертензии, рвоты, задержки роста и интеллектуального развития, раздражительности и приступов ярости [6]. J. Dudink и соавт. [24] наблюдали ребенка с подкожным адипонекрозом и симптоматической гиперкальциемией, которая привела к образованию кальцификатов в печени, верхней полой вене и в межпредсердной перегородке. R. Drut и соавт. [25] наблюдали 7 детей с подкожным адипонекрозом, протекавшим с гиперкальциемией и массивной кальцификацией в сердце в перинатальном периоде. По сведениям A. Burden и B. Krafchik [16], у 4 из 11 пациентов с адипонекрозом развилась ги-

перкальциемия. А. Norwood-Galloway и соавт. [26] рассмотрели 15 случаев подкожного адипонекроза с гиперкальциемией, 3 ребенка умерли от ее осложнений. J. Tran, A. Sheth описали случаи кальцификации мягких тканей, микрокальцификации в височной доле и нефролитиаза [1].

Механизм этого осложнения остается неизученным. Предложены три гипотезы. Основная — экстра-ренальный синтез 1 α -гидроксилазы [3] из гранулем в очаге подкожного адипонекроза и преобразование провитамина D₃ в его активный метаболит. В отличие от почечной фракции синтез экстра-ренальной 1 α -гидроксилазы не регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Повышение количества витамина D₃ приводит к увеличению абсорбции кальция в кишечнике и увеличению резорбции костей [7, 27, 30, 31]. Обычно паратгормон стимулирует синтез 1,25(OH)₂D₃ из 25(OH)D₃ в почках. При экстра-ренальном синтезе витамина D₃ паратгормон не участвует в его регуляции [7, 27]. Отмечены следующие лабораторные изменения у детей с адипонекрозом и гиперкальциемией: нормальный уровень паратгормона, простагландина E₂ и 25(OH)D₃, повышение показателя 1,25(OH)₂D₃.

Также существует гипотеза о мобилизации кальция из костей под действием простагландина E₂, интерлейкинов -1, -6, повышенный уровень которых был обнаружен при исследовании гранул [28]. К тому же в период разрешения воспалительных изменений наблюдается повышение уровня кальция в сыворотке крови, что может провоцироваться высвобождением этого элемента из некротизированной ткани [23].

Тяжелая гиперкальциемия встречается редко, но она ведет к тяжелым последствиям, вплоть до летального исхода [3]. Гиперкальциемия может не появиться до 1–6 мес с момента развития подкожного адипонекроза, поэтому у всех новорожденных с подкожным адипонекрозом нужно контролировать уровень общего и ионизированного кальция в крови 1 раз в 2 нед по крайней мере в течение 6 мес или до тех пор, пока не разрешится адипонекроз [1, 2].

Дифференциальная диагностика проводится с неонатальной склеремой. Она появляется у недоношенных младенцев как диффузное, белое и/или желтоватое, древесное уплотнение, которое быстро вовлекает почти всю поверхность тела, за исключением ладоней, подошв и гениталий, и предвещает плохой прогноз. Заболевания диагностируются на основе анамнеза, осмотра и гистологической картины. Для подкожного адипонекроза характерен некроз адипоцитов, окруженный гранулематозным инфильтратом из лимфоцитов, макрофагов и многоядерных гигантских клеток (рис. 1). Многие из жировых и многоядерных гигантских клеток имеют игольчатые щели, которые обычно лежат в радиальном направлении, в отличие от склеремы новорожденных, при которой адипоциты имеют не-

большие рассеянные расщелины, а в более ранних поражениях — фиброзные утолщенные септы и кальцификацию [1, 2].

Адипонекроз не требует специфического лечения. Воспалительные изменения подкожной жировой клетчатки разрешаются самопроизвольно в течение нескольких месяцев с образованием соединительнотканых рубцов при обширных поражениях, рекомендовано обезболивание [2, 3]. Однако адипонекроз может привести к таким осложнениям, как гиперкальциемия, гипертриглицеридемия, гипогликемия и тромбоцитопения, снижающие продолжительность жизни.

При регистрируемой гиперкальциемии необходимо применение диуретиков, гипергидратация, прекращение приема витамина D, уменьшение содержания кальция в рационе. При тяжелой степени или неэффективности терапии назначают курс преднизолона низкими дозами (1–2 мг/кг в сутки) [2, 23]. Отмечен положительный эффект приема бисфосфонатов (памидронат, этидронат) [2, 29]. Данные препараты можно рассматривать как альтернативу глюкокортикостероидам из-за меньшей выраженности побочных эффектов.

Представляем клинический случай подкожного адипонекроза у новорожденного ребенка с тяжелым течением раннего неонатального периода у матери с факторами риска в виде сахарного диабета, гипогликемии во время беременности, хронических очагов инфекций, экстренного оперативного родоразрешения из-за острой гипоксии плода.

Девочка М. 15 дней жизни, находилась в отделении патологии новорожденных ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского (Москва).

Анамнез жизни. Матери ребенка 25 лет; в ее гинекологическом анамнезе аднексит; менструальный цикл нерегулярный. В соматическом анамнезе:

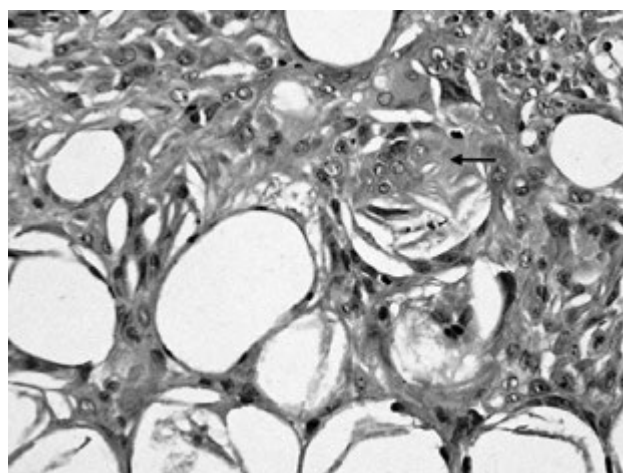


Рис. 1. Некроз жировой дольки с кристаллизацией адипоцитов. Радиальные или иглообразные кристаллы в адипоцитах и гигантских клетках (адаптировано из [32])

Fig. 1. Necrosis of the fat lobe with crystallization of lipocytes. Radial or needle shaped crystals in lipocytes and giant cells (adapted from [32])

ожирение 3-й степени (максимальная масса 120 кг, рост 163 см, индекс массы тела 48), начала очень резко худеть на фоне адекватной диеты и умеренной физической нагрузки, что дало повод заподозрить сахарный диабет. Выявлена гипергликемия до 12 ммоль/л, назначена инсулинотерапия и поставлен диагноз: аутоиммунный сахарный диабет (за 3 мес до наступления беременности).

Беременность первая, наступила самостоятельно на фоне нормальной гликемии и приема инсулина. Масса матери на момент наступления беременности 58 кг, индекс массы тела 23. Беременность протекала с анемией — принимала препараты железа. Во II триместре беременности ОРВИ без повышения температуры, вагинальная молочница (пролечена местно тержинаном), инсулинотерапию не получала, уровень гликемии в норме. В III триместре наблюдалась гипергликемия, угроза преждевременных родов, возобновлена инсулинотерапия. Прибавка в массе за беременность 20 кг, в конце беременности отмечалось повышение артериального давления. Перед родами начали снижать дозировку инсулина. На 38-й неделе беременности женщина поступила в родильный дом с болями в животе. Была выполнена кардиотокография и ультразвуковое исследование (УЗИ) плода — без существенных изменений. За время динамического наблюдения отмечались эпизоды гипогликемии до 2 ммоль/л, усиление боли в животе. После повторного УЗИ роженица была экстренно родоразрешена путем кесарева сечения (острая гипоксия плода на фоне декомпенсации хронической фетоплацентарной недостаточности), воды мекониевые.

Родилась девочка, масса 3200 г, длина 52 см, окружность головы 32 см. Оценка по шкале Апгар 1/3/3 балла, состояние крайне тяжелое. Выполнена интубация трахеи на 1-й минуте жизни (при санации — гнойная мокрота), искусственная вентиляция легких (ИВЛ), реанимационные мероприятия. Переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) родильного дома. Отмечались клонические судороги, кома 3 балла, атония, арефлексия. На рентгенограмме органов грудной клетки признаки пневмонии, нейросонография — перивентрикулярный отек, снижение резистентности сосудов головного мозга. Получала антибактериальную (кламосар + амикацин, ванкомицин, цефтриаксон), кардиотоническую, иммуномодулирующую (пентаглобин №3) и гормональную терапию (дексаметазон — 4 дня), седацию.

В динамике состояние стабилизировалось, параметры ИВЛ с расширением. С 3-х суток жизни в надлопаточной области спины отмечался участок адипонекроза 2 см в диаметре без воспалительных изменений. Неврологический статус с положительной динамикой, появилась реакция на осмотр, глаза открывает. Клонические судороги до 4-го дня жизни, далее судорожная готовность.

На 10-е сутки жизни ребенок переведен в ОРИТ ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского с диагнозом: «Врожденная пневмония неуточненная. Тяжелая асфиксия при рождении. Неонатальная кома в анамнезе. Неонатальные судороги. Подкожный адипонекроз». Поступила в тяжелом состоянии, на ИВЛ. В сознании, умеренный синдром угнетения. Видимой очаговой и общемозговой симптоматики нет. Фотореакция сохранена. Мышечный тонус умеренно снижен. Кожные покровы бледные. В надлопаточной области слева участок адипонекроза без воспалительных изменений. Общая пастозность. Аускультативно жесткое дыхание, умеренно ослаблено в нижнебоковых отделах с обеих сторон. В анализах крови умеренные воспалительные изменения: сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные лейкоциты — 67%), прокальцитонин 0,98 нг/мл. Ребенок обследован на внутриутробные инфекции методом полимеразной цепной реакции (кровь) — результат отрицательный. В ОРИТ отмечались клонические судороги. Назначена противосудорожная, антибактериальная (амписид + амикацин), инфузионная, симптоматическая терапия, на 14-е сутки девочка экстубирована.

На 16-е сутки жизни переведена в отделение патологии новорожденных в стабильно тяжелом состоянии с диагнозом: *Основной:* подкожный адипонекроз; диабетическая эмбриофетопатия. *Осложнения:* метаболическая нефропатия. *Сопутствующие:* аноксически-гипоксическое поражение ЦНС с формированием лейкомаляции. Симптоматическая эпилепсия. Задержка темпов психического развития. Микроцефалия. Неонатальная кома в анамнезе. Угрожаема по формированию ДЦП. Врожденная пневмония. Дыхательная недостаточность 3-й степени. ИВЛ 13 сут. Анемия средней тяжести. Дефицит массы 24,6%.

На 18-е сутки в состоянии девочки отмечена отрицательная динамика: на осмотр реагировала беспокойством, крик монотонный, неэмоциональный. В области спины с переходом на заднюю поверхность плеча сохранялось выраженное уплотнение кожи и подкожной жировой клетчатки, кожа гиперемирована, местами с цианотичным оттенком, болезненная при пальпации (рис. 2 а). На следующий день уплотнение распространилось на верхнюю часть бедер. При этом выявлены выраженные воспалительные изменения в крови — С-реактивный белок 67 мг/л, в общем анализе крови лейкоцитоз ($22 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево до юных форм. Произведена смена антибактериальной терапии. Ребенок консультирован дерматологом, проф. О.Б. Тамразовой: подкожный адипонекроз вследствие перенесенной гипоксии, рекомендована терапия преднизолоном в дозировке 1 мг/кг в сутки. Наблюдалась выраженная положительная динамика на 2-е сутки от начала гормональной терапии: уменьшение плотности и болезненности очагов адипонекроза, преимущественно в области лопаток, в динамике проявления адипонекроза практически

угасли (рис. 2 б). При этом выявлена гиперкальциемия до 3,89 ммоль/л (норма 2–2,7 ммоль/л), гипертриглицеридемия до 3,5 ммоль/л (норма 0–1,69 ммоль/л). Отмечались эпизоды гипогликемии до 2,2 ммоль/л, в динамике уровень сахара в крови в норме, маркеры воспаления нормализовались, в общем анализе мочи сохранялась выраженная кристаллурия. По данным УЗИ почек: синдром «гиперэхогенных» пирамидок. Клинически и рентгенологически пневмония разрешилась, дыхательные нарушения купированы, в дотации кислорода не нуждалась.

Ребенок консультирован генетиком: учитывая сочетание микроцефалии и адипонекроза, следует исключить наследственные болезни гликозилирования, в дифференциальном ряду — наследственная форма микроцефалии и диабетическая эмбриофетопатия.

В динамике девочка осмотрена неврологом. Заключение, в том числе на основании инструментальных исследований: аноксически-гипоксическое поражение ЦНС с формированием лейкомаляции. Симптоматическая эпилепсия. Задержка темпов психомоторного развития. Микроцефалия. Угрожаема по формированию ДЦП. Страдают корковые функции, фиксация взора, прослеживание за предметом. Тест ОАЭ (отоакустическая эмиссия) не прошла. Окружность головы 32 см (+0 см от рождения).

Выписана домой в возрасте 1 мес 24 дня жизни под наблюдение педиатра, невролога, дерматолога с рекомендациями: продолжение гормональной терапии с постепенным снижением дозировки и отменой; противосудорожная терапия, контроль за ростом окружности головы, контроль нейросонографии, электроэнцефалограммы; слуховые вызванные потенциалы в 6 мес жизни; контроль общего анализа мочи, уровня кальция и триглицеридов крови, УЗИ почек. Масса при выписке 3470 г (+310 г в отделении), сохранялся дефицит массы 24,6%.



Рис 2. Подкожный адипонекроз, спина. Девочка М.
а — до начала лечения, б — перед выпиской из стационара
Fig.2. Subcutaneous fat necrosis, back. Girl M.
a — before treatment, b — before discharge from hospital



Рис. 3. Отсутствие изменений кожи и подкожной жировой клетчатки спины
Девочка М., 1 год 2 мес
Fig.3. The skin and subcutaneous fat of the back has no changes
Girl M., 1 year and 2 month old

Заключение

Данный клинический случай развития обширного поражения подкожной жировой клетчатки в виде подкожного адипонекроза обусловлен комплексом факторов риска в виде отягощенного течения беременности у матери с сахарным диабетом, хроническими очагами инфекций, экстренного оперативного родоразрешения из-за острой гипоксии плода. Особенности течения заболевания у новорожденного ребенка с признаками диабетической эмбриофетопатии явилось развитие тяжелого поражения ЦНС в виде лейкомаляции, симптоматической эпилепсии, задержки темпов психического развития, микроцефалии и метаболического синдрома с гипогликемией, гиперкальциемией, гипертриглицеридемией. В возрасте 1 года 2 мес ребенок не ходит, не ползает, неустойчиво сидит с опорой, узнает домашних, произносит несколько слов. Окружность головы 40 см (+8 см от рождения). У девочки имеет место спастическая форма ДЦП, задержка физического, психомоторного и речевого развития. Проявления адипонекроза разрешились без образования рубцов, атрофии и кальцификатов (рис. 3), терапия преднизолоном завершена.

Наблюдение представляет интерес для неонатологов, реаниматологов, педиатров, генетиков в связи с увеличением рождаемости детей от матерей с са-

харным диабетом, включая гестационный, и в связи с улучшением выхаживания новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Tran J.T., Sheth A.P. Complications of subcutaneous fat necrosis of the newborn: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 257–261.
2. Sultana J., Yasmeen S., Nazme N.I., Moslem M.H.M., Haque Z.S.M., Fatema N.N. Subcutaneous fat necrosis of the newborn Clinical: A Case Reports. *J Bangladesh Coll Phys Surg* 2017; 35: 192–195. DOI: 10.3329/jbcps.v35i4.34740
3. Pérez Martínez E., Camprubi Camprubi M., Ramos Cebrián M., Antón López J., Apodaca Saracho A., Lopez Ramos M.G., García-Alix A. Treatment with bisphosphonates in severe hypercalcemia due to subcutaneous fat necrosis in an infant with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol* 2014; 34: 492–493. DOI: 10.1038/jp.2014.28
4. Grass B., Weibel L., Hagmann C., Brotschi B. Subcutaneous fat necrosis in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy registered in the Swiss National Asphyxia and Cooling Register. *BMC Pediatrics* 2015; 15: 73. DOI: 10.1186/s12887-015-0395-7
5. Chen T.H., Shewmake S.W., Hansen D.D., Lacey H.L. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Arch Dermatol* 1981; 117: 36–37.
6. Oswalt G.C., Montes L.F., Cassady G. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Cutan Pathol* 1978; 5: 193–199.
7. Lewis A., Cowen P., Rodda C., Dyall-Smith D. Subcutaneous fat necrosis of the newborn complicated by hypercalcemia and thrombocytopenia. *Aust J Dermatol* 1992; 33: 141–144.
8. Sharata H., Postellon D.C., Hashimoto K. Subcutaneous fat necrosis, hypercalcemia, and prostaglandin E. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 43–47.
9. Wolach B., Raas-Rothschild A., Vogel R., Chock L., Metzker A. Subcutaneous fat necrosis with thrombocytopenia in a newborn infant. *Dermatologica* 1990; 181: 54–55.
10. Farooque A., Moss C., Zehnder D., Hewison M., Shaw N.J. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in subcutaneous fat necrosis. *Br J Dermatol* 2009; 160(2): 423–425.
11. Fretzin D.F., Arias A.M. Sclerema neonatorum and subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr Dermatol* 1987; 4: 112–122.
12. Lusk R., Greiman M. Subcutaneous fat necrosis in infancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99: 520–523.
13. Mather M.K., Sperling L.C., Sau P. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Int J Dermatol* 1997; 36: 435–452.
14. Gu L.L., Daneman A., Binet A., Kooh S.W. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis due to subcutaneous fat necrosis with hypercalcemia in two full-term asphyxiated neonates: sonographic findings. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 142–144.
15. Caple J.I., Reyes S. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a case presentation. *J Perinatol* 1996; 16: 140–141.
16. Burden A.D., Krafchik B.R. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 384–387.
17. Mahe E., Girszyn N., Hadj-Rabia S., Bodemer C., Hamel-Teilac D., De Prost Y. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a systematic evaluation of risk factors, clinical manifestations, complications and outcome of 16 children. *Br J Dermatol* 2007; 156: 709–715.
18. Janssens P.M., Vonk J., Demacker P.N.M. Hypertriglyceridemia in a case of subcutaneous fat necrosis in a newborn. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 482–484.
19. Vonk J., Janssens P.M.W., Demacker P.N.M., Folkers E. Subcutaneous fat necrosis in a neonate, in association with aberrant plasma lipid and lipoprotein values. *J Pediatr* 1993; 123: 462–464.
20. Noojin R.O., Pace B.F., Davis H.G. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. Certain etiologic considerations. *J Invest Dermatol* 1949; 12: 331.
21. Horsfield G.I., Yardley H.T. Sclerema neonatorum. *J Invest Dermatol* 1965; 44: 326–332.
22. Calisici E., Oncel M.Y., Degirmencioglu H., Sandal G., Canpolat F.E., Erdevi O. et al. A neonate with subcutaneous fat necrosis after passive cooling: does polycythemia have an effect? *Case Rep Pediatr* 2013; 2013: 254089. DOI: 10.1155/2013/254089
23. Canpolat N., Özdiş M., Kuruoğlu S., Çalışkan S., Sever L. Nephrocalcinosis as a complication of subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 667–670.
24. Dudink J., Waither F.J., Beekman R.P. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: hypercalcaemia with hepatic and atrial myocardial calcification. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: 343–345.
25. Drut R., Drut R.M., Greco M.A. Massive myocardial calcification in the perinatal period. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1: 366–374.
26. Norwood-Galloway A., Lebwohl M., Phelps R., Raucher H. Subcutaneous fat necrosis of the newborn with hypercalcemia. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 435–439.
27. Finne P.H., Sanderud J., Aksnes L., Bratlid D., Aarskog D. Hypercalcemia with increased and unregulated 1,25-dihydroxyvitamin D production in a neonate with subcutaneous fat necrosis. *J Pediatr* 1988; 112: 792–794.
28. Ricardo-Gonzalez R.R., Lin J.R., Mathes E.F., McCalmont T.H., Pincus L.B. Neutrophil-rich subcutaneous fat necrosis of the newborn: A potential mimic of infection. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(1): 177–185. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.1151
29. Giulia R., Spagnut G., Morandi F., Valerio E., Cutrone M. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Clinical Case Reports* 2015; 3(12): 1017–1020. DOI: 10.1002/ccr3.423
30. Lewis H.M., Ferryman S., Gatrad A.R., Moss C. Subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with hypercalcemia. *J R Soc Med* 1994; 87: 482–483.
31. Kruse K., Irle U., Uhlig R. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D serum concentrations in infants with subcutaneous fat necrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 460–463.

Поступила 28.05.18

Received on 2018.05.28

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Редкий случай смешанной инфекции у ребенка: иерсиниозно-астровирусный энтерит

Е.Д. Вълкова, И.Т. Тодоров, М.Д. Господинова

Медицинский университет «Профессор доктор Параскев Стоянов», г. Варна, Болгария

A Rare Case of Mixed Infection in a Child: Yersiniosis-Astrovirus Enteritis

E.D. Vlkova, I.T. Todorov, M.D. Gospodinova

Medical University Professor Doctor Paraskev Stoyanov, Varna, Bulgaria

Кишечный иерсиниоз — спорадическое заболевание для Республики Болгарии, а смешанные формы инфекции с другими патогенами наблюдаются исключительно редко, могут протекать в тяжелой форме с прогрессирующей дегидратацией и развитием осложнений различного характера. Цель: описание клинического случая смешанной инфекции — энтерита, обусловленного *Y. enterocolitica* и *Astrovirus*, у ребенка 1 года, госпитализированного в Инфекционную больницу г. Варны с острым диарейным синдромом инфекционного генеза. В исследовании использованы клиничко-эпидемиологические, лабораторные данные и сведения из медицинской документации. Результаты. При обследовании пациента был поставлен диагноз: энтерит, обусловленный *Yersinia enterocolitica* и *Astrovirus*, смешанная форма инфекции. В результате проведенного лечения состояние ребенка быстро улучшилось, а контрольные фекальные пробы не дали роста патогенных бактерий и не показали присутствие вирусных антигенов. Заключение: смешанные инфекции кишечными патогенами представляют актуальную проблему и являются объектом научных исследований. Представленный нами клинический случай смешанной инфекции имел обычное течение в среднетяжелой форме, без осложнений и завершился полным выздоровлением пациента после пятидневного курса антибиотикотерапии.

Ключевые слова: дети, кишечный иерсиниоз, *Astrovirus*, смешанная инфекция, мезаденит, течение, антибиотикотерапия.

Для цитирования: Вълкова Е.Д., Тодоров И.Т., Господинова М.Д. Редкий случай смешанной инфекции у ребенка: иерсиниозно-астровирусный энтерит. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 98–102. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-98-102

Intestinal yersiniosis is a sporadic disease for the Republic of Bulgaria, and mixed forms of infection with other pathogens are extremely rare, they occur in severe form with progressive dehydration and development of different complications.

Purpose: to present a clinical case of mixed infection — enteritis — caused by *Yersinia enterocolitica* and *Astrovirus*, in a 1-year old child hospitalized with acute diarrheal syndrome of infectious genesis to the Varna Hospital for Infectious Diseases. The study used clinico-epidemiological, laboratory data and information from medical documentation.

Results. The patient was diagnosed with enteritis caused by *Yersinia enterocolitica* and *Astrovirus*, a mixed form of infection. As a result of the treatment, the child quickly recovered, and the control fecal samples did not give rise to pathogenic bacteria and did not show the presence of viral antigens. **Conclusion:** mixed infections caused by intestinal pathogens represent an actual problem and they are an object of scientific research. We described the clinical case of a mixed infection with a normal course in a medium-severe form, without complications, and it resulted in complete recovery of the patient after a 5-day course of antibiotic therapy.

Key words: children, intestinal yersiniosis, *Astrovirus*, mixed infection, mezadenitis, course, antibiotic therapy.

For citation: Vlkova E.D., Todorov I.T., Gospodinova M.D. A Rare Case of Mixed Infection in a Child: Yersiniosis-Astrovirus Enteritis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(5): 98–102 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-98-102

Смешанные инфекции представляют важную проблему инфектологии, исследуемую на протяжении десятилетий. Доказано, что их частота достаточно высока, в основном регистрируются вирусно-бактериальные ассоциации [1]. Клиническое значение заболеваний подобного типа связано с тяжестью соответственной формы заболевания и частотой осложнений. Широко известен факт, что различные микробные агенты интерферируют между собой и взаимно влияют на клинический ход инфекции [2].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Вълкова Екатерина Дмитриевна — асс. кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии Медицинского университета «Профессор доктор Параскев Стоянов»

Тодоров Илиан Тодоров — асс. кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии Медицинского университета «Профессор доктор Параскев Стоянов»

Господинова Маргарита Димова — д.м.н., доц., зав. кафедрой инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии Медицинского университета «Профессор доктор Параскев Стоянов»

9000 Болгария, Варна, ул. Цар Освободител, 100

Например, корь и грипп значительно отягощают течение коклюша, увеличивая риск развития легочных осложнений. Но ассоциация с вирусом *Varicella zoster* ведет к ослаблению коклюшных приступов как по частоте, так и по продолжительности [3].

Клиническое течение и частота смешанных инфекций кишечными патогенами — объект научных исследований в мировом масштабе. Описаны случаи преимущественно смешанных инфекций ротавирусами и сальмонеллами, норовирусами и иерсиниями, астровирусами и эшерихиями [1]. При анализе доступной медицинской литературы сведений о смешанной инфекции иерсиниями и астровирусами не получено. За период 2012–2018 гг. в Инфекционной клинике г. Варны также не наблюдались другие случаи с вышеупомянутой ассоциацией, что подтверждает редкость данной формы смешанной инфекции. По этой причине представленный нами случай оказывается особенно актуальным для клинической практики инфекциониста. Сочетание двух патоген-

ных агентов теоретически предполагает более тяжелое клиническое течение с выраженной дегидратацией и необходимостью госпитализации. Данный факт был установлен А. Di Biase и соавт. [4], так как ротавирусы стимулируют адгезию и усиливают инвазивный потенциал *Yersinia enterocolitica*, что в свою очередь приводит к более высокому риску генерализованных форм иерсиниоза. В этой связи представляет особый научный интерес проведение глубокого анализа данной проблемы, хотя и на основании единственного подобного случая.

В 2002 г. в Барселоне была проведена масштабная исследовательская работа с анализом фекальных проб 2347 пациентов разных возрастных групп, заболевших острым гастроэнтеритом. В 116 (4,9%) случаях с помощью полимеразной цепной реакции была доказана астровирусная инфекция. В ходе дополнительных исследований в 20 (17,2%) из 116 случаев была установлена смешанная инфекция с другими кишечными патогенами: с ротавирусом — 7, кампилобактером — 5, сальмонеллой — 4, аеромонас — 2, кандидой — 1, криптоспориდიум — 1, и ни в одном случае не встретилось ассоциации с бактериями рода *Yersinia* [5].

Кишечный иерсиниоз представляет собой острое инфекционное заболевание, характеризующееся полиморфными клиническими проявлениями при отсутствии специфических патогномоничных симптомов. По этой причине ранняя постановка диагноза оказывается сложной задачей для клиницистов [6]. Возбудитель *Y. enterocolitica*, таксономически относящийся к семейству *Enterobacteriaceae*, подобно другим кишечным патогенам продуцирует эндотоксин, который обуславливает патоморфологические и клинические проявления инфекции [7]. В последние годы акцентируется внимание и на способности микроорганизма выделять термостабильный энтеротоксин, подобный токсину, продуцируемому ЕТЕС (*Enterotoxigenic Escherichia coli*) [8], роль которого в патогенезе заболевания остается дискуссионной.

Кишечный иерсиниоз распространен повсеместно [9]. На территории Республики Болгарии обычно регистрируются спорадические случаи: в 2015 г. лабораторно подтверждены 12 (0,17‰) случаев [10]. В Европе уровень заболеваемости остается относительно стабильным: 1,8‰ в 2014 г и 2‰ в 2015 г., а «эндемичными» оказываются северные государства — члены Европейского Союза [11].

Источником инфекции являются человек и животные, больные или носители. Механизм заражения — фекально-оральный. Важным фактором передачи служит свиное мясо, которое может обсеменяться иерсиниями при убойе и разделе животных, а длительное хранение его в холодильнике способствует накоплению этих микроорганизмов в больших количествах [12]. Восприимчивость к заболеванию всеобщая, но чаще болеют дети в возрасте

до 4 лет [11]. Согласно разным авторам, эта закономерность объясняется несовершенной иммунной системой, которая приводит к повышенной заболеваемости в данной возрастной группе [13].

В клинической картине кишечного иерсиниоза выделяют две фазы: острую, включающую признаки энтерита, энтероколита, мезаденита и сепсиса [14, 15], и реактивную, проявляющуюся спустя 14 дней узловой эритемой, реактивным полиартритом и синдромом Рейтера [6].

Астровирусные заболевания в основном встречаются у детей в дошкольном возрасте и проявляются клиникой энтерита, схожего с ротавирусным, но отличающегося более легким течением [16, 17]. В связи с этим тяжелая дегидратация и дисэлектролитемия регистрируются только у пациентов с иммуносупрессией, хроническими заболеваниями или при смешанных формах инфекции с другими кишечными патогенами [18, 19].

Представляем клинический случай

Пациент мужского пола, возраст 1 год, заболел остро за 4 дня до госпитализации, жалобы со слов матери на повышение температуры тела до 38°C, отсутствие аппетита, диффузные боли в животе и водянистую диарею (более 10 раз за 24 ч) без патологических примесей. Получил лечение в амбулаторных условиях симптоматическими средствами без эффекта: жалобы сохранялись, ребенок перестал принимать пищу и воду. Вышеописанные причины послужили поводом для госпитализации в Инфекционную клинику г. Варны. Мальчик принадлежит к этническому меньшинству цыган, рожден от 4-й нормально протекавшей беременности и физиологических родов с массой тела 3300 г.

При поступлении в клинику: в состоянии средней степени тяжести, афебрилен, запах ацетона изо рта, клинические данные об изотоническом типе дегидратации II степени (объективно: потеря около 10% массы тела, сонливость, сухие кожные покровы и слизистые, учащенный пульс, пониженное артериальное давление, нормальное значение плазменной концентрации натрия). Без отклонений в остальном соматическом статусе.

Установлен контакт с домашней собакой, а также употребление в пищу недостаточно термически обработанной домашней свиной колбасы. Другие члены семьи с подобным эпидемиологическим анамнезом не предъявили жалоб в течение всего времени клинического наблюдения за ними.

С учетом приведенных выше данных поставлен диагноз: бактериальная кишечная инфекция. Была обсуждена возможность наличия сальмонеллеза, иерсиниоза или кампилобактериоза. Возраст пациента и вероятность наличия бактериального агента дали нам основание для начала эмпирической антибактериальной терапии антибиотиком из группы

аминогликозидов — амикацином в соответствующей возрастной дозировке. Позднее полученная антибиотикограмма подтвердила чувствительность изолированной иерсинии к данному антибактериальному препарату. Патогенетическое лечение включало инфузии глюкозосолевых растворов, коррекцию кислотно-щелочного профиля и прием пробиотика.

Лабораторными исследованиями при поступлении (см. таблицу) были установлены микроцитарная гипохромная анемия легкой степени тяжести, компенсированный метаболический ацидоз и повышенное значение С-реактивного белка.

В первые 24–48 ч от момента госпитализации у пациента отмечалось беспокойство, выраженный диарейный синдром до 5–6 дефекаций водянистыми каловыми массами без патологических примесей, бурная перистальтика и боли в животе. Проведенное ультразвуковое исследование органов брюшной полости исключило возможность инвагинации, но установило увеличенные множественные мезентериальные лимфатические узлы размером 24/13 мм.

Результат микробиологического исследования кала был готов через 72 ч. Выделена *Y. enterocolitica*, чувствительная к цефалоспорином II и III генерации, фторхинолонам и аминогликозидам. Также бактериологически были исследованы моча, кровь и смыв с задней стенки глотки, при этом посевы остались стерильными. С помощью ELISA было доказано наличие антигена *Astrovirus*. Микробиологический посев кала не показал роста сальмонелл, шигелл и неагглютинируемых холерных вибрионов. Был поставлен окончательный диагноз: энтероколит, обусловленный *Y. enterocolitica* и *Astrovirus*, смешанная форма инфекции.

В последующие дни был достигнут положительный результат от проведенного лечения — дегидратация была преодолена, дефекация стабилизировалась, абдоминальная боль не наблюдалась, аппетит и тонус мальчика были восстановлены. В этот же период мать вместе с ребенком самостоятельно покинула отделение, что не позволило провести определение специфических антител к *Y. enterocolitica*, которые появляются к концу первой недели болезни [12].

Таблица. Результаты лабораторных исследований во время стационарного лечения

Table. Laboratory test results during hospitalisation

Показатель в крови	28.03.2018 г.	02.04.2018 г.	14.04.2018 г.
Гемоглобин, г/л	104		105
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,24		4,29
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	8,22		12,70
нейтрофилы, %	26,00		50,10
эозинофилы, %	4,60		0,90
базофилы, %	0,90		0,10
лимфоциты, %	48,80		40,90
моноциты, %	19,70		8,00
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	401		479
Общий билирубин, мкмоль/л		5,0	2,0
Прямой билирубин, мкмоль/л		1,0	1,0
АЛТ, МЕ/л		13,6	13,8
АСТ, МЕ/л		33,7	38,1
ЛДГ, МЕ/л		653	805
ГГТ, МЕ/л		20	17
СРБ, мг/л	64,58	8,35	10,21
КОС:			
рН	7,424		7,430
рСО ₂ , кПа	3,56		3,61
рО ₂ , кПа	9,49		9,72
НСО ₃ , ммоль/л	17,1		17,6
ВЕ, ммоль/л	-7,3		-6,7
О ₂ SAT, %	95		95,3
сtСО ₂ , ммоль/л	17,9		18,4
Электролиты, ммоль/л			
Na,	133		
K,	5,6		
Cl,	101		

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; СРБ — С-реактивный белок; КОС — кислотно-основное состояние.

Продолжительность антибактериального курса лечения составила 5 дней. Через неделю из-за нового заболевания с гриппоподобной симптоматикой пациент вновь был госпитализирован в клинику. Проведено повторное микробиологическое исследование кала с отрицательным результатом в отношении как *Yersinia*, так и *Astrovirus*. Ультразвуковое исследование органов брюшной области не выявило отклонений от нормы. Возможность наличия реактивной фазы в клинической картине кишечного йерсиниоза продиктовала необходимость двукратного осмотра пациента на 2-й и 4-й неделях после выписки. Контрольные осмотры не выявили отклонений от нормы: ребенок был клинически здоров и передан под наблюдение личного педиатра.

Заключение

Смешанная инфекция *Y. enterocolitica* и *Astrovirus* — заболевание с редкой частотой, поражающее в основном детей раннего возраста. Клиническое течение не демонстрирует тенденцию к развитию тяжелых, осложненных или пролонгированных форм.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Marshall J.A. Mixed Infections of Intestinal Viruses and Bacteria in Humans. In: Polymicrobial Diseases. K.A. Brogden, J.M. Guthmiller (eds). Washington (DC): ASM Press, 2002; 326.
2. Hori H., Akpedonu P., Armah G., Aryeetey M., Yartey J., Kamiya H., Sakurai M. Enteric pathogens in severe forms of acute gastroenteritis in Ghanaian children. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 672–676.
3. Ayala V.I., Teijaro J.R., Farber D.L., Dorsey S.G., Carbonetti N.H. Bordetella pertussis Infection Exacerbates Influenza Virus Infection through Pertussis Toxin-Mediated Suppression of Innate Immunity. *PLoS ONE* 2011; 6(4): e19016. DOI: 10.1371/journal.pone.0019016
4. Di Biase A.M., Petrone G., Conte M.P., Seganti L., Ammendolia M.G., Tinari A., Iosi F., Marchetti M., Superti F. Infection of human enterocyte-like cells with rotavirus enhances invasiveness of *Yersinia enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis*. *J Med Microbiol* 2000; 49: 897–904.
5. Guix S., Caballero S., Villena C., Bartolomé R., Latorre C., Rabella N. et al. Molecular Epidemiology of Astrovirus Infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40(1): 133–139. DOI:10.1128/JCM.40.1.133–139.2002
6. Бехтерева М.К., Пуринь В.И., Панова Т.Ф., Дутова Ю.П., Иванова В.В. Редкий исход иерсиниоза у подростка. *Педиатр* 2013; IV (3): 122–124. [Bekhtereva M.K., Purin V.I., Panova T.F., Dutova Yu.P., Ivanova V.V. Rare outcome yersiniosis at the teenager. *Pediatr* 2013; IV(3): 122–124. (in Russ)]
7. Sabina Y., Rahman A., Ray R.C., Montet D. *Yersinia enterocolitica*: Mode of Transmission, Molecular Insights of Virulence, and Pathogenesis of Infection. *J Pathog* 2011; 2011: 429069. DOI: 10.4061/2011/429069
8. Йочев С. Инфекциозни болести. Учебник. Медицинско издателство Райков, 2007; 99–101. [Jochev S. Infectious diseases. Textbook. Medicinsko izdatelstvo Rajkov, 2007; 99–101 (in Bulg)]
9. Ценева Г.Я., Солодовникова Н.Ю., Воскресенская Е.А. Молекулярные аспекты вирулентности иерсиний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2002; 4(3): 248–266. [Ceneva G.Ja., Solodovnikova N.Yu., Voskresenskaja E.A. Molecular aspects of *Yersinia* virulence. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* 2002; 4(3): 248–266. (in Russ)]
10. Маринова Л., Курчатова А., Владимирова Н., Георгиева Т., Минкова А., Пармакова К. Остри и заразни болести в България през 2015 г. (Основни епидемиологични показатели). Available from: https://www.ncipd.org/index.php?option=com_docman&view=download&alias=79-analiz-cd-balgariya-2015&category_slug=2015-1&Itemid=1127&lang=bg. [Marinova L., Kurchatova A., Vladimirova N., Georgieva T., Minkova A., Parmakova K. Acute and contagious diseases in Bulgaria in 2015 (Key Epidemiological Indicators). Available from: https://www.ncipd.org/index.php?option=com_docman&view=download&alias=79-analiz-cd-balgariya-2015&category_slug=2015-1&Itemid=1127&lang=bg. (in Bulg)]
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Yersiniosis. [Internet]. Stockholm: ECDC, 2016; <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/yersiniosis-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
12. Манкевич Р.Н., Матуш Л.И., Лагир Г.М. Иерсиниозы у детей. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ 2018; 31. [Mankevich R.N., Matush L.I., Lagir G.M. Yersiniosis in children. Educational and methodical manual. Minsk: BGMU 2018; 31. (in Russ)]
13. Cohen M.B. Etiology and mechanisms of acute infectious diarrhea in infants in the United States. *J Pediatr* 1991; 118: S34–39.
14. Дикова И.Н. Инфекциозни болести. Учебник. София: Знание 2006; 307. [Dikova I.N. Infectious diseases. Textbook. Sofia: Znanie 2006; 307. (in Bulg)]
15. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Коновалова Л.И. Иерсиниозный гепатит у детей. *Детские инфекции* 2011; 4: 17–20. [Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Konovalova L.I. Yersinia hepatitis in children. *Detskie infekcii* 2011; 4: 17–20. (in Russ)]
16. Bosch A., Pintó R.M., Guix S. Human Astroviruses. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(4): 1048–1074. DOI: 10.1128/CMR.00013-14

17. Kurtz J.B., Lee T.W., Craig J.W., Reed S.E. Astrovirus infection in volunteers. J Med Virol 1979; 3: 221–230.
18. Wunderli W., Meerbach A., Guengoer T., Berger C., Greiner O., Caduff R. et al. Correction: Astrovirus Infection in Hospitalized Infants with Severe Combined Immunodeficiency after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. PLoS ONE 2011; 6(11): e27483. DOI: 10.1371/journal.pone.0027483
19. Jakab F., Peterfai J., Verebeli T., Meleg E., Banyai K., Mitchell D.K., Szucs G. Human astrovirus infection associated with childhood intussusception. Pediatr Inter 2007; 49: 103–105. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02293.x

Поступила 21.06.2018

Received on 2018.06.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Возможности раннего начала лечения ОРВИ у детей*

Н.А. Геппе¹, Н.А. Крылова¹, Т.И. Елисеева², Е.Н. Тюрина¹, Е.А. Яблокова¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, г. Нижний Новгород, Россия

Opportunities of early treatment of acute respiratory viral infection in children

N.A. Geppe¹, N.A. Krylova¹, T.I. Eliseeva², E.N. Tyurina¹, E.A. Yablokova¹¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Цель работы: оценка эффективности осциллококцинума в терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в различных возрастных группах.

Наблюдались 140 детей в возрасте 1–14 лет с легким и среднетяжелым течением ОРВИ. Из них 80 детей (1-я группа) получали Осциллококцинум, 60 детей (2-я группа) – симптоматическую терапию. В 1-й группе были выделены подгруппа 1А (40 детей в возрасте 1–5 лет) и подгруппа 1Б (40 детей в возрасте 5–14 лет). Во 2-й группе были выделены подгруппа 2А (30 детей в возрасте 1–5 лет) и подгруппа 2Б (30 детей в возрасте 5–14 лет). Продолжительность наблюдения составила 7–10 дней. Клиническая эффективность оценивалась по выраженности симптомов ОРВИ в баллах от 0 до 2. Регистрировались все побочные явления терапии. Также оценивалось исчезновение симптомов ОРВИ в течение 48 ч после начала терапии. **Результаты.** Применение Осциллококцинума при ОРВИ снижало длительность заболевания у детей разных возрастных групп. Исчезновение симптомов ОРВИ в течение первых 2 сут наблюдения отмечено у 13 (16,3%) детей 1-й группы, получавших Осциллококцинум, и у 4 (6,7%) больных 2-й группы сравнения (ОШ = 2,7; 95% ДИ 0,8–8,8; $p < 0,001$).

Выводы. Осциллококцинум является эффективным и безопасным препаратом в лечении ОРВИ у детей разных возрастных групп.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, гомеопатические средства, Осциллококцинум, лечение.

Для цитирования: Геппе Н.А., Крылова Н.А., Елисеева Т.И., Тюрина Е.Н., Яблокова Е.А. Возможности раннего начала лечения ОРВИ у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 103–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-103-107

Purpose: to evaluate effectiveness of Oscillococcinum in the treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) in children of different age groups.

We observed 140 children from 1 to 14 years with mild to moderate-severe acute respiratory viral infection. 80 children (Group 1) were treated with Oscillococcinum, 60 children (Group 2) were treated symptomatically. Group 1 was divided into Subgroup 1A (40 children of 1–5 years old) and Subgroup 1B (40 children >5–14 years old). Group 2 was divided into Subgroup 2A (30 children of 1–5 years old) and Subgroup 2B (30 children >5–14 years old). The follow-up period was 7–10 days. Clinical efficacy was assessed by the severity of ARVI symptoms in scores from 0 to 2. All adverse events of the therapy were recorded. Also we evaluated disappearance of ARVI symptoms within 48 hours after the beginning of the therapy.

Results: Oscillococcinum reduced the duration of ARVI in children of different age groups. During the first two days the symptoms of acute respiratory viral infection disappeared in 13 (16.3%) children of Group 1 receiving oscillococcinum and in 4 (6.7%) patients from Group 2 (OR = 2.7, 95 % CI 0.8–8.8, $p < 0.001$).

Conclusion: Oscillococcinum is an effective and safe drug to treat ARVI in children of different age groups.

Key words: children, acute respiratory viral infections, homeopathic drugs, Oscillococcinum, treatment.

For citation: Geppe N.A., Krylova N.A., Eliseeva T.I., Tyurina E.N., Yablokova E.A. Opportunities of early treatment of acute respiratory viral infection in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 103–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-103-107

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) наблюдаются наиболее часто у детей первых пяти лет жизни, нередко приобретают осложненное течение в связи с присоединением бактериальной инфекции, обострением хронических заболеваний. ОРВИ и грипп остаются в настоящее время

трудно контролируемые инфекции из-за изменчивости антигенной структуры вирусов гриппа и гетерогенности респираторных инфекций. Антигенная вариабельность вируса гриппа настолько велика, что организм человека практически не может выработать пожизненный иммунитет ко всем возможным

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0547-3686

Крылова Наталья Алексеевна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-6679-6385

Тюрина Елена Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры детских болезней

лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-6305-3121

Яблокова Екатерина Александровна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней

лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-3364-610x

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

Елисеева Татьяна Ивановна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-1769-3670

603950, БОКС-470, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

* Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов (ред).

его штаммам, что приводит к частым возникновением эпидемий и пандемий заболевания. В связи с большим многообразием вирусов гриппа и других семейств ОРВИ вакцинация является только частью программы профилактики.

При большом разнообразии лекарственных препаратов для лечения и профилактики ОРВИ важное значение имеет применение у детей малотоксичных, безвредных веществ, оказывающих эффективное воздействие на вирусы. В различных странах мира гомеопатические препараты в течение многих лет эффективно применяются для лечения и профилактики ОРВИ [2, 3]. Данные об эффективности применения гомеопатических препаратов при ОРВИ и гриппе регулярно анализируются в виде метаанализов [4, 5]. Итоги применения Оциллококцинума в клинической практике врачей как у взрослых, так и у детей публикуются в виде систематических обзоров в Кокрейновской библиотеке (Cochrain Library). Метаанализ применения Оциллококцинума для профилактики и лечения гриппа и гриппоподобных заболеваний показал эффективность такой терапии и отсутствие токсичности [6].

Большое значение при использовании гомеопатических препаратов в педиатрии имеет практически полное отсутствие у них побочных эффектов, противопоказаний и их безопасность [12, 13].

Гомеопатический препарат Оциллококцинум не имеет возрастных ограничений. Проведенные исследования показывают его эффективность, безопасность, а также возможность сочетанного использования Оциллококцинума с другими препаратами в лечении ОРВИ [7, 8]. Оциллококцинум выпускается в виде гранул, содержащих активные вещества *Anas barbariaelium*, *hepatic et cordis extractum* в разведении 200К, в качестве вспомогательных веществ используются сахароза и лактоза.

Цель настоящей наблюдательной программы состояла в оценке эффективности Оциллококцинума.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 140 детей с легким и среднетяжелым течением ОРВИ. В 1-й группе дети ($n=80$) получали Оциллококцинум; во 2-й группе ($n=60$) — только симптоматическую терапию, по назначению педиатра. В каждой группе были выделены две подгруппы (табл. 1): в 1-й группе — подгруппа 1А (40 детей в возрасте 1–5 лет, средний возраст $3,1 \pm 1,1$ года) и подгруппа 1В (40 детей в возрасте 5–14 лет, средний возраст $8,5 \pm 2,9$ года), во 2-й группе — подгруппа 2А (30 детей в возрасте 1–5 лет, средний возраст $3,0 \pm 1,1$ года) и подгруппа 2В (30 детей в возрасте 5–14 лет, (средний возраст $8,8 \pm 2,9$ года). В наблюдательную программу не включались пациенты с тяжелым течением ОРВИ; наличием хронических и декомпенсированных заболеваний.

Как в 1-й, так и во 2-й группах пациенты получали по необходимости жаропонижающие, деконгестанты. Детям 1-й группы Оциллококцинум назначался в комплексной терапии по 1 дозе утром и вечером за 15 мин до еды или через 1 ч после еды в одной дозировке независимо от возраста в первые 24–36 ч от начала заболевания сублингвально или растворялся в небольшом количестве воды. Продолжительность лечения Оциллококцинумом составила 3 дня, продолжительность наблюдения за пациентами — 7–10 дней.

У всех наблюдавшихся детей имелись клинические проявления ОРВИ: лихорадка выше $37,5^{\circ}\text{C}$, но не более $39,0^{\circ}\text{C}$ (измерение в подмышечной области); катаральные симптомы (ринит, ринофарингит, тонзиллит) оценивались в баллах от 0 до 2 (0 — нет, 1 — умеренные, 2 — выраженные проявления). Осмотры врача регистрировались в амбулаторной карте

Таблица 1. Распределение детей в группах, абс (%)

Table 1. Characteristics of the enrolled patients in groups

Характеристика	1-я группа, $n=80$ (лечение Оциллококцинумом)		2-я группа, $n=60$ (симптоматическая терапия)	
	подгруппа 1А (возраст 1–5 лет)	подгруппа 1В (возраст 5–14 лет)	подгруппа 2А (возраст 1–5 лет)	подгруппа 2В (возраст 5–14 лет)
Дети с ОРВИ	40 (50,0)	40 (50,0)	30 (50,0)	30 (50,0)
Пол:				
мальчики	21 (52,5)	24 (60,0)	16 (53,3)	13 (43,3)
девочки	19 (47,5)	16 (40,0)	14 (46,7)	17 (56,7)
Возраст, годы (SD)	3,1 (1,1)	8,5 (2,9)	3,0 (1,1)	8,8 (2,9)
Аллергические проявления	22 (55,0)	17 (42,5)	16 (53,3)	14 (46,7)
Атопический дерматит	20 (50,0)	9 (22,5)	14 (46,7)	7 (23,3)
Аллергический ринит	4 (10,0)	10 (25,0)	4 (13,3)	7 (23,3)
ЛОР-патология	11 (27,5)	10 (25,0)	8 (26,7)	7 (23,3)
ОРВИ в течение года:				
0–1 раз	—	4 (10,0)	—	3 (10,0)
1–2 раза	10 (25,0)	14 (35,0)	6 (20,0)	10 (33,3)
3 раза и более	30 (75,0)	22 (55,0)	24 (80,0)	17 (56,7)

в первый день установления диагноза, далее контроль осуществлялся на 3, 5, 7-й дни наблюдения; 10-й день — телефонное интервью. Родители регистрировали симптомы ОРВИ в дневниках ежедневно.

Оценивалось также число пациентов (в %, по дням), у которых отсутствовала лихорадка. Родители указывали в дневниках свое мнение об эффективности препарата. Регистрировались все побочные эффекты терапии.

Результаты и обсуждение

При балльной оценке клинических симптомов у детей первых 5 лет жизни выраженность болей в горле и лихорадки на 3-й и 4-й дни лечения в подгруппе 1А снизилась достоверно больше, чем в подгруппе 2А (по всем показателям: $p < 0,05$; табл. 2, рис. 1 а, 2 а). При оценке клинических проявлений кашля и ринита в течение всех дней наблюдения за больными достоверной разницы между подгруппами 1А и 2А выявлено не было (рис. 3 а, 4 а).

В подгруппах детей старше 5 лет наблюдались схожие тенденции. При балльной оценке на 3-й и 4-й дни заболевания выраженность болей в горле в подгруппе 1Б снизилась достоверно больше, чем в подгруппе 2Б (по всем показателям $p < 0,05$; рис. 1 б).

Выраженность лихорадки у детей подгруппы 1Б, получавших Оциллококцинум, снизилась достоверно более значительно по сравнению с детьми подгруппы 2Б не только на 3-й и 4-й дни лечения, как у детей первых 5 лет жизни, но также и на 2-й день наблюдения (по всем показателям $p < 0,05$; табл. 3; рис. 2 б).

Сухой или влажный кашель у детей были обусловлены катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей.

Выраженность клинических проявлений кашля на 2-й день наблюдения в подгруппе 1Б снизилась достоверно больше, чем в подгруппе 2Б ($p = 0,03$); в остальные дни наблюдения достоверных различий не было (рис. 3б). При оценке проявлений ринита у пациентов в указанных подгруппах, как и у детей первых 5 лет жизни, достоверных различий в течение всех дней наблюдения не получено (рис. 4 б).

Исчезновение симптомов ОРВИ в течение первых 2 сут наблюдения отмечалось у 13 (16,3%) детей, получавших Оциллококцинум и у 4 (6,7%) больных из 2-й группы сравнения (ОШ = 2,7; 95% ДИ 0,8–8,8; $p < 0,001$). В течение 48 ч после начала лечения родители отметили явное улучшение у 54 (67,5%) детей 1-й группы и у 27 (45,0%) детей 2-й группы ($p < 0,05$). По данным исследования родители положительно оценили применение

Таблица 2. Динамика выраженности лихорадки у больных подгрупп 1А и 2А, баллы

Table 2. The intensity of fever in 1A and 2A subgroups of patients, scores.

День наблюдения	Подгруппа 1А (n=40)	Подгруппа 2А (n=30)	Манна–Уитни (Вилкоксона) W-тест
1-й	1,53 ± 0,17 [1,36; 1,69]	1,52 ± 0,19 [1,32; 1,71]	W = 556,0 P-value = 0,947
2-й	1,05 ± 0,22 [0,84; 1,27]	1,24 ± 0,17 [1,08; 1,41]	W = 471,5 P-value = 0,23
3-й	0,53 ± 0,18 [0,34; 0,71]	1,03 ± 0,12 [0,91; 1,16]	W = 289,5 P-value = 0,0000702779
4-й	0,29 ± 0,15 [0,14; 0,44]	0,69 ± 0,18 [0,51; 0,87]	W = 330,5 P-value = 0,001
5-й	0,052 ± 0,072 [-0,022; 0,13]	0,10 ± 0,12 [-0,012; 0,222]	W = 523,0 P-value = 0,44
6–10-й	0 ± 0 [0; 0]	0 +/- 0 [0; 0]	

Таблица 3. Динамика выраженности лихорадки у детей подгрупп 1Б и 2Б, баллы

Table 3. The intensity of fever in 1B and 2B subgroups of patients, scores

День наблюдения	Подгруппа 1Б (n=40)	Подгруппа 2Б (n=30)	Манна–Уитни (Вилкоксона) W-тест
1-й	1,53 ± 0,18 [1,34845; 1,71]	1,45 ± 0,24 [1,21; 1,69]	W = 294,0 P-value = 0,579766
2-й	0,91 ± 0,17 [0,74; 1,07]	1,25 ± 0,21 [1,04; 1,46]	W = 417,5 P-value = 0,0131801
3-й	0,41 ± 0,18 [0,23; 0,59]	0,85 ± 0,23 [0,62; 1,08]	W = 452,5 P-value = 0,00433911
4-й	0,16 ± 0,13 [0,02; 0,29]	0,5 ± 0,24 [0,26; 0,74]	W = 430,0 P-value = 0,00868598
5–10-й	0 ± 0 [0; 0]	0 ± 0 [0; 0]	

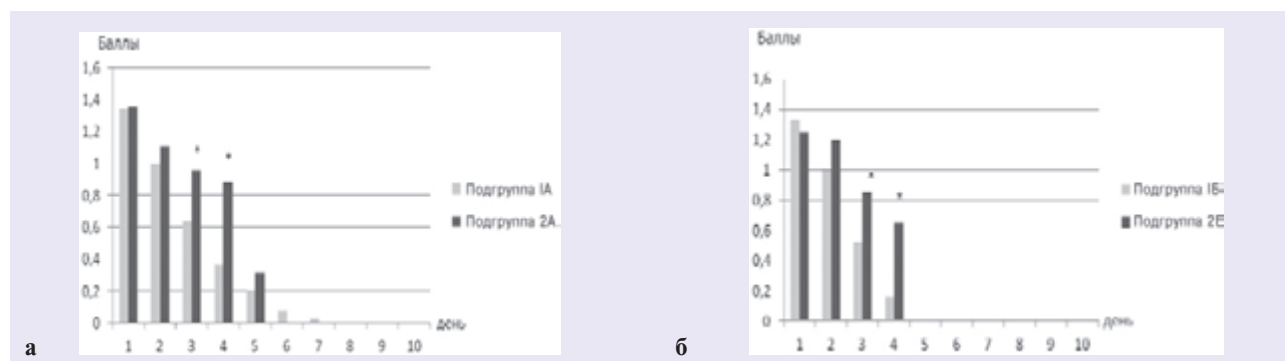


Рис. 1. Динамика показателей боли в горле у пациентов
Здесь и на рис. 2–4: а – подгруппы 1А и 2А; б – подгруппы 1Б и 2Б; * $p < 0,05$.
Fig. 1. The intensity of pain in the throat in patients

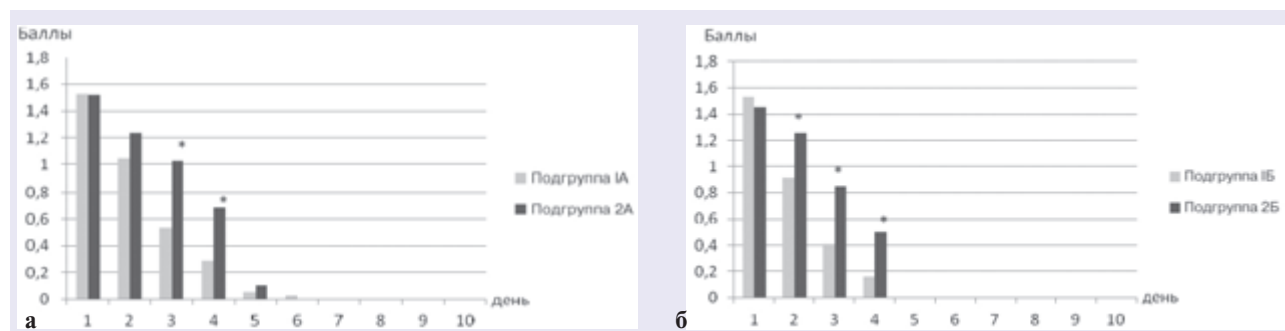


Рис. 2. Динамика показателей симптомов лихорадки у пациентов
Fig. 2. The intensity of fever in patients

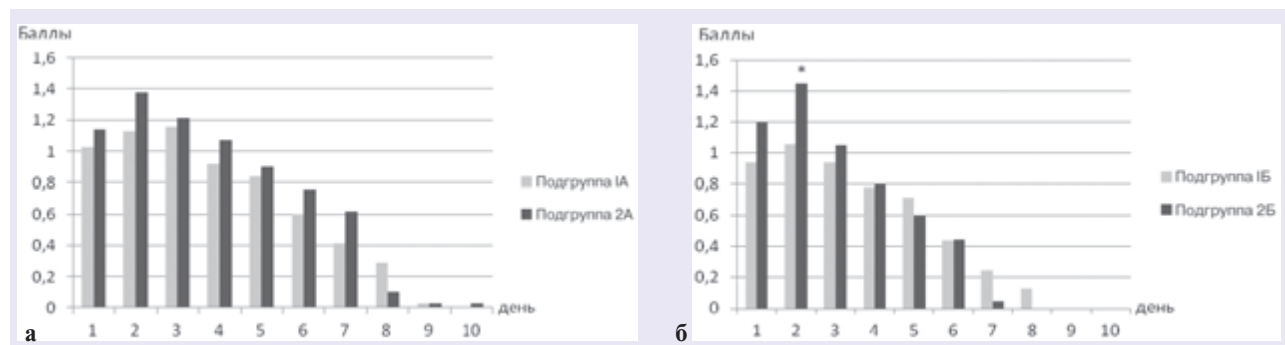


Рис. 3. Динамика показателей симптомов кашля у пациентов
Fig. 3. The intensity of cough in patients

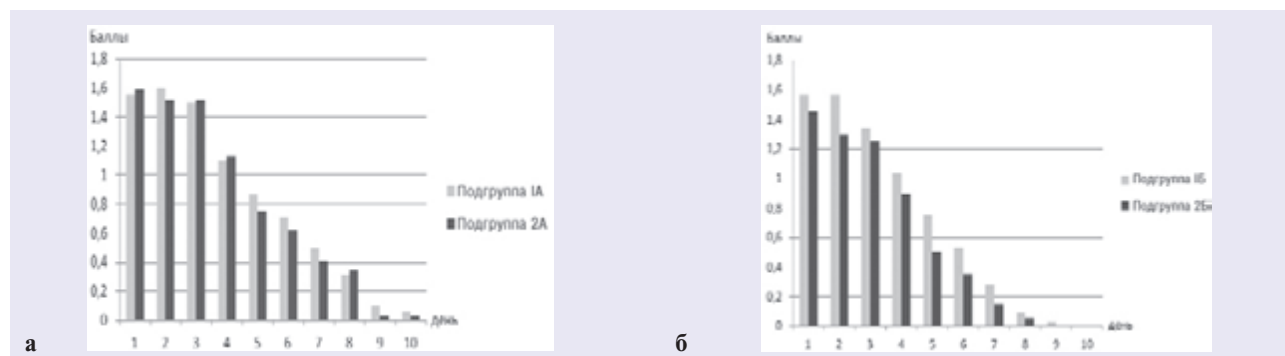


Рис. 4. Динамика показателей симптомов ринита у пациентов
Fig. 4. The intensity of rhinitis in patients

Оциллококцинума у детей, отметив эффективность препарата как хорошую (64%) и как высокую (36%).

Мониторинг нежелательных эффектов, связанных с использованием препарата, проводился в течение всего периода наблюдения. Переносимость Оциллококцинума была хорошей, побочных эффектов и нежелательных реакций не отмечено. Исследование показало, что Оциллококцинум — безопасный препарат для лечения ОРВИ у детей.

Выводы:

- Исследование показало, что Оциллококцинум является эффективным и безопасным препаратом в лечении острых респираторных заболеваний, как у детей первых пяти лет жизни, так и у детей старше 5 лет и подростков.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Carrat F., Avouac B., Cedraschi C., Duru G., Greppo G., Libourel V. et al. Influenza, influenza-like illness: from theory to practice. *Presse Med* 2014; 43(3): 240–246. DOI: 10.1016/j.lpm.2013.09.004
2. Mathie R.T., Baitson E.S., Frye J., Nayak C., Manchanda R.K., Fisher P. Homeopathic treatment of patients with influenza-like illness during the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in India. *Homeopathy* 2013; 102(3): 187–192. DOI: 10.1016/j.homp.2013.04.001
3. Marinone C., Bastard M., Bonnet P.A., Gentile G., Casanova L. Effectiveness of preventive treatment by Influenzinum in the winter period against the onset of influenza-like illnesses. *Therapie* 2017; 72(4): 465–474. DOI: 10.1016/j.therap.2016.12.011
4. Bellavite P., Marzotto M., Chirumbolo S., Conforti A. Advances in homeopathy and immunology: a review of clinical research. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011; 3: 1363–1389.
5. Marchisio P., Bianchini S., Galeone C., Baggi E., Rossi E., Albertario G. et al. Use of complementary and alternative medicine in children with recurrent acute otitis media in Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24(2): 441–449. DOI: 10.1177/039463201102400217
6. Mathie R.T., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscillocoquinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD001957.
7. Danno K., Cognet-Dementhon B., Thevenard G., Duru G., Allaert F.A., Bordet M.F. Effectiveness of homeopathic medicine associated with allopathic medicine in the outpatient management of influenza-like illnesses or ear, nose, and throat disorders by pharmacists. *J Manag Care Pharm* 2013; 19(8): 631–641. DOI: 10.18553/jmcp.2013.19.8.631
8. Danno K., Cognet-Dementhon B., Thevenard G., Duru G., Allaert F.A., Bordet M.F. Management of the early symptoms of influenza-like illnesses and ear, nose and throat (ENT) dis-

- В 83,8% случаев отмечалось полное выздоровление или значительное улучшение состояния детей (общее самочувствие, температура тела, боль в горле) в течение первых 48 часов.

- В 100% случаев отмечалась хорошая переносимость препарата. Побочных эффектов отмечено не было.

- 100% родителей оценили эффективность и переносимость препарата как хорошую или высокую.

- Раннее назначение Оциллококцинума в первые часы заболевания ОРВИ способствует более быстрому клиническому выздоровлению ребенка.

На основании результатов проведенного наблюдения можно рекомендовать Оциллококцинум в качестве препарата выбора для лечения ОРВИ у детей.

- orders by pharmacists. *Homeopathy* 2014; 103(4): 239–249. DOI: 10.1016/j.homp.2014.04.001
9. Siqueira C.M., Motta P.D., Cardoso T.N., de Paula Coelho C., Popi A.F., Couceiro J.N. et al. Homeopathic treatments modify inflammation but not behavioral response to influenza antigen challenge in BALB/c mice. *Homeopathy* 2016; 105(3): 257–264. DOI: 10.1016/j.homp.2016.04.002
10. Селькова Е.П., Лапцкая Е.С., Оганесян А.С., Федорова И.М., Лопатина Т.К., Топтыгина А.П. и др. Изучение клинико-эпидемиологической эффективности препарата Оциллококцинум в отношении гриппа и ОРВИ. *Инфекционные болезни* 2012; 10(3): 83–89. [Selkova E.P., Lapitskaya E.S., Oganessian A.S., Fyodorova I.M., Lopatina T.K., Topotygina A.P. et al. A study of the clinical and epidemiologic effectiveness of a homeopathic drug with influenza and ARVI. *Infectionni Bolezni* 2012; 10(3): 83–89. (in Russ)]
11. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. Под ред. Н.А. Геппе, В.С. Малышева. М: Медиа Сфера 2016; 108. [Computer bronchophonography of the respiratory cycle. N.A. Geppe, V.S. Malyshev (eds). Moscow: Media Sfera 2016; 108 (in Russ)]
12. Siqueira C.M., Homsani F., da Veiga V.F., Lyrio C., Matos H., Passos S.R. et al. Homeopathic medicines for prevention of influenza and acute respiratory tract infections in children: blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy* 2016; 105(1): 71–77. DOI: 10.1016/j.homp.2015.02.006
13. Van Haselen R., Thinesse-Mallwitz M., Maidanyk V., Buskin S.L., Weber S., Keller T. et al. The Effectiveness and Safety of a Homeopathic Medicinal Product in Pediatric Upper Respiratory Tract Infections With Fever: A Randomized Controlled Trial. *Glob Pediatr Health* 2016; 3: 2333794X16654851. DOI: 10.1177/2333794X16654851

Поступила 04.06.18

Received on 2018.06.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Проблемы допуска к физическим нагрузкам в педиатрии и детской кардиологии

С.Ф. Гнусаев¹, Н.Н. Конопко²¹Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь, Россия;²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

Issues of admission to physical activity in pediatrics and children's cardiology

S.F. Gnusaev¹, N.N. Konopko²¹Tver State Medical University, Tver, Russia;²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлен анализ нормативной базы по допуску детей и подростков к физкультуре, спорту, сдаче норм готовности к труду и обороне, рекомендуемые пробы по определению толерантности к физической нагрузке. Освещены проблемы в вопросах выдачи допуска к различным видам физической нагрузки: способы оценки толерантности к физической нагрузке, право на допуск к различным видам физической нагрузки.

Ключевые слова: дети, допуск к физической нагрузке, виды физической нагрузки, углубленный медицинский осмотр, спорт, физкультура.

Для цитирования: Гнусаев С.Ф., Конопко Н.Н. Проблемы допуска к физическим нагрузкам в педиатрии и детской кардиологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 108–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-108-112

The article analyzes a regulatory base for admission of children and adolescents to physical culture, sports, conformity with the standards of preparedness for work and defense, recommended tests for determining tolerance to physical activity. The article reveals issues of admission to various types of physical activity: ways to assess tolerance to physical exercises, the right for admission to various types of physical activity.

Key words: children, admission to physical exercises, types of physical exercises, thorough medical examination, sports, physical culture.

For citation: Gnusaev S.F., Konopko N.N. Issues of admission to physical activity in pediatrics and children's cardiology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 108–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-108-112

В настоящее время существуют согласованные российскими экспертами различных специальностей рекомендации по физкультуре и спорту, в связи с чем необходим анализ практического их применения в современных условиях здравоохранения. Недостаточное владение нормативной базой по данному вопросу может привести к неадекватной оценке толерантности к физической нагрузке, необоснованному запрету или допуску к занятиям физкультурой и спортом детей со скрытой, генетически обусловленной патологией, латентно текущим заболеванием.

Приказ МЗ РФ № 613н от 09.08.2010 г. утратил свою силу и уступил место приказу МЗ РФ № 134 от 01.03.2016 г. [1]. Согласно действующему приказу, целью медицинского осмотра лица, желающего пройти спортивную подготовку, заниматься физической культурой и спортом, является определение

состояния здоровья (группы здоровья) и функциональной группы для допуска к указанным мероприятиям.

Задачи медицинского осмотра данных лиц следующие: оценка уровня физического развития; определение уровня физической активности; выявление пограничных состояний как факторов риска возникновения патологии (в том числе угрозы жизни) при занятиях физической культурой и спортом; выявление заболеваний (в том числе хронических в стадии ремиссии) и патологических состояний, служащих медицинскими противопоказаниями к занятиям физической культурой и спортом; определение целесообразности занятий избранным видом физической культуры и спорта с учетом установленного состояния здоровья и выявленных функциональных изменений; определение медицинских рекомендаций по планированию занятий физической культурой и спортом с учетом обнаруженных изменений в состоянии здоровья. В рамках медицинского осмотра рекомендованы: антропометрия, оценка типа телосложения, уровня физического развития, полового созревания; проведение электрокардиографии (ЭКГ), функциональных (нагрузочных) проб.

Следующим этапом является определение принадлежности к функциональной группе. Для лиц, которых можно отнести к 1-й функциональной группе

© С.Ф. Гнусаев, Н.Н. Конопко, 2018

Адрес для корреспонденции: Гнусаев Сергей Федорович — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета
110100 Тверь, ул. Советская, д. 4.

Конопко Наталья Николаевна — к.м.н., детский кардиолог консультативно-диагностического отдела, педиатр организационно-методического отдела НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
125412, ул. Талдомская, д.2

здоровья, возможны занятия физической культурой, участие в массовых спортивных соревнованиях, занятия спортом на спортивно-оздоровительном этапе спортивной подготовки без ограничений. Лицам, отнесенным ко 2-й функциональной группе, рекомендуются занятия физической культурой, спортом на спортивно-оздоровительном этапе спортивной подготовки с незначительными ограничениями физических нагрузок без участия в массовых спортивных соревнованиях. Для лиц 3-й функциональной группы возможны занятия физической культурой со значительными ограничениями физических нагрузок; для 4-й группы — занятия только лечебной физической культурой.

Кроме этого, для стратификации допустимого уровня физической нагрузки рекомендовано использование групп здоровья. Так, лиц с I группой состояния здоровья можно отнести к 1-й функциональной группе по физкультуре. Это обследуемые «...без нарушения состояния здоровья и физического развития или с функциональными нарушениями, не повлекшими в отставании от сверстников в физическом развитии и физической подготовленности». Лиц со II и III группами состояния здоровья относят ко 2-й функциональной группе. Несовершеннолетние со специальной (IV) медицинской группой здоровья (3-я и 4-я функциональные группы) к занятиям спортом, участию в массовых спортивных соревнованиях не допускаются.

С целью определения группы здоровья и функциональной группы рекомендовано проведение углубленного медицинского обследования, его объем зависит от этапа физической подготовки, на котором находится испытуемый. Различают следующие этапы: 1) спортивно-оздоровительный (первый год обучения); 2) начальной подготовки (второй—третий год обучения); 3) тренировочный, или этап спортивной специализации (третий—пятый год обучения); 4) совершенствования спортивного мастерства (более 5 лет обучения) и 5) высшего спортивного мастерства. Ребенок (подросток), который находится на 3—5-м этапе физической подготовки, должен получать медицинское заключение о допуске к физической нагрузке только в спортивной школе у спортивного врача, поэтому перечень обследований в рамках углубленного медицинского обследования данного контингента лиц мы не рассматриваем. Следует отметить, что спортивно-оздоровительный этап предусматривает кратность осмотра 1 раз в 12 мес, все последующие — 1 раз в 6 мес.

В вопросе допуска к физическим нагрузкам важно знать, что комплектация функциональных групп по физкультуре и выдача допуска к физическим нагрузкам — разные понятия. Группы по физкультуре комплектуются с участием педиатра (врача общей практики). Согласно приказу №134 специалисты узкого профиля, в том числе и кардиолог, не имеют права давать допуск к физкультуре, сдаче норм ГТО, занятию спортом, так как противопоказания должны учитывать

комплексное обследование всех рекомендуемых органов и систем с консультацией других специалистов.

Допуск к сдаче норм ГТО, физкультуре, а также к массовым спортивным мероприятиям имеет право выдавать педиатр (врач общей практики) и только детям основной физкультурной группы (с 1-й группой здоровья). В допуске к спорту педиатр и детский кардиолог являются специалистами, рекомендованными для формирования заключения, которое на оздоровительном этапе может выдать врач ЛФК, на всех этапах — спортивный врач (табл. 1).

По результатам углубленного медицинского обследования оформляется медицинское заключение о допуске либо о наличии медицинских противопоказаний к прохождению спортивной подготовки или занятиям физической культурой и спортом со сроком действия не более 1 года. В случае выявления в ходе углубленного медицинского обследования клинических признаков заболеваний (состояний), являющихся медицинскими противопоказаниями к прохождению спортивной подготовки, занятиям физической культурой и спортом, осуществляются дополнительные осмотры врачей-специалистов, лабораторные, функциональные и иные методы исследования. Медицинские противопоказания определяются в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения), разрабатываемыми и утверждаемыми медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, с учетом состояния здоровья лица, стадии, степени выраженности и индивидуальных особенностей течения заболевания (состояния), а также вида физической активности, предполагаемой нагрузки, вида спорта и спортивной дисциплины с учетом возрастных особенностей и пола лица.

Что касается рекомендаций по проведению функциональных проб и определению общей физической работоспособности, они отражены в документе «Контроль за соблюдением санитарно-гигиенических требований к условиям и организации физического воспитания в образовательных учреждениях» (2014 г.) [2].

С целью определения типа реакции кардиореспираторной системы на дозированную физическую нагрузку проводят пробу Мартине—Кушелевского, перед которой у обследуемого измеряют частоту сердечных сокращений (ЧСС) за 10 с в положении сидя и регистрируют артериальное давление. Оценку ЧСС рекомендовано проводить согласно «Национальным рекомендациям по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу» (2011 г., табл. 2) [3]. Оценка артериального давления проводится в соответствии с «Российскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте» (2012 г.) [4].

Затем ребенок, не снимая манжеты, выполняет физическую нагрузку в виде 20 глубоких приседаний за 30 с. Очень важным является качество выполнения

Таблица 1. Программы углубленного медицинского обследования лиц, занимающихся спортом, на различных этапах спортивной подготовки [1]

Table 1. Programs of in-depth medical examination of people involved in sports, at various stages of sports training [1]

Категория контингента	Кратность проведения обследования	Врачи-специалисты	Клинико-лабораторные и функционально-диагностические методы обследования	Примечание
Лица, занимающиеся спортом на спортивно-оздоровительном этапе	1 раз в 12 мес	Педиатр или терапевт (по возрасту), травматолог-ортопед, хирург, невролог, оториноларинголог, офтальмолог, кардиолог, врач по спортивной медицине/врач по лечебной физкультуре	Клинический анализ крови, клинический анализ мочи, антропометрия, электрокардиография, эхокардиографическое исследование	По медицинским показаниям проводятся дополнительные консультации врачей специалистов, функционально-диагностические и лабораторные исследования
Лица, занимающиеся спортом на этапе начальной подготовки	1 раз в 6 мес	Педиатр/терапевт (по возрасту), травматолог-ортопед, хирург, невролог, оториноларинголог, офтальмолог, кардиолог, гинеколог, врач по спортивной медицине	Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (включая аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, щелочную фосфатазу, креатинфосфокиназу, глюкозу, холестерин, триглицериды), клинический анализ мочи, антропометрия, функциональные пробы, определение общей физической работоспособности, электрокардиография, эхокардиография, флюорография или рентгенография легких (с 15 лет, не чаще 1 раза в год)	То же

Таблица 2. Значения ЧСС в минуту у детей 5–18 лет

Table 2. Heart rate values (bpm) in children aged 5–18 years

Возраст	Выраженная брадикардия	Умеренная брадикардия	Норма	Умеренная тахикардия	Выраженная тахикардия
5–7 лет	<71	71–79	80–105	106–129	>129
8–11 лет	<66	66–74	75–95	96–114	>114
12–15 лет	<51	51–69	70–90	91–109	>109
16–18 лет	<51	51–64	65–80	81–109	>109
> 18 лет	<46	46–59	60–80	81–109	>109

физической нагрузки и контроль темпа движений. Необходимо следить за тем, чтобы нагрузка была проведена точно в течение 30 с (одно приседание за 1,5 с) и приседания были достаточно глубокими. При каждом приседании обследуемый вытягивает руки вперед, при вставании — опускает вниз. После нагрузки в течение первых 10 с подсчитывается ЧСС, затем измеряется артериальное давление. На протяжении 2-й и 3-й минуты исследование ЧСС повторяется и продолжается до восстановления пульса, затем проводят измерение артериального давления. Тип реакции кардиореспираторной системы на дозированную физическую нагрузку устанавливается на основании анализа изменений значений артериального давления и ЧСС (табл.3).

Пробу Мартине–Кушелевского рекомендовано использовать не только для формирования заключения о допуске к участию в массовых спортивных со-

ревнованиях, занятию спортом на спортивно-оздоровительном этапе спортивной подготовки, сдаче норм ГТО, но и с целью комплектования медицинских групп несовершеннолетних для занятий физической культурой в общеобразовательных школах. Кроме основной и подготовительной, выделяют специальные медицинские группы (А и Б). Пробу Мартине–Кушелевского рекомендовано проводить только обучающимся, отнесенным по результатам медицинского осмотра к основной медицинской группе. Учащиеся, которые имели удовлетворительный или неблагоприятный тип реакции на физическую нагрузку, должны быть переведены из основной в подготовительную медицинскую группу.

Следующие виды проб для изучения толерантности к физической нагрузке не отражены в нормативных документах, однако могут быть использованы при наличии показаний к их проведению.

Таблица 3. Определение типа реакции кардиореспираторной системы на дозированную физическую нагрузку
 Table 3. Defining the reaction type of the cardiorespiratory system for dosed physical activity

Оценка	Учащение, %	Систолическое АД	Диастолическое АД	Время восстановления, мин
Благоприятная	До 50	Увеличение от 6 до 25 мм рт.ст.	Без изменения или снижение до 20 мм рт.ст.	1–3
Удовлетворительная	От 51 до 100	Увеличение от 26 до 40 мм рт.ст.	Снижение более 20 мм рт.ст.	4–6
Неблагоприятная	Более 100	Увеличение более 40 мм р.ст. / без изменения или уменьшается	Увеличение более 5 мм рт.ст.	7 и более

Примечание. АД – артериальное давление.

Среди методик, позволяющих определить толерантность к физической нагрузке, – тредмилл-тест, велоэргометрия, стэпэргометрия, пробы с дозированной ходьбой или бегом, лестничная проба, проба Руфье.

Проба Руфье является одним из скрининговых методов определения толерантности к физической нагрузке, не требующим оборудования. У испытуемого, находящегося в положении лежа на спине, в течение 5 мин определяют число пульсаций за 15 с (P1); затем в течение 45 с испытуемый выполняет 30 приседаний. После окончания нагрузки испытуемый ложится, и у него вновь подсчитывается число пульсаций за первые 15 с (P2), а потом – за последние 15 с первой минуты периода восстановления (P3). Индекс Руфье (ИР) рассчитывается по формуле: $ИР = [4 \times (P1 + P2 + P3) - 200] / 10$. Оценку результатов проводят в зависимости от возраста и полученного показателя (табл. 4).

Для оценки деятельности сердца применяют различные варианты активных и пассивных ортостатических проб. Одна из *активных ортостатических проб* проводится следующим образом: 5 мин следует отдохнуть лежа на спине, затем подсчитать пульс в положении лежа за 1 мин, далее встать и отдохнуть стоя 1 мин и подсчитать пульс в положении стоя за 1 мин. По разнице между частотой пульса лежа и стоя судят о реакции сердечно-сосудистой системы при изменении положения тела. Это позволяет оценивать функциональное состояние регуляторных механизмов и дает некоторое представление о тренированности организма. Разница от 0 до 12 ударов свидетельствует о хорошей физической тренированности. У здорового нетренированного человека разница

составляет 13–18 ударов. Разница 18–25 ударов – показатель отсутствия физической тренированности, более 25 ударов свидетельствует о переутомлении или заболевании [5].

Таким образом, согласно действующему законодательству педиатр (врач общей практики) может давать допуск к сдаче норм ГТО, физкультуре, а также к массовым спортивным мероприятиям детям основной физкультурной группы с 1-й группой здоровья. Допуск к спорту имеет право выдавать спортивный врач (на всех этапах спортивной подготовки) или врач ЛФК на 1-м (оздоровительном) этапе, однако родители, как правило, обращаются к педиатрам и детским кардиологам. Такая практика выдачи допуска к занятию спортом, в том числе на первых начальных этапах, не соответствует действующим протоколам оказания медицинской помощи.

Обследование сердечно-сосудистой системы на спортивно-оздоровительном этапе включает стандартную ЭКГ и ЭхоКГ. На этапе начальной подготовки дополнительно рекомендованы функциональные пробы (без уточнения их вида) и определение общей физической работоспособности (проба Мартине–Кушелевского). Многие родители детей, находящихся на первых двух этапах физической подготовки, обращаются к педиатру или детскому кардиологу с просьбой о выполнении ребенку (по требованию тренера) ЭКГ с нагрузкой, которая предписана лицам только на 3–5-м этапах и осуществляется в спортивных школах (тредмилл-тест, велоэргометрия и др.). В связи с этим в медицинских учреждениях выполняются различные виды «ЭКГ с нагрузкой» – регистрация

Таблица 4. Оценка пробы Руфье
 Table 4. Ruffier test score evaluation

Оценка результата	Значение пробы Руфье в зависимости от возраста				
	15 лет и старше	13–14 лет	11–12 лет	9–10 лет	7–8 лет
Неудовлетворительная	15	16,5	18	19,5	21
Слабая	11–15	12,5–16,5	14–18	15,5–19,5	17–21
Удовлетворительная	6–10	7,5–11,5	9–13	10,5–14,5	12–16
Хорошая	0,5–5	2–6,5	3,5–8	5–9,5	6,5–11
Отличная	0	1,5	3	4,5	6

ЭКГ в покое лежа, затем стоя; регистрация ЭКГ в покое, затем стоя после 20 приседаний в течение 30 с, затем через 3 мин лежа и т.д. Такие пробы не являются стандартизованными, в разных учреждениях проводятся по-разному, что не позволяет сравнивать их результаты и затрудняет оценку.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Приказ МЗ РФ № 134 от 01.03.2016 г. «О порядке организации оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физкультурой и спортом (в том числе при подготовке и проведении физкультурных мероприятий и спортивных мероприятий), включая порядок медицинского осмотра лиц, желающих пройти спортивную подготовку, заниматься физкультурой и спортом в организациях и (или) выполнить нормативы испытаний (тестов) Всероссийского физкультурного комплекса «Готов к труду и обороне», <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71327708/>. Ссылка активна на 24.04.18 г. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 134 of 01/03/2016. On the procedure for organizing the provision of medical assistance to individuals engaged in physical culture and sports (including in the preparation and conduct of sports and sports events), including the procedure for medical examination of persons wishing to undergo sports training, exercise and sports in organizations and (or) comply with standards tests (tests) of the All-Russia physical culture complex "Ready for work and defense". <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71327708/> (in Russ)]
2. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Храмцов П.И. Контроль за соблюдением санитарно-гигиенических требований к условиям и организации физического воспитания в образовательных учреждениях: рекомендации по ока-

Одной из проблем является также дефицит времени, необходимого для оценки толерантности к физической нагрузке обследуемого, отсутствие четких и конкретных методических рекомендаций на основе существующих регламентирующих документов.

- занию медицинской помощи обучающимся. М 2014; 38. [Kuchma V.R., Suchareva L.M., Chramcov P.I. Control over compliance with sanitary and hygienic requirements for conditions and the organization of physical education in educational institutions: recommendations on the provision of medical care to students. Moscow 2014; 38. (in Russ)].
3. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; Приложение 6: 57. [National recommendations on the admission of athletes with deviations from the cardiovascular system to the training and competition process. Rational'naya farmakoterapiya v kardiologii 2011; Suppl 6: 57. (in Russ)]
4. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. М 2012; 53. [Alexandrov A.A., Bubnova M.G., Kislyak O.A. Recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Moscow 2012; 53. (in Russ)]
5. Макеева В.С., Осипенко Е.В., Пушкина В.Н. Мониторинг физического состояния школьников и студентов. Учебное пособие. М 2015; 320. [Monitoring of the physical condition of schoolchildren and students. Tutorial. Moscow 2015; 320. (in Russ)]

Поступила 07.05.18

Received on 2018.05.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Пребиотики в питании детей раннего возраста

А.А. Тяжева, Д.В. Печкуров, Н.С. Кольцова

ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Россия

Prebiotics in Nutrition of Children of Early Age

A.A. Tyazheva, D.V. Pechkurov, N.S. Koltsova

Samara State Medical University, Samara, Russia

Ключевым фактором, определяющим полноценный рост и развитие ребенка, служит правильное питание. Одной из проблем детей грудного возраста является раннее искусственное вскармливание и нерациональное введение прикорма, что приводит к появлению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, нарушению иммунной защиты и реализации atopических заболеваний. Рассмотрены эффекты основных пребиотических компонентов функционального питания детей раннего возраста. Показана важная роль пребиотиков в становлении кишечной микрофлоры, в том числе развитии местного мукозального гомеостаза за счет иммуномодулирующего действия.

Ключевые слова: дети, функциональное питание, пребиотики, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, инулин.

Для цитирования: Тяжева А.А., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С. Пребиотики в питании детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 113–117. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–113–117

Abstract. Proper nutrition is the key factor of growth and development of the child. Early artificial feeding and irrational introduction of complementary food is one of the problems of infants leading to development of functional disorders of the gastrointestinal tract, impaired immunological protection and manifestation of atopic diseases. We described the effects of the main pre-biotic components of functional nutrition in children of early age. Also we demonstrated the importance of prebiotics for the formation of intestinal microflora, including the development of local mucosal homeostasis due to immunomodulatory action.

Key words: children, functional nutrition, prebiotics, fructooligosaccharides, galactooligosaccharides, inulin

For citation: Tyazheva A.A., Pechkurov D.V., Koltsova N.S. Prebiotics in nutrition of children of early age. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(5): 113–117 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–113–117

Основой формирования здоровья является правильное питание, особо важное значение оно имеет в раннем возрасте. Грудное молоко в первые 4–5 мес жизни полностью обеспечивает потребность младенца в основных макро- и микронутриентах, положительно сказывается на формировании микробиоценоза кишечника за счет содержащейся в нем пробиотической флоры и пребиотических компонентов, прежде всего лактозы и галактоолигосахаридов [1]. Однако уже к окончанию первого полугодия жизни полезных свойств грудного молока становится недостаточно для полноценного развития ребенка, поэтому в питании на первый план выходит рациональный прикорм. В связи с этим педиатрами и диетологами разрабатывается и совершенствуется концепция функционального питания детей грудного и раннего возраста [2–4].

С позиции концепции функционального питания пищевые продукты рассматриваются не только

как источник энергии и пластических соединений, но и как вещества, обладающие способностью оказывать благоприятное, оздоровительное воздействие на организм [5]. Важным направлением в создании таких продуктов стало включение в них пребиотиков, стимулирующих метаболическую активность кишечной микробиоты, частоту и консистенцию стула, местную иммунную защиту [6, 7].

Пребиотик (впервые термин был предложен в 1995 г.) представляет собой «неперевариваемый пищевой ингредиент, благотворно влияющий на организм за счет избирательной стимуляции роста и/или активности одного или нескольких видов бактерий толстой кишки и, таким образом, улучшающий здоровье организма». Хотя эффекты пребиотиков были известны и раньше, так в 1957 г. австрийский педиатр Ф. Питуэли описал лактулозу как вещество с бифидогенным эффектом [8]. Данные археологических раскопок свидетельствуют о том, что еще в древние времена люди употребляли в пищу до 200 г различных пищевых волокон в сутки, в том числе до 50 г инулина, встречающегося во множестве корнеплодов [9].

В 2017 г. эксперты Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) попытались создать единую терминологию пребиотиков. Согласно разработанному Консенсусу, под «пребиотиком» следует понимать «субстрат,

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Тяжева Алена Александровна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8552-1662

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5869-2893

Кольцова Надежда Серафимовна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

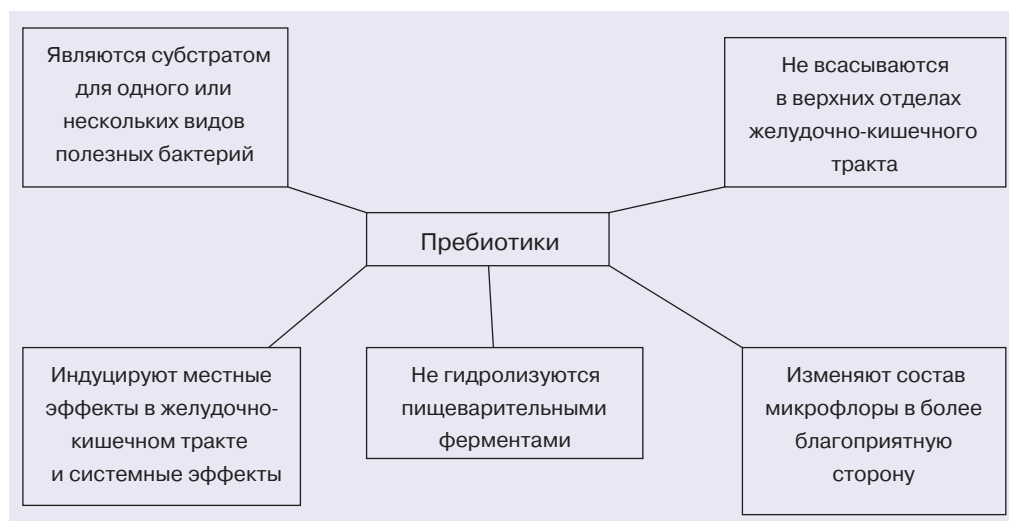


Рис. 1. Требования, предъявляемые к пребиотикам (составлены авторами)

Fig. 1. Requirements for prebiotics (compiled by the authors)

который селективно используется микроорганизмами хозяина, что обеспечивает пользу для его здоровья» [10]. Такое определение значительно расширяет и изменяет представления о пребиотиках.

Благодаря новому определению под пребиотиками может подразумеваться любое вещество, в том числе неуглеводного происхождения, благоприятные эффекты которого совсем не обязательно должны быть связаны с желудочно-кишечным трактом. Так, доказано влияние пребиотиков на сердечно-сосудистую (снижение уровня липопротеидов в крови, влияние на инсулинорезистентность), нервную (метаболиты, влияющие на функцию головного мозга, когнитивное развитие) и костную системы (повышение биодоступности минеральных веществ) [2].

Изначально к пребиотикам с доказанной эффективностью относились только такие углеводы, как лактулоза, галактоолигосахариды и инулин. На сегодняшний день спектр их гораздо шире, в пищевой промышленности в качестве пребиотиков используются как классические, так и новые вещества, обладающие пребиотическими свойствами: резистентные крахмалы, полидекстроза и др. К неперевариваемым дисахаридам относится лактиол, обладающий доказанным пребиотическим свойством. Кроме доказанной эффективности, любой пребиотик в функциональном питании должен соответствовать определенным требованиям (рис. 1).

Таблица. Классификация пребиотиков по происхождению (составлена авторами)

Table. Classification of prebiotic by origin (compiled by the authors)

Способ получения	Примеры пребиотиков
Выделение из природных источников (топинамбур, соя, сахарная свекла, тростник и др.)	Галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, инулин, устойчивый крахмал, гетероглюканы, лентинаны
Ферментативный и кислотный гидролиз	Галактаны, ксиланы, ламинаран, пектиновые вещества
Химический синтез	Лактулоза, трансгалактоолигосахариды, галактоолигосахариды
Ферментативный гидролиз	Изомальтоолигосахариды, циклодекстрины

По происхождению выделяют пребиотики природные (натуральные) и искусственные (см. таблицу). По химической структуре пребиотики могут быть углеводами, белками, витаминами и их производными. Другой вариант классификации разделяет пребиотики по типу связи между звеньями в молекулярной цепочке на β -1–3-связь, β -1–6-связь, β -1–4-связь и т.д. и по пропорциональным соотношениям этих связей в сложных молекулах. Несмотря на такое многообразие структуры, механизм их действия единый: достигая толстой кишки пребиотики утилизируются бифидо- и лактобактериями, обеспечивая их рост и функциональную активность. Так, известно, что бифидобактерии в качестве энергетического и пластического субстрата используют расщепленные олиго- и дисахариды [11].

Основной вклад в пребиотические свойства грудного молока вносят олигосахариды, оказывающие выраженное бифидогенное действие. Это углеводы, молекулы которых построены из нескольких моносахаридных остатков (от 2 до 10–20), соединенных гликозидными связями. В соответствии со степенью полимеризации различают дисахариды (биозы), трисахариды (триозы), тетрасахариды (тетраозы) и т.д. Таким образом, строго говоря, дисахариды тоже относятся к олигосахарам.

Молекулы олигосахаридов грудного молока – галактоолигосахаридов (ГОС) состоят из двух или более

молекул галактозы и одной молекулы глюкозы и представляют собой линейную структуру. В природе чаще встречаются олигосахариды, в состав которых, помимо глюкозы, входит фруктоза — фруктоолигосахарид (ФОС), их линейная структура может содержать от 5 до 60 молекул моносахаридов [12]. Пребиотический эффект ГОС/ФОС основан на том, что они не перевариваются под воздействием пищеварительных ферментов в тонкой кишке и достигают толстой кишки в неизменном виде, где подвергаются ферментации облигатными бифидобактериями, что приводит к увеличению бактериальной массы и образованию большого количества короткоцепочечных органических кислот — уксусной, масляной и пропионовой, соответственно ацетата, бутирата и пропионата.

В 2006 г. Европейская комиссия (European Commission, EC) [13], а в 2014 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) [14] подтвердили возможность добавления комплекса ГОС/ФОС в состав продуктов питания для детей раннего возраста, а именно в состав молочных смесей. Бифидогенный эффект ГОС/ФОС в молочных смесях установлен многочисленными исследованиями, так Р. Scholtens и соавт. показали, что абсолютный удельный вес бифидобактерий в фекалиях младенцев, находящихся на искусственном вскармливании смесью с добавлением ГОС/ФОС, был сопоставим с таковым у младенцев, находившихся на грудном вскармливании [1]. Установлено, что наиболее распространенным видом бифидобактерий у детей, получавших галактоолигосахариды в составе молочной смеси, являются *Bifidobacterium breve*, которые также преобладают у детей, находящихся на грудном вскармливании [11].

Другим важнейшим пребиотическим компонентом в продуктах детского питания является инулин. Инулин — полисахарид, получаемый из корнеплодов цикория и топинамбура — самый исследованный пребиотик на сегодняшний день. С химической точки зрения инулин относится к невосстанавливающимся полисахаридам — фруктанам, состоящим из В-остатков фруктозы (рис. 2); мономеры в молекуле инулина соединены β -2—1-связью, что его защищает от расщепления α -глюкозидазами кишечника [15]. При проведении экспериментальных исследований показано, что инулин и олигофруктоза обнаруживаются в толстой кишке в количестве 90% от исходного, что подтверждает их устойчивость к ферментативному и кислотному гидролизу в верхних отделах пищеварительного тракта [16].

В результате многочисленных исследований помимо основных (влияния на микробиоценоз кишечника) доказаны и другие положительные эффекты пребиотиков:

- нормализация частоты и консистенции стула у детей раннего возраста [1, 17, 18];

- иммуномодулирующий иммунный ответ, увеличение выработки секреторного IgA [1, 12];
- снижение частоты развития атопического дерматита, бронхообструктивного синдрома, крапивницы [7, 19, 20].

Бесспорным является факт о важной роли ГОС/ФОС в профилактике запоров у детей раннего возраста. Показано, что различные концентрации галактоолигосахаридов (0,24 и 0,4 г/100 мл) в молочных смесях способствуют повышению частоты стула [11]. Консистенция стула детей, получающих смеси, обогащенные галактоолигосахаридами, сопоставима со стулом младенцев, находящихся на грудном вскармливании. При этом дети, находящиеся на искусственном вскармливании смесями без добавления пребиотиков, значительно чаще имеют более плотный стул и склонность к запорам [18].

Не вызывает сомнения эффект от применения лактулозы при запорах у детей и взрослых. Под действием лактулозы снижается внутрикишечный уровень pH, повышается осмотическое давление кишечного содержимого, что приводит к задержке жидкости в просвете кишки, размягчению каловых масс и увеличению перистальтики кишечника [21, 22]. Лактиол обладает аналогичным механизмом действия, кроме того, он является субстратом для сахаролитических бактерий толстой кишки [23]. При его расщеплении образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые снижают pH в толстой кишке, обеспечивают питание клеток толстой кишки, нормализуют ее моторику. Введение лактитола в состав продуктов питания, таких как йогурты, также способствует поддержанию регулярной частоты стула у больных с запорами [24].

Инулин и олигофруктоза также оказывают стимулирующее действие на перистальтику кишечника [25]. Фруктаны, стимулируя процессы микробного метаболизма, участвуют в образовании короткоцепочечных кислот, являющихся необходимым компонентом питания колоноцитов, которые обеспечивают в том числе и моторную функцию толстой кишки. Меха-

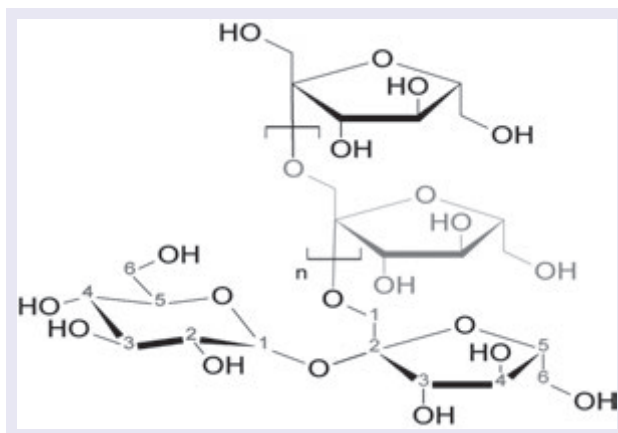


Рис. 2. Структурная формула инулина

Fig. 2. Structural formula of inulin

(<https://ru.wikipedia.org/wiki/Фруктан>)

низ сократительного эффекта связан с влиянием короткоцепочечных кислот на чувствительные к ним кальциевые каналы [26]. Инулин также способен активизировать моторную деятельность кишечника за счет стимулирования пролиферации сахаролитической микрофлоры, умеренного осмотического эффекта, благодаря синтезу молочной кислоты [21]. Включение в рацион питания детей, страдающих запорами, продуктов, содержащих пребиотические компоненты, способствовало увеличению частоты, объема, массы и мягкости стула [8].

Иммуномодулирующее действие фруктанов обеспечивается за счет влияния на активность Т-лимфоцитов, фагоцитов, участия в образовании интерферона- γ [27]. В экспериментальных исследованиях инулин и олигофруктоза способствуют увеличению числа Т-лимфоцитов и молекул главного комплекса гистосовместимости на поверхности антигенпрезентирующих клеток, а также повышению концентрации интерлейкинов -2 и -4 [19]. Вполне возможно, что такой эффект обусловлен опосредованным действием на состав микрофлоры. В связи с этим выделяют два пути иммуномодулирующего действия: первый — нормализация состава кишечной микрофлоры и повышение ее иммуномодулирующей роли и второй — участие пребиотиков в обмене жирных кислот, которые сами по себе участвуют в регуляции иммунного ответа [16]. Так, показано, что применение молочной смеси с добавлением галактоолигосахаридов в сочетании с длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами и нуклеотидами способствовало более высокой концентрации секреторного IgA (719 мкг/г) по сравнению с показателем у детей контрольной группы (263 мкг/г) [1].

Считается, что введение в рацион питания детей продуктов, содержащих пребиотические компоненты, способствует снижению риска развития аллергической патологии. В рекомендациях Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organisation,

ВАО), опубликованных в 2016 г., отмечена важность использования пребиотиков у детей с повышенным риском развития аллергии, находящихся на искусственном вскармливании [10]. Влияние пребиотиков на аллергическое воспаление носит больше опосредованный характер. В эксперименте у мышей, получавших диету с высоким содержанием пищевых волокон, увеличивалось число *Bacteroides*, продуктами жизнедеятельности которых являются короткоцепочечные кислоты, в результате этого уменьшались инфильтрация слизистой оболочки лейкоцитами и число эозинофилов [1].

В некоторых исследованиях продемонстрировано, что вскармливание младенцев смесью, обогащенной ГОС/ФОС, способствовало снижению активности иммунного ответа на белок коровьего молока и яичный белок [7, 19]. Кроме того, существуют доказательства, что потребление пребиотиков может привести к увеличению поглощения кальция в кишечнике [7], данный эффект может быть использован в неспецифической профилактике нарушений фосфорно-кальциевого обмена в раннем возрасте.

Таким образом, пребиотики являются необходимым компонентом функционального питания детей. С момента рождения они поступают в организм ребенка с грудным молоком или адаптированными молочными смесями, не только обеспечивая становление кишечной микрофлоры, но и благоприятно влияя на развитие иммунной системы, в том числе местного мукозального гомеостаза. С момента введения прикорма целесообразно поддерживать адекватное поступление пребиотических компонентов, что может достигаться не только за счет введения фруктов и овощей в рацион ребенка, но и за счет специальных продуктов детского питания, обогащенных пребиотиками. Примером подобных продуктов могут являться сухие и жидкие каши «ФрутоНяня», а также детское обогащенное молоко и детские питьевые кисломолочные продукты-биолакты и йогурты «ФрутоНяня».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20(2): 159–166. DOI: 10.1038/nm.3444.
2. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Рославцева Е.А., Бушueva Т.В., Скворцова В.А., Лукоянова О.Л. Использование современных детских лечебных и профилактических смесей в питании детей раннего возраста. *Вопросы детской диетологии* 2010; 8(5): 70–75. [Borovik T.E., Semenova N.N., Roslavceva E.A., Bushueva T.V., Skvortsova V.A., Lukoyanova O.L. Use of modern children's curative and preventive mixtures in nutrition of young children. *Voprosy detskoj dietologii* 2010; 8(5): 70–75. (in Russ)]
3. Плоскирева А.А., Николаева С.В. Роль обогащенных продуктов питания в формировании здоровья детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2010; 90(6): 59–63. [Ploskireva A.A., Nikolaeva S.V. The role of enriched foods in the development of children's health *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2010; 90(6): 59–63 (in Russ)]
4. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Запоры функционального происхождения у детей (взгляд через призму римского консенсуса IV). *Лечащий врач* 2017; 2: 54. [Bel'mer S.V., Havkin A.I., Pechkurov D.V. Constipation of functional origin in children (view through the prism of the Rome IV). *Lechashij vrach* 2017; 2: 54. (in Russ)]
5. Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. М: Грант 2012; 295. [Doronin A.F., Shenderov B.A. Functional food. Moscow: Grant 2012; 295. (in Russ)]
6. Scholtens P.A., Alliet P., Raes M., Alles M.S., Kroes H., Boehm G. et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructooligosaccharides. *J Nutr* 2008; 138: 6: 1141–1147. DOI: 10.1093/jn/138.6.1141

7. Van Hoffen E., Ruiter B., Faber J., M'Rabet L., Knol E.F., Stahl B. et al. A specific mixture of shortchain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy* 2009; 64(3): 484–487. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01765.x
8. Захарова И.Н., Свиницкая В.И., Сугян Н.И. Роль пребиотиков в формировании микробиоценоза у младенцев. *Рос вестн перинатал и педиатр* 2010; 55(6): 91–95. [Zaharova I.N., Svincikaja V.I., Sugjan N.I. The role of prebiotics in the formation of microbiocenosis in infants. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55(6): 91–95. (in Russ)]
9. Ревенко М.Г., Страшок Е.В. Использование пищевых волокон при производстве функциональных продуктов. Сборник материалов международной научно-технической интернет-конференции: Инновационные технологии в мясной, молочной и рыбной промышленности. Краснодар 2012; 70. [Revenko M.G., Strashok E.V. The use of dietary fiber in the production of functional products. Materials of the international scientific and technical Internet-conference: Innovation technologies in the meat, dairy and fish industry. Krasnodar 2012; 70. (in Russ)]
10. Cuello-Garcia C.A., Fiocchi A., Pawankar R., Yepes-Núñez J.J., Morgano G.P., Zhang Y. et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): prebiotics. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 10. DOI: 10.1186/s40413-016-0102-7
11. Sierra C., Bernal M.J., Blasco J., Martínez R., Dalmau J., Ortuño I. et al. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2015; 54(1): 89–99. DOI: 10.1007/s00394-014-0689-9
12. Scholtens P.A., Alliet P., Raes M., Alles M.S., Kroes H., Boehm G. et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr* 2008; 138: 1141–1147. DOI: 10.1093/jn/138.6.1141
13. Директива комиссии (ЕС) № 2006/141/ ЕС от 22.12.06 о смесях для детского питания первой и второй ступеней, вносящая изменения в Директиву 1999/21/ЕС. <https://www.fsvps.ru/fsvps-docs/ru/laws/eu/2006-141.pdf> Ссылка активна на 20.07.2018 [Directive of the Commission (EC) of 22.12.06 on mixtures for infant nutrition of the first and second steps, amending the Directive 1999/21/EC. <https://www.fsvps.ru/fsvps-docs/ru/laws/eu/2006-141.pdf> (in Russ)]
14. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J* 2014; 12(7): 3760. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3760
15. Емелина Т.Н., Рязанова Т.В., Чупрова Н.А. Получение углеводсодержащих субстратов из вегетативной части топинабура. *Химия растительного сырья* 2002; 2: 117–119. [Emelina T.N., Rjazanova T.V., Chuprova N.A. Obtaining Carbohydrate-Containing Substrates from the Vegetative Part of the Topinabur. *Himija rastitel'nogo syr'ja* 2002; 2: 117–119 (in Russ)]
16. Rao A.V. Dose-response effects of inulin end oligofructose on intestinal bifidogenesis effects. *J Nutr* 2009; 129(7): 1442S–45. DOI: 10.1093/jn/129.7.1442S
17. Тяжеева А.А., Печкуров Д.В. Запор у детей раннего возраста: диетологические и поведенческие аспекты. *Рос вестн перинатал и педиатр* 2015; 60(6): 22–26. [Tjazheva A.A., Pechkurov D.V. Constipation in young children: dietary and behavioral aspects. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(6): 22–26. (in Russ)]
18. Piemontese P., Gianni M.L., Braegger C.P., Chirico G., Grüber C., Riedler J. et al. Tolerance and safety evaluation in a large cohort of healthy infants fed an innovative prebiotic formula: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2011; 6: 28010. DOI: 10.1371/journal.pone.0028010
19. Vos A.P., van Esch B., M'Rabet L., Folkerts G., Garssen J. Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. *Int Immunopharmacol* 2007; 6: 1277–1286. DOI: 10.1016/j.intimp.2007.07.024
20. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F., Moro G., Chirico G., Braegger C.P. et al. Immunoactive prebiotics transiently prevent occurrence of early atopic dermatitis among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1696–1698. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.049
21. Хавкин А.И. Коррекция функциональных запоров у детей. *Рос вестн перинатал и педиатр* 2012; 54 (4–1): 127–130. [Havkin A.I. Correction of functional constipation in children. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 54(4–1): 127–130. (in Russ)]
22. Печкуров Д.В., Турту Т.В., Тяжеева А.А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний. *Педиатрическая фармакология* 2016; 13(4): 377–383. [Pechkurov D.V., Turti T.V., Tjazheva A.A. Microbiota of the intestine in children: from the prevention of disorders of becoming to the prevention of non-infectious diseases. *Pediatricheskaja farmakologija* 2016; 13(4): 377–383. (in Russ)]
23. Boyle R.J., Tang M.L., Chiang W.C., Chua M.C., Ismail I., Nauta A. et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016; 71(5): 701–710. DOI: 10.1111/all.12848
24. Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Вопросы медикаментозной терапии запоров функционального происхождения у детей. *Медицинский совет* 2015; 14: 54–58. [Gasilina T.V., Bel'mer S.V. Questions of drug therapy for constipation of functional origin in children. *Medicinskij sovet* 2015; 14: 54–58. (in Russ)]
25. Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V., Bruzzese D., Salvini F., Bisceglia M. et al. A formula containing galacto- and fructooligosaccharides prevents intestinal and extra intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr* 2009; 28(2): 156–161. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.01.008
26. Цветкова Л.Н. Профилактика и лечение запоров у детей. Вопросы современной педиатрии 2004; 3(5): 74–81. [Cvetkova L.N. Prevention and treatment of constipation in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2004; 3(5): 74–81. (in Russ)]
27. Трушина Е.Н., Мартынова Е.А. Влияние рационов, обогащенных инулином и олигофруктозой, в питании на клеточный и гуморальный иммунитет у крыс. Вопросы питания 2005; 74: 3: 22–27. [Trushina E.N., Martynova E.A. Influence of rations enriched with inulin and oligofructose in nutrition on cellular and humoral immunity in rats. *Voprosy pitaniya* 2005; 74(3): 22–27. (in Russ)]

Поступила 20.07.18

Received on 2018.07.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Роль научных школ в современной педиатрии

А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонов

ФБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

The Role of Scientific Schools in Modern Pediatrics

A.M. Zaprudnov, K.I. Grigoryev, L.A. Kharitonova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Авторы в порядке дискуссии высказывают собственное мнение по одной из актуальных проблем в отношении понятия «научная школа». Изменение прежних представлений об особенностях научной школы в настоящее время является логичным и отражает бурно протекающие процессы в современной педиатрии

Научная школа, имея свои особенности, возглавляется руководителем (или руководителями), известным ученым, высокообразованным профессионалом, обладающим энциклопедическими знаниями, что позволяет сформировать принципиально новое научно-практическое направление в медицине и, в частности педиатрии. Неотъемлемой частью научной школы является подготовка высококлассных специалистов, владеющих современными методами исследований. Формирование и развитие в нашей стране научных школ по актуальным направлениям в педиатрической науке и практике связаны с именами выдающихся ученых — корифеев отечественной педиатрии. В статье внимание уделяется опыту московских научных школ, имеющих свою историю, этапы развития, несомненное влияние на педиатрию как в нашей стране, так и за рубежом.

Ключевые слова: дети, педиатрия, научная школа, подготовка кадров.

Для цитирования: Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А. Роль научных школ в современной педиатрии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 118–123. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-118-123

The authors, in the form of discussion, express their own opinion on one of the current problems of the concept of “scientific school”. The change in the old ideas about the characteristic features of the scientific school is now logical and reflects the turbulent processes in modern pediatrics.

The scientific school with its own peculiarities, is headed by a leader (or leaders), a well-known scientist, a highly educated professional with encyclopedic knowledge, to form a fundamentally new scientific and practical direction in medicine and pediatrics. Training of highly qualified specialists proficient in modern research methods is an inseparable part of the scientific school. In our country the formation and development of scientific schools on topical issues in pediatric science and practice are associated with the names of outstanding scientists — coryphaeus of domestic pediatrics. The article focuses on the experience of Moscow scientific schools that have their own history, stages of development, undoubted influence on pediatrics both in our country and abroad.

Key words: children, pediatrics, scientific school, personnel training.

For citation: Zaprudnov A.M., Grigoryev K.I., Kharitonova L.A. The Role of Scientific Schools in Modern Pediatrics. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 118–123 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-118-123

Педиатрия как самостоятельная дисциплина обособилась значительно позднее, чем утвердившиеся в медицине хирургия, терапия, акушерство, психоневрология и др. Начало становления педиатрии как учения о детских болезнях приходится на первые десятилетия XIX века. Наибольшего развития педиатрия достигла в прошедшем столетии, особенно

во вторую его половину. Именно в этот период произошло формирование современной педиатрии, развитие которой имело как интенсивную (совершенствование диагностики, лечения, профилактики), так и экстенсивную (внедрение в практику здравоохранения фундаментальных научно-технических достижений) направленность. Большую роль сыграли научно-практические педиатрические школы, значение которых подчеркивалось на проходившем в феврале 2017 г педиатрическом форуме, посвященном 90-летию создания Союза педиатров России [1].

Формирование и развитие в нашей стране научных школ по актуальным направлениям в педиатрической науке и практике связаны с именами выдающихся ученых — корифеев отечественной педиатрии. Эти научные школы на каждом этапе современной педиатрии сыграли и несомненно продолжают играть прогрессивную роль в поступательном движении педиатрии, даже несмотря на трудные в социально-экономическом отношении 90-е годы XX столетия. Потенциал, заложенный нашими предшественниками,

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Запруднов Анатолий Михайлович — д.м.н., проф., кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

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

Харитонов Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

трудно переоценить. Об этом говорил президент страны В.В.Путин на встрече академиков РАН 22.06.2017 г., акцентируя внимание на развитии экономики, чтобы быть среди лидеров уже начавшейся технологической революции.

Единого общепринятого определения научной школы не существует. Можно провести параллель с понятием *школа* (курсив наш) в целом, подразумевая, что школа выполняет основополагающую роль в обучении и воспитании подрастающего поколения (см. рисунок). Вне зависимости от того, какая направленность школы, будь то общеобразовательная или специализированная (с математическим уклоном, биологической или физико-химической направленности и т.п.), она осуществляет свою деятельность с учетом государственных запросов. Именно этот постулат вполне может быть принят в отношении научной школы.

Научная школа, имея свои особенности, возглавляется руководителем (или руководителями), известным ученым, высокообразованным профессионалом, обладающим энциклопедическими знаниями, что позволяет сформировать и развить принципиально новое научно-практическое направление в медицине и, в частности, педиатрии. Примечательно, что практически при возникновении каждой педиатрической научной школы использовался опыт предшественников. Именно такой подход является наиболее рациональным, поскольку обеспечивается преемственность в научных исследованиях и внедрении их результатов в практику здравоохранения. Исключительно важное значение для каждой научной школы в настоящее время имеет связь с фундаментальными науками (математика, физика, химия), которые способны не копировать чужое, а самостоятельно совершать новые теоретические открытия. Применительно к современной медицине — это также использование достижений биологии,

физиологии, иммунологии, генетики и др. Все это в совокупности обуславливает поступательное движение и развитие педиатрической науки и практики, обеспечивает необходимые условия для создания новых медицинских технологий и новаций.

В настоящей статье внимание уделяется опыту московских научных школ, имеющих свою историю, этапы развития, несомненное влияние на педиатрию как в нашей стране, так и за рубежом. Следует подчеркнуть роль и значение педиатрических научных школ, осуществляющих свою деятельность в других регионах страны [1].

Большое значение для создания отечественных педиатрических школ имело открытие детских клиник. В 1869 г. в Санкт-Петербурге открылась первая в России детская больница П.Г. Ольденбургского, которая в 1878 г. в Париже была признана как не имеющая себе равных в Европе; в 1891 г. детская клиника была открыта в Москве. Первые главные врачи — К.А. Раухфус в тогдашней столице и Н.А. Тольский в Москве по праву считаются отцами-основателями педиатрических школ соответственно Санкт-Петербургской (Ленинградской) и Московской — самых крупных и ведущих в стране по сегодняшний день. Не сразу, но после Великой Отечественной войны на ведущие позиции вышла московская школа педиатров.

Школы педиатров формировались вокруг обществ детских врачей, созданных по инициативе заведующих кафедрами детских болезней Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге Н.И. Быстрым, университетов в Киеве В.Е. Черновым, в Казани Н.И. Толмачевым, в Тарту В.П. Жуковским, директором детской клиники медицинского факультета Московского университета Н.Ф. Филатовым и др. После Октября большое влияние на развитие педиатрии оказало создание Всесоюзного общества детских врачей (1927). Общеизвестная, азбучная истина — «историю делают люди». Тем более надо понимать,



Рисунок. Направления деятельности научной школы
Figure. Directions of activity of the scientific school

что российские педиатры всегда избирали своих лидеров. И это были действительно создатели выдающихся педиатрических школ. Несомненно, профессора А.А. Кисель и Г.Н. Сперанский сумели построить культурный и интеллектуальный мост между педиатрами царской и советской России; Ю.Ф. Домбровская, А.Ф. Тур, В.П. Бисярина, М.Я. Студеникин, А.В. Мазурин — классики советской педиатрии, они создали новые научные направления, каждый воспитал десятки и более профессоров кафедр и руководителей педиатрических лечебно-профилактических учреждений. Советские годы — «золотой век» отечественной педиатрии. Вот лишь некоторые блистательные имена: В.И. Молчанов, Д.Д. Лебедев, С.Д. Носов, В.А. Таболин, Н.С. Кисляк, Н.И. Нисевич, Л.А. Исаева, М.П. Матвеев, Ю.Е. Вельтищев (Москва); Е.Н. Хохол, В.А. Белоусов, Е.М. Лукьянова (Украина); И.Н. Усов (Белоруссия); М.С. Маслов, А.Б. Воловик, И.М. Воронцов (Ленинград); С.В. Гавалов (Новосибирск); О.Д. Соколова-Пономарева (Омск—Москва); С.Ш. Шамсиев (Узбекистан); М.Х. Ургелидзе (Грузия) и др.

Зачинателями многих новых разработок в педиатрии были те ученые, которые стояли у истоков создания уникальных научно-исследовательских коллективов, какими были и во многом остались (за рубежом практически нет аналогов таких учреждений) Государственный научный институт охраны здоровья детей и подростков (1927, Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии, ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова), сам РНИМУ им. Н.И. Пирогова (педиатрический факультет), Ленинградский педиатрический медицинский институт (ныне Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия), Российская медицинская академия постдипломного образования (педиатрический факультет) и др.

В начале 30-х годов прошлого столетия на базе II Московского медицинского института (затем II МОЛГМИ, РГМУ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова) был открыт первый в отечественной и мировой медицине факультет для подготовки врачей-педиатров. Основоположниками и пионерами развития педиатрического факультета были выдающиеся ученые, педагоги, имевшие большой врачебный опыт, без преувеличения являющиеся корифеями (законодателями) отечественной педиатрической науки и практики: Г.Б. Гецов, Р.О. Лунц, В.А. Власов, Н.И. Осинковский, А.А. Кисель, А.А. Колтыпин, Д.Д. Лебедев, М.А. Скворцов и др. Их самоотверженный и творческий труд способствовал созданию педиатрических кафедр, на которых осуществлялась подготовка врачей-педиатров. Были созданы оригинальные учебные программы, согласно которым учебно-педагогический процесс был нацелен на под-

готовку специалистов высокого уровня, обеспечивающих квалифицированную медицинскую помощь детскому населению. Большое значение придавалось научным исследованиям, поскольку они были составляющей частью работы каждой клиники.

Обучение и подготовка врачей-педиатров осуществлялась в трудные для страны годы: первые пятилетки, Великая Отечественная война, восстановление разрушенного народного хозяйства. Приоритетными направлениями являлись такие актуальные проблемы педиатрии, как снижение детской, особенно младенческой (до 1 года жизни) смертности, ревматизм, туберкулез, оказание специализированной медицинской помощи детям всех возрастов, начиная с периода новорожденности, и др. По мере решения этих и других насущных проблем возникали новые, изучение которых основывалось на достижениях фундаментальной науки и результатах внедрения их в практику здравоохранения. Наглядным примером являются детская гематология, детская гастроэнтерология, неонатология и др.

Член-корр. РАМН, проф. Н.С. Кисляк, много лет заведовавшая кафедрой факультетской педиатрии II МОЛГМИ (затем РГМУ), внесла огромный вклад в развитие лейкологии в нашей стране. Особенности течения заболевания у детей, разработка методов рациональной фармакотерапии, наряду с трансплантацией костного мозга, предопределили научные исследования в отношении этого актуального направления. Исключительно большое значение имело открытие «Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» (академик РАН А.Г. Румянцев). Не случайно детская гематология получила права гражданства как самостоятельная научно-практическая дисциплина.

В полной мере это относится и к неонатологии, где большую роль сыграл академик РАМН В.А. Таболин, более 40 лет возглавлявший кафедру госпитальной педиатрии II МОЛГМИ (затем РГМУ, сейчас кафедра носит его имя). Ученик Г.Н. Сперанского, выдающегося корифея отечественной педиатрии, В.А. Таболин стоял у истоков перинатологии и неонатологии. Многие его идеи воплотились в создании многочисленных перинатальных центров в нашей стране. Таков закономерный путь от научных изысканий до практической реализации в виде принципиально новых направлений, специальностей и др.

Подтверждением этому служит детская гастроэнтерология, пионером развития которой был член-корр. РАМН А.В. Мазурин, более 20 лет возглавлявший кафедру пропедевтики детских болезней II МОЛГМИ (РГМУ). Обладая энциклопедическими знаниями, А.В. Мазурин сумел отдать должное новым методам исследования, позволившим диагностировать многие болезни органов пищеварения у детей, в том числе раннего (до 3 лет) и младенческого (до 1

года жизни) возрастов. Появились «новые» болезни, ранее считавшиеся прерогативой взрослых, стали разрабатываться и внедряться в практику новые методы лечения и профилактики. Активно велась работа по воспитанию молодых кадров, в дальнейшем ставших докторами медицинских наук, профессорами, заведующими кафедрами, организаторами детского здравоохранения.

Кафедра педиатрии лечебного факультета университета, более полувека возглавляемая проф. М.М. Бубновой и акад. РАМН М.Я. Студеникиным, являлась клинической базой изучения особенностей сахарного диабета у детей. Заболевание, возникая в детском возрасте и протекая прогрессирующе, приводит к ранней инвалидизации и осложнениям, существенным образом сказывается на качестве жизни детей и родителей, ограничивает профессиональную пригодность пациентов. Сахарный диабет перестал быть редким заболеванием в детском возрасте, представляя собой одну из самых животрепещущих проблем современного общества. Исключительное значение имели проведенные на кафедре научно-практические исследования в области клинической иммунологии в детском возрасте.

Другим примером научной школы на базе высшего учебного заведения являлась кафедра педиатрии I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (затем I Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова). Возглавляемая акад. РАМН Ю.Ф. Домбровской, затем акад. РАМН Л.А. Исаевой кафедра акцентировала внимание на изучении особенностей болезней соединительной ткани (коллагенозов) в детском возрасте, современных методах диагностики и лечения.

В Москве, крупнейшем мегаполисе страны, в силу исторических и других обстоятельств сосредоточено наибольшее количество научно-исследовательских учреждений. Среди них особое место занимают Научный центр здоровья детей РАМН и Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Наличие специализированных отделов, научно-практических центров, лабораторий, возглавляемых общепризнанными учеными, логично способствовало формированию и развитию научных школ.

В стенах организованного в 1927 г. Государственного научного института охраны здоровья детей и подростков (затем Московский НИИ педиатрии и детской хирургии) работали Д.Д. Лебедев, М.А. Скворцов, Л.С. Штерн, М.И. Ширвиндт, Д.С. Футер, З.И. Эйдельман, А.А. Кисель, А.А. Колтыпин и др. Они стояли у истоков актуальных научных направлений в педиатрии, способствовали в дальнейшем формированию научных школ, призванных совершенствовать оказание специализированной медицинской помощи детям. С другой стороны, происходил поиск и разработка принци-

ально новых научных направлений, благодаря чему российская школа педиатров получила признание педиатров других стран.

Сотрудники института, используя опыт предшественников, внесли немалый вклад в изучение пульмонологии (С.Ю. Каганов, Н.Н. Розанова, Ю.Л. Мизерницкий и др.), кардиологии (Н.А. Белоконов, Ю.М. Белозеров, М.А. Школьников, И.В. Леонтьева и др.), нефрологии (Ю.Е. Вельтищев, М.С. Игнатова, Н.А. Коровина, А.А. Юрьева, В.В. Длин, И.М. Османов и др.), неонатологии (К.А. Сотникова, Г.М. Дементьева, Е.С. Кешишян и др.), аллергологии (Ю.М. Чистяков, А.А. Чебуркин, А.Н. Пампура и др.), психоневрологии (Ю.А. Якунин, Э.И. Ямпольская, И.А. Скворцов, П.А. Темин, М.Ю. Никанорова, Е.Д. Белоусова, В.С. Сухоруков и др.).

Разработка и внедрение в педиатрическую практику принципиально новых диагностических и лечебно-профилактических подходов способствовали совершенствованию оказания специализированной помощи детям. Широкое использование иммунофенологических, генетических, лабораторных и других методов исследования, постоянный обмен опытом с отечественными и зарубежными врачами и научными работниками лишь подчеркивали роль и значение каждой из научных школ, общепризнанных в РФ и странах зарубежья.

Уникальным научно-практическим направлением стало изучение у детей наследственных заболеваний. Внедрение в клиническую практику достижений генетики привело к формированию клинической генетики (Ю.Е. Вельтищев, Ю.И. Барашнев, Л.З. Казанцева, П.В. Новиков). В последние годы, в связи с установлением роли генетических нарушений в происхождении многих заболеваний в детском возрасте, возникла необходимость разработки новых лечебно-профилактических мероприятий: таргетной фармакотерапии, нутригеномики и др.

Изучение состояния здоровья детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС, было впервые начато в научно-практическом центре противорадиационной защиты (Л.С. Балева, А.Е. Сипягина и др.). Была сформирована концепция нового научного направления — радиационная экопатология детского возраста (Ю.Е. Вельтищев). В институте активно осуществлялась работа по актуальным научно-практическим направлениям в детской хирургии: неотложная и гнойная хирургия, термические поражения, нейрохирургия, урология, политравмы (В.М. Державин, С.И. Воздвиженский, В.М. Розин, Е.Л. Вишневский, И.В. Казанская, М.В. Бурков, В.И. Петлах, А.У. Лекманов, Л.И. Буткевич, Д.Ю. Зиненко, В.Г. Гельд и др.).

Выдающуюся роль в развитии традиционных научных направлений и организации принципиально новых научных школ в РФ сыграл акад. РАМН Ю.Е. Вельтищев, создавший практически новый институт и много

лет его возглавлявший. Необычайно широкий, по-существу энциклопедический подход к наиболее актуальным проблемам в педиатрии обеспечил не только творческий характер, но и глубокое понимание многих аспектов по совершенствованию оказания специализированной помощи детскому населению.

Огромный вклад в оптимизацию деятельности разрабатываемых в институте научных направлений сделан проф. А.Д. Царегородцевым — крупнейшим организатором здравоохранения в РФ. Именно необходимость обобщения достижений научных школ и стремление к широкому обмену опытом по изучению самых животрепещущих вопросов современной педиатрии обусловили проведение ежегодного конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» [2].

Важная роль в научных исследованиях, практическом их использовании и повышении квалификации врачей принадлежит кафедре педиатрии ЦИУ (сегодня РМАНПО), возглавляемой Г.Н. Сперанским, Р.Л. Гамбург, М.П. Матвеевым, Н.А. Коровиной, И.Н. Захаровой. Последипломное образование, так необходимое врачам-педиатрам, давало возможность не только получения новейшей медицинской информации, но и подготовки научных кадров для регионов страны. Опыт, накопленный сотрудниками кафедры, использовался при создании педиатрических кафедр в других институтах, академиях, университетах РФ.

Таким образом, концентрация нескольких научных школ существенным образом повышает качественную и количественную стороны деятельности ученых и врачей, во многом определяет стратегическую направленность научных исследований и быстрое внедрение в практическое здравоохранение полученных результатов. Подобная ассоциация научных школ в настоящее время отвечает стремительному развитию новейших технологий в современной педиатрии.

Примером служит деятельность Научного центра здоровья детей РАМН, включающего НИИ педиатрии им. Г.Н. Сперанского, НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, консультативно-диагностический и реабилитационный центры. Организованный акад. РАН А.А. Барановым Научный центр охватывает все разделы «медицины ребенка»: профилактику, диагностику, терапевтическое и хирургическое лечение, реабилитацию, социальную педиатрию и организацию медицинской помощи детям. Детальный анализ деятельности Научного центра, являющегося флагманом Союза педиатров России, изложен в не имеющей аналогов книге «История Научного центра здоровья детей РАМН» (2013), авторами которой являются В.А. Альбицкий, А.А. Баранов, С.А. Шер [3].

Следует отметить роль в создании педиатрических научных школ профессоров Московского государственного медико-стоматологического университета

им. А.И. Евдокимова (В.Н. Засухина, Н.Г. Зернов, Л.Т. Теблосева), РУДН им. П. Лумумбы (Н.А. Тюрин, Л.Г. Кузьменко).

Повседневную деятельность педиатров трудно представить без содружества с детскими хирургами II МОЛГМИ/РНИМУ им. Н.И. Пирогова (С.Д. Терновский, Ю.Ф. Исаков, Э.А. Степанов, В.А. Михельсон, А.Ю. Разумовский и др.), детскими оториноларингологами (И.И. Щербатов, М.Р. Богомилский), детскими окулистами (Е.И. Ковалевский, Е.И. Сидоренко). Совместно проводимые изучения так называемых пограничных состояний/заболеваний открывали перспективы новых научно-практических направлений в современной педиатрии.

Научные достижения (нередко *de novo*) и результаты их внедрения в практическое здравоохранение докладывались на конференциях, симпозиумах, конгрессах, съездах; публиковались в журналах, методических рекомендациях, монографиях, на страницах учебных пособий и др. Осуществлялась подготовка научных кадров: аспирантов и докторантов. Они в дальнейшем возглавляли кафедры или становились организаторами здравоохранения в различных регионах страны. Таким образом, происходило формирование и развитие научных школ по актуальным направлениям педиатрической науки и практики. Процесс обучения как таковой, свойственный общеобразовательной школе, отсутствовал, поскольку дипломированные сотрудники, имеющие высшее образование, получали многостороннюю информацию, искали пути решения принципиально новых задач по совершенствованию диагностики, лечения и профилактики как распространенных, так и редких болезней у детей.

Научная школа, осуществляющая свою деятельность в клинических условиях, не только расширяет и углубляет знания, их объем и уровень, но и ставит перед молодым сотрудником (участником) наиважнейшую задачу — овладение клиническим мышлением. Это не только совершенствование лечебных и профилактических (третичных)* мероприятий, но и сложный диалектический процесс, в совокупности объединяющий анализ и оценку деятельности врача. Умение критического подхода к своим действиям, выбор рационального лечения, предотвращение возможных ошибок, безусловно, поднимает врача на новую ступень профессионального мастерства. никоим образом не стоит избегать, тем более игнорировать основополагающие принципы медицинской этики и деонтологии.

На определенном этапе научная школа ограничивается изучением и решением преимущественно проблем тактического характера, которые затем могут приобретать стратегическую направленность. Такова диалектическая закономерность и сущность научной школы.

* Примечание: Третичная профилактика — мероприятия, направленные на предотвращение ухудшения течения или осложнений заболевания после того, как болезнь проявилась [4].

Итак, на наш взгляд, научная школа, являющаяся группой единомышленников, специалистов-профессионалов, возглавляемая крупным ученым или сообществом сподвижников, занимается изучением и решением наиболее актуальных проблем современной педиатрии, результатом чего служит их внедрение в практическое здравоохранение. Характеризуясь стремлением к углубленным и широкомасштабным исследованиям, направленным на установление новых, ранее неизвестных фактов в отношении этиологии и патогенеза болезней, совершенствование их диагностики, лечения и профилактики, научная школа выдвигает и обосновывает принципиально новые парадигмы применительно к существующим научно-техническим направлениям, создает реалии (условия) к инновационным технологиям. Неотъемлемой частью научной школы является подготовка высококлассных специалистов, владеющих современными методами исследований, при строгом выполнении этических-деонтологических принципов медицины. Исключительное значение придается преемственности в деятельности научной школы, сохранении опыта предшественников. Свойственная научной школе креативность не только обуславливает поиск

и научно-практическое воплощение новых идей, но и по-существу, обладая творческим потенциалом, является двигателем развития современной педиатрии.

Концентрация ведущих медицинских учреждений в таком мегаполисе, как Москва, предопределила существование многих научных школ, в том числе педиатрических. С одной стороны, это повлекло за собой разработку актуальных медицинских проблем в пределах одного направления, что дает возможность осуществлять сравнительный анализ научно-практических исследований. С другой стороны, не следует забывать о здоровой конкуренции между научными школами. В конечном счете создаются условия для поступательного развития научного направления, сопровождающегося инновационными процессами, так необходимыми для любого направления коррекции здоровья детей.

Авторы в порядке дискуссии высказывают собственное мнение по одной из актуальных проблем в отношении понятия «научная школа». Изменение прежних представлений о характерных особенностях научной школы в настоящее время является логичным и отражает бурно протекающие процессы в современной педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Альбицкий В.А., Намазова-Баранова Л.С., Шер С.А. Союз педиатров России (исторический очерк 1927–2017 гг). М 2017; 204. [Albitsky V.A., Namazova-Baranova L.S., Sher S.A. Union of pediatricians of Russia (historical essay 1927–2017 years). Moscow 2017; 204. (in Russ)]
2. Этапы большого пути (1927–2012). Московскому НИИ педиатрии и детской хирургии — 85 лет. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Длин, Ю.Л. Мизерницкого. М: Прессарт 2012; 482. [The big way (1927–2012). Moscow research Institute of Pediatrics and children's surgery — 85 years. A.D. Tsaregorodtsev, V.V. Dlin, J.L. Mizernitski (eds). Moscow: Pressart 2012; 482. (in Russ)]
3. Альбицкий В.А., Баранов А.А., Шер С.А. История научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (1763–2013 гг). М: Педиатр 2013; 468. [Albitsky V.A., Baranov A.A., Sher S.A. The History of the Scientific center of children health Russian Academy of medical Sciences (1763–2013 years). Moscow: Pediatr 2013; 468. (in Russ)]
4. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М: Медиа Сфера 1998; 352. [Fletcher R., Fletcher C., Wagner E. Clinical Epidemiology. The basics of evidence-based medicine. Moscow: Media Sphere 1998; 352. (in Russ)]

Поступила 26.04.18

Received on 2018.04.26

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Памяти Сергея Ивановича Воздвиженского

4.IX.2018 ушел из жизни профессор С.И. Воздвиженский — заслуженный врач России, один из ведущих детских хирургов страны и крупный ученый. Более 55 лет Сергей Иванович посвятил детской хирургии, из которых 35 лет руководил хирургическими отделениями Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ: неотложной хирургии, а впоследствии — термических поражений.

В период с 1993 по 1997 г. профессор С.И. Воздвиженский являлся заместителем директора института по науке. Под его руководством выполнены и защищены 2 докторские и 20 кандидатских диссертаций. Многочисленные ученики Сергея Ивановича работают не только в нашей стране, но и в других странах СНГ, США, в Йемене.

С.И. Воздвиженский — автор более 200 печатных работ, в том числе монографии «Лечение ожогов и рубцовых сужений пищевода у детей», глав руководства «Детская хирургия», учебного пособия «Медицина катастроф», монографии «Катастрофы и дети», 12 методических рекомендаций по лечению детей с хирургическими заболеваниями. Заслуги профессора С.И. Воздвиженского отмечены высокими правительственными наградами: орденом «Знак почета», медалями «Ветеран труда», «За доблестный труд», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». В 1996 г. С.И. Воздвиженскому была присужде-



на Государственная премия Российской Федерации за разработку нового метода лечения тяжело обожженных детей с использованием культивированных аллофибробластов кожи человека. Профессор С.И. Воздвиженский по праву признан одним из основоположников отечественной детской пластической и реконструктивной хирургии, и значение его работ трудно переоценить.

Мы все скорбим вместе с его родными и друзьями.

Память о Сергее Ивановиче навсегда останется в наших сердцах.

*Сотрудники НИИ хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова
и Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского.*



Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2018»

Уважаемые коллеги!

**13-15 декабря 2018 года в Москве будет проходить
Юбилейный X Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2018»**

Организаторы конгресса «Детская кардиология 2018»:

- Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России»;
- Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова;
- Секция «Неонатальная кардиохирургия» Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Департамент здравоохранения города Москвы.

Целью проведения конгресса является объединение усилий специалистов различного профиля, освещение и широкое внедрение передовых медицинских технологий, обобщение опыта российской и мировой детской кардиологии в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста. В рамках конгресса «Детская кардиология 2018» будут проведены III Всероссийский педиатрический съезд «Легочная гипертензия» и конкурс молодых учёных.

Основные темы конгресса «Детская кардиология 2018»:

1. Врождённые пороки сердца – от кардиологии до кардиохирургии.
2. Болезни миокарда у детей.
3. Хроническая сердечная недостаточность.
4. Внезапная сердечная смерть у лиц молодого возраста.
5. Лёгочная гипертензия у детей – перспективы лечения.
6. Современные методы диагностики в детской кардиологии.
7. Профилактическая медицина и реабилитация.
8. Организация специализированной медицинской помощи детям с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
9. Образовательные программы по детской кардиологии.

**Срок представления тезисов и заявок на участие – до 1 сентября 2018 г.
Регистрация доступна на сайте Ассоциации детских кардиологов России**

Телефон: +7 (495) 483-21-01

Сайт: www.cardio-rus.ru

E-mail: cardio-congress-2018@pedklin.ru

Оргкомитет конгресса «Детская кардиология 2018»

Адрес: 125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ОРИ* С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ

Оциллококцинум®



-  Способствует купированию симптомов гриппа и ОРИ^{1,2}
-  Широкий спектр опосредованной** противовирусной активности
-  **Повышает защитные силы организма, усиливая клеточный и гуморальный иммунитет^{3,4}
-  Без возрастных ограничений

*ОРИ – острая респираторная инфекция

1. Селькова Е.П. с соавт. Современные препараты в лечении гриппа и ОРИ. Оциллококцинум. РМЖ. 2008; (16) 22: 1516-1520. 2. Свиштушкин В.М. с соавт. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. Лечащий врач, январь 2013; 1: 52-55. 3. Селькова Е.П. Влияние Оциллококцинума на интерферонообразование у часто болеющих детей. Consilium Medicum, Педитория. 2009; 4. 4. ОРВИ и грипп у детей. Диагностика, профилактика, лечение: метод. пособие / под общ. ред. В.А. Алешина, Е.П. Сельковой. М.: 2014. С. 22-40.

РЕКЛАМА

Информация для медицинских работников



IPRO2 СИСТЕМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ



Доступные и простые отчеты

- Простые графики
- Быстрая интерпретация данных экономит время
- Вся важная информация на одной странице

Товар сертифицирован
Номер регистрационного удостоверения
№ФСЗ 2011/09184 от 05 марта 2011 года.

ООО "Медтроник"
123112, Москва,
Пресненская набережная, д. 10
Тел.: +7 (495) 580-73-77
Факс: +7 (495) 580-73-78
E-mail: info.russia@medtronic.ru
www.medtronic.com

Medtronic
Further, Together

Уважаемые коллеги!

Не забудьте подписаться на наш журнал

«Российский вестник перинатологии и педиатрии»

Подписаться на журнал можно по каталогам «Роспечать»
и «Пресса России» в любом отделении связи РФ.

Подписная кампания на **первое полугодие** начинается
1 сентября предыдущего года.

На **второе полугодие** – 1 апреля текущего года,
а заканчивается в сроки, определяемые распространителем самостоятельно.

Подписка по безналичному расчету (**для организаций**) принимается в соответствии
с процедурой, утвержденной Федеральной службой почтовой связи РФ.

Индекс подписки – 73066 (Роспечать); 43519 (Пресса России).

Подписка для **частных лиц** принимается по форме Ф.СП-11
в любом отделении связи РФ.

Индекс – 73065 (Роспечать); 43516 – (Пресса России).

Форма **Ф.СП – 1** приведена ниже. Ее можно заполнить и вырезать.

Наше издание представлено в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

На платформе eLIBRARY.ru в платном доступе размещены полные электронные версии
журналов за текущий год, а также архивные номера с различными формами подписки.

Ф. СП-1

Федеральная служба почтовой связи РФ
ПТС «Московская»

АБОНЕМЕНТ из Роспечать журнал Российский вестник перинатологии и педиатрии (индекс издания)

(непосредственное издание) Количество комплектов

на 20__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый ящик) (адрес)

Кому (фамилия, имя, отчество)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА из Роспечать журнал Российский вестник перинатологии и педиатрии (индекс издания)

ПВ мобильный Интернет Российский вестник перинатологии и педиатрии (электронное издание)

Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов

Стоимость перепродажи руб. коп. Количество комплектов

на 20__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый ящик) (адрес)

Кому (фамилия, имя, отчество)

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

4-5 декабря 2018 года в г. Казани состоится ЮБИЛЕЙНЫЙ XV Российский конгресс «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», VIII Конференция педиатров-нефрологов ПФО, VI Конференция детских гастроэнтерологов Приволжского федерального округа, V Конференция неонатологов ПФО, IV Конференция специалистов спортивной медицины в Приволжском федеральном округе, Конференция Приволжского федерального округа по социальной педиатрии

Адрес проведения: г. Казань, Гостинично-развлекательный комплекс «Корстон-Казань», ул. Н. Ершова, 1А

Организаторы конференции: Министерство здравоохранения РТ, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ МЗ РФ, Казанский государственный медицинский университет, Казанская государственная медицинская академия, Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ.

Участники конференции:

- руководители служб охраны материнства и детства территорий России,
- главные специалисты органов управления здравоохранения регионов России,
- главные врачи детских больниц, поликлиник, детских диагностических центров,
- ведущие ученые в области педиатрии и детской хирургии,
- практические врачи-педиатры и детские хирурги, инфекционисты, неврологи, неонатологи, стоматологи.

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ:

420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49, КГМУ Минздрава РФ

Контактные телефоны:

тел./факс (843) 267-81-00 (профессор Владимир Алексеевич Анохин),

+7(917)269-64-71 (Светлана Николаевна Власова)

e-mail: tatexpo@mail.ru

+7(917)254-83-83 (Тамара Самуиловна Хасбиулина)

e-mail: tamara-tatexpo@yandex.ru

<http://pediatriakzn.ru/>

Влияние противоэpileптических средств на когнитивные функции у детей и подростков

Р.Г. Гамирова^{1,2}, Е.А. Горобец¹, Т.В. Ахутина³, Р.Г. Есин^{1,2}

¹Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

Impact of Antiepileptic Drugs on Cognitive Functions in Children and Adolescents

R.G. Gamirova^{1,2}, E.A. Gorobets¹, T.V. Ahutina³, R.G. Esin^{1,2}

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Изложены современные взгляды на проблему оценки динамики когнитивных функций у детей и подростков с эпилепсией, находящихся на терапии противоэpileптическими средствами. Проводится сравнительный анализ влияния на когнитивные функции различных противоэpileптических препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике в России и за рубежом. Обсуждается вопрос о психометрическом инструментарии, который применяется в России для оценки динамики когнитивных функций у этой группы пациентов.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, лечение, противоэpileптические средства, побочные эффекты, оценка когнитивных функций, нейролингвистический опросник.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Ахутина Т.В., Есин Р.Г. Влияние противоэpileптических средств на когнитивные функции у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 130–134. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-130-134

The article presents modern points of view on the assessment of cognitive functions of the children and adolescents with epilepsy who take antiepileptic drugs (AEDs). The authors compare various AEDs which are used in modern clinical practice in Russia and abroad, their impact on cognitive functions, discuss the psychometric tools which are used in Russia to assess the dynamics of cognitive functions in this group of patients.

Key words: children, epilepsy, treatment, antiepileptic drugs, side effects, cognitive function assessment, neurolinguistic questionnaire.

For citation: Gamirova R.G., Gorobets E.A., Ahutina T.V., Esin R.G. Impact of Antiepileptic Drugs on Cognitive Functions in Children and Adolescents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 130–134 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-130-134

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, лечение которого требует назначения многолетнего, а в ряде случаев и пожизненного приема противоэpileптических средств. Чем лучше пациенты переносят назначаемые им препараты, тем более успешным является поддерживающая

терапия. При назначении необходимо учитывать, что механизм действия практически всех противоэpileптических средств заключается в мембраностабилизирующем влиянии на нейроны головного мозга и медиаторы ЦНС. Соответственно длительная терапия, включающая использование этих средств, не может не иметь ятрогенного эффекта и не сказываться на когнитивных функциях пациентов [1], причем воздействие может быть как негативным (чаще), так и позитивным (в ряде случаев, при формах эпилепсии, которые существенно снижают когнитивные функции).

Сложность изучения влияния противоэpileптических средств на когнитивные функции детей заключается в том, что: 1) сами эти функции находятся в процессе естественного развития, в связи с чем сложно отделить эффект препарата от воздействия самой эпилепсии и возрастных особенностей формирования когнитивных функций; 2) данные по группе пациентов могут не совпадать с индивидуальными данными; 3) в существующих исследованиях недостаточно четко прослеживается связь между дозами принимаемых препаратов и когнитивным снижением.

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Казанского федерального университета, ст. научн. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X

Горобец Елена Анатольевна — канд. филол. наук, доц., рук. НИЛ «Клиническая лингвистика», зав. кафедрой русского языка и прикладной лингвистики Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0002-3859-5543

Есин Радий Германович — д.м.н., проф. кафедры неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Казанского федерального университета, вед. научный сотрудник НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0001-6762-8845
420008 Казань, ул. Кремлевская, д.18

Ахутина Татьяна Васильевна — д. психол. наук, проф., гл. научн. сотр. лаборатории нейропсихологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0002-8503-2495

119992 Москва, Воробьевы горы, д.1

Материал и методы

Проанализированы научные статьи, отобранные методом поиска по ключевым словам с последующей сплошной выборкой из научных электронных баз данных Scopus (<https://www.scopus.com>), Web of Science (<https://www.webofknowledge.com>), Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Medline (<https://www.medline.com>), РИНЦ (<https://elibrary.ru>), Academia.edu (<https://www.academia.edu>).

Результаты и обсуждение

В литературе описывается связь между пренатальным воздействием противоэpileптических препаратов и повышенным риском физических аномалий и нарушений развития нервной системы, включая влияние на формирование когнитивных функций, у детей, рожденных от матерей, принимавших противоэpileптические средства во время беременности [2, 3]. Использование вальпроатов в монотерапии либо в сочетании с другими противоэpileптическими средствами сопряжено с наиболее высоким риском негативного влияния на развитие нервной системы плода. Рост числа случаев детского аутизма связывают с влиянием окскарбазепина и ламотриджина [4]. В литературе конца XX — начала XXI века представлена разнородная информация о воздействии используемых в клинической практике противоэpileптических препаратов (барбитуратов, карбамазепина, фенитоина, вальпроатов, бензодиазепина, окскарбазепина, топирамата, левитирацетама, зонисамида, тиагабина, ламотриджина, прегабалина и т.д.) на когнитивные функции. Особенно много публикаций посвящено фенobarбиталу как представителю старой генерации противоэpileптических средств [5]. В 1988 г. проводилось масштабное исследование, включавшее 392 пациентов, по выявлению побочных эффектов у таких препаратов, как фенobarбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, вальпроат. У 50% больных наблюдались побочные эффекты, у 18% в связи с этим были изменены схемы лечения, а у 7% пациентов препарат был заменен на другой. Наиболее выраженными были побочные эффекты фенитоина (71% случаев), затем следовали фенobarбитал (64%), карбамазепин (43%), вальпроаты (43%), примидон (17%). Существенные побочные эффекты, которые вынуждали изменить ход лечения, зарегистрированы при применении фенитоина (10%), вальпроатов (8%), примидона (8%), фенobarбитала (4%), карбамазепина (3%). По результатам данного исследования наименее вредным является карбамазепин, наиболее часто к побочным эффектам ведет фенитоин. При применении фенobarбитала наблюдались преимущественно поведенческие нарушения, при назначении фенитоина — неврологический дефицит и гиперплазия десен, при использовании вальпроатов — проблемы

с пищеварительным трактом. Важно подчеркнуть, что в данном исследовании не были выявлены существенные когнитивные нарушения [6].

В 1995 г. исследователи указывали на то, что наименее вредными в отношении побочных эффектов являются карбамазепин и вальпроаты, а наиболее вредным — фенobarбитал [7]. Во многих публикациях подчеркивается, что длительное лечение фенobarбиталом может быть связано с заметным отрицательным воздействием на когнитивные функции. Однако только одно исследование, включавшее 19 пациентов с эпилепсией, продемонстрировало действительно серьезное ухудшение памяти (особенно недолговременной) при лечении этим препаратом [8]. В ряде исследований воздействие фенobarбитала на когнитивные функции пациентов с эпилепсией сравнивалось с другими традиционными противоэpileптическими средствами: фенитоином, карбамазепином, вальпроатами [9–11]; в одной из этих работ авторы не нашли клинически значимых различий в ухудшении познавательных функций у пациентов [11]. Исследование вербальной памяти, внимания и скорости психомоторных реакций при монотерапии окскарбазепином по сравнению с другими препаратами не обнаружило каких-либо различий между исходным уровнем и после 6 и 12 мес лечения любым другим противоэpileптическим средством [12]. При сравнении ламотриджина и топирамата было выявлено большее негативное влияние топирамата на познавательные функции, особенно в таких тестах, как Controlled Oral Word Association Task, Symbol Digit Modalities test [13]. Среди зарегистрированных побочных эффектов действия на когнитивные функции при длительном приеме бензодиазепинов отмечены снижение интеллекта, замедление психомоторных реакций, понижение концентрации внимания.

Влияние на речь обычно не указывается в качестве основных побочных эффектов противоэpileптических средств. В исследованиях, проведенных у пациентов, принимавших топирамат, выявлялись случаи амнестической афазии и амнестических нарушений, проявлявшихся в аномии и дисномии [14]. Полученные сведения касаются преимущественно взрослых пациентов [15], в то время как в отношении детей такая информация практически отсутствует.

В начале XXI века в научной литературе много писали о важности оценки когнитивных функций при лечении эпилепсии [16], о побочных эффектах препаратов [11]. Отдельно обсуждался вопрос, насколько влияют препараты на когнитивные функции детей в случае кратковременного лечения [17], причем получены разные результаты. Ряд исследователей полагает, что побочные эффекты противоэpileптических средств в конце XX века учеными преувеличивались [18]. Однако в целом авторы сходятся в том, что противоэpileптические препараты первого поколения действительно негативно влияли на когни-

тивные функции [12]. Исследования по тиагабину у взрослых установили, что он не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции [12], имеет легкий отрицательный эффект, клинически не значимый, наблюдаемый только в ходе приема препарата и прямо зависящий от дозы [19]. Применительно к детям имеются данные о том, что побочные эффекты у них проявляются в основном так же, как у взрослых, причем они весьма существенны: 83% детей имели такие проблемы, как астения (19%), нервозность (19%), головокружение (16%), проблемы со сном (17%), однако когнитивные нарушения не упоминаются [20]. Таким образом, очевидно, что данные носят противоречивый характер и необходим полноценный систематический обзор статей с использованием метаанализа, позволяющий объективно оценить многочисленные противоречивые результаты разных клинических исследований.

Следует учитывать, что препараты предыдущих поколений в настоящее время также могут назначаться пациентам ввиду того, что они характеризуются более доступной ценой, широкой распространенностью и долговременным опытом использования. Однако необходимо принимать во внимание, что они обладают и большей токсичностью, и более выраженным влиянием на формирующиеся когнитивные способности ребенка.

Особенно важно подчеркнуть, что наблюдения за изменением когнитивных функций не осуществляются по единому протоколу. В том числе это касается российских исследований, в которых в большинстве случаев не указывается, с помощью какого психометрического инструментария проведена оценка изменений когнитивных функций. Относительно взрослых пациентов картина более упорядоченная, например, когнитивные функции отслеживаются с применением таких инструментов, как русскоязычные версии Mini-Mental State Examination (MMSE) [21], Montreal Cognitive Assessment test (MoCA-test) [22], Frontal Assessment Battery (FAB) [23] и т.д., — это делает исследования сопоставимыми с зарубежными и позволяет верифицировать выдвигаемые гипотезы.

В русскоязычной литературе не представлены современные труды нейропсихологов, связанные с оценкой влияния различных антиконвульсантов на когнитивные функции детей и подростков. В зарубежной практике в настоящее время наибольшей популярностью пользуются такие компьютеризированные тесты, как NIH Cognitive Toolbox [24], NIH PROMIS [25], русскоязычных версий этих инструментов нет, поэтому достаточно трудно проводить сравнение результатов российских и зарубежных авторов. Между тем в последние годы справедливо подчеркивается, что для борьбы с эпилепсией необходимо создавать международные инструменты и базы данных; и в Европе, и в Международной противоэпилептической лиге эта работа уже ведется [26–28].

В практике российских нейропсихологов используются диагностические батареи, основанные на синдромном анализе нарушений высших психических функций, разработанном А.Р. Лурией: методика нейропсихологического обследования детей 6–9 лет [29], методики оценки чтения и письма у младших школьников [30]. Эти методы направлены на исследование трех функциональных блоков мозга: блок программирования, регуляции и контроля; блок приема, хранения и переработки информации; энергетический блок; профили обследования разработаны Л.А. Троицкой [31]. У данных методик, основанных на количественной и качественной оценке, есть компьютерные версии, что облегчает процедуру обработки данных. Однако в традиционной практике врача-эпилептолога эти инструменты не могут быть применены, поскольку проведение тестирования занимает много времени и требует от врача специальных навыков.

Используются также тесты, оценивающие уровень интеллекта:

1. Тест Векслера (оценивает уровень вербального интеллекта и эрудиции), имеет варианты для взрослых и детей. Для детей предложены: тест WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) — для тестирования детей и подростков (от 6,5 до 16,5 лет) и тест WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) для детей от 4 до 6,5 лет.
2. Матрицы Равена (оценивают уровень невербального интеллекта).

Тест Векслера представляется сложным инструментом для применения в клинической практике. Многие вопросы в нем ориентированы на эрудицию и потому не подходят для оценки динамики именно когнитивных функций. Матрицы Равена, напротив, позволяют оценивать сохранность первичного интеллекта и проводить оценку у детей с отсутствием экспрессивной речи [32].

К специфическим речевым тестам можно условно отнести Макартуровский опросник [33] — качественно-количественный и адаптированный к русскоязычной среде, но предназначенный для детей от 8 мес жизни до 3 лет и не являющийся инструментом для диагностики. Скорее, это база данных, а не речевые нормы, о чем пишут авторы русскоязычной версии.

Кроме того, существует много логопедических тестов для оценки уровня развития речи, выстроенных на принципах как качественной оценки (Филичева Т.Б., Чиркина Г.В.; Балобанова В.П., Титова Т.А., Чистович И.А.; Нищева Н.В. и др.), так и качественно-количественной (Фотекова Т.А., Ахутина Т.В.; Безрукова О.А., Каленкова О.Н.). Они тоже довольно объемные и, кроме того, предназначены только для дошкольников и детей младшего школьного возраста [32].

Анализ российских публикаций, связанных с лечением эпилепсии и измерением на фоне терапии

динамики когнитивных функций у детей и подростков, показывает, что все упомянутые выше и в принципе используемые среди русскоязычных детей диагностические инструменты (как специфические речевые, так и нейропсихологические) не применяются при обследовании именно этой группы детей. Не вполне ясно, как в таких случаях измеряется когнитивное снижение.

Заключение

Изложенное выше свидетельствует о необходимости создания чувствительного экспресс-теста для измерения динамики когнитивных функций у детей, который мог бы использоваться в рутинной практике врача-эпилептолога. Тест должен быть прост в экс-

плуатации и не требовать специального обучения для проведения. Изучение данного вопроса следует продолжить с ориентацией на международные протоколы оценки когнитивных функций у детей и подростков, принимающих антиконвульсанты.

Данные о влиянии противосудорожных средств на когнитивные функции носят достаточно разнородный характер. По одному и тому же препарату в различных источниках имеются противоречащие друг другу результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Это обуславливает необходимость проведения систематического обзора по данному клиническому вопросу с использованием общепризнанной методологии Международного Ко-крейновского сотрудничества [34].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004; 13: 55–57. DOI:10.1016/S1059-1311(03)00111-0
2. Bromley R.L., Baker G.A. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* 2017; 44: 225–231. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.10.006
3. Videman M., Tokariev A., Stjerna S., Roivainen R., Gaily E., Vanhatalo S. Effects of prenatal antiepileptic drug exposure on newborn brain activity. *Epilepsia* 2016; 57(2): 252–262. DOI:10.1111/epi.13281
4. Veroniki A.A., Rios P., Cogo E., Straus S.E., Finkelstein Y., Kealey R. et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Jul 20; 7(7): e017248. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017248.
5. Aldenkamp A.P., De Krom M., Reijis R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 4): 21–29. DOI:10.1046/j.1528-1157.44.s4.3.x
6. Herranz J.L., Armijo J.A., Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia* 1988; 29(6): 794–804. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb04237.x
7. Devinsky O. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1995; 36 (Suppl 2): S46–65. DOI: 0.1111/j.1528-1157.1995.tb05999.x
8. MacLeod C.M., Dekaban A.S., Hunt E. Memory impairment in epileptic patients: selective effects of phenobarbital concentration. *Science* 1978; 202: 1102–1104. DOI:10.1126/science.715461
9. Gallassi R., Morreale A., Di Sarro R., Marra M., Lugaesi E., Baruzzi A. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 6): 41–44.
10. Zhang Ling-Li, Zeng Li-Nan, Li You-Ping. Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord* 2011; 13(4): 349–365. DOI:0.1684/epd.2011.0444
11. Loring D.W., Meador K.J. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004; 62(6): 872–877. DOI:10.1212/01.WNL.0000115653.82763.07
12. Aikää M., Jutila L., Salmenperä T., Mervaala E., Kälviäinen R. Comparison of the cognitive effects of tiagabine and carbamazepine as monotherapy in newly diagnosed adult patients with partial epilepsy: pooled analysis of two long-term, randomized, follow-up studies. *Epilepsia* 2006; 47(7): 1121–1127. DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00545.x
13. Placidi F., Diomedì M., Scalise A., Marciani M.G., Romigi A., Gigli G.L. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000; 54(5 Suppl 1): S25–32.
14. Ojemann L.M., Ojemann G.A., Dodrill C.B., Crawford C.A., Holmes M.D., Dudley D.L. Disturbances as Side Effects of Topiramate and Zonisamide Therapy. *Epilepsy Behav* 2001; 2(6): 579–584. DOI: 10.1006/ebep.2001.0285
15. Buckley A., Fitzgerald M., Hoerold G., Davey G.P. Effects of the anticonvulsant topiramate on language abilities in people with epilepsy: a cross-sectional study. *Irish Journal of Psychological Medicine* 2010; 27(4): 179–183. DOI: 10.1017/S0790966700001488
16. Nordli D.R.Jr. The management of epilepsy in children: cognitive and behavioral side effects. *Rev Neurol Dis* 2004; (1 Suppl 1): S4–9.
17. Williams J., Bates S., Griebel M.L., Lange B., Mancias P., Pihoker C.M., et al. Does short-term antiepileptic drug treatment in children result in cognitive or behavioral changes? *Epilepsia* 1998; 39(10): 1064–1069. DOI:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01291.x
18. Bourgeois B.F. Antiepileptic drugs, learning, and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(9): 913–921. DOI:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01440.x
19. Loiseau P. Review of controlled trials of gabitril (tiagabine): a clinician's viewpoint. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 9): S14–19. DOI:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02089.x
20. Pellock J.M. Tiagabine (gabitril) experience in children. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 3): 49–51. DOI:10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3049.x
21. Vertesi A., Lever J.A., Molloy W., Sanderson B., Tuttle I., Pokoradi L., Principi E. Standardized Mini-Mental State Examination: Use and Interpretation. *Canadian Family Physician* 2001; 77: 2018–2023.
22. MoCA Version August 18, 2010 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.mocatest.org>.
23. Dubois B., Litvan I. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55(11): 1621–1626. DOI:10.1212/WNL.55.11.1621
24. Weintraub S., Dikmen S.S., Heaton R.K., Tulsky D.S., Zelazo P.D., Bauer, P.J. Cognition assessment using the NIH Toolbox. *Neurology* 2013; 80 (11 Suppl 3): S54–S64. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182872ded
25. Nowinski C.J., Siderowf A., Simuni T., Wortman C., Moy C., Cella D. Neuro-QoL health-related quality of life measurement system: Validation in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2016; 31(5), 725–733. DOI: 10.1002/mds.26546

26. *Vogt V.L., Aikia M., Del Barrio A., Boon P., Borbely C., Bran E., E-PILEPSY consortium.* Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2017; 58(3): 343–355. DOI:10.1111/epi.13646
27. *Wilson S.J., Baxendale S., Barr W., Hamed S., Langfitt J., Samson S. et al.* Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017. *Epilepsia* 2015; 56(5): 674–681. DOI: 10.1111/epi.12962
28. *Hermann B., Loring D.W., Wilson S.* Paradigm Shifts in the Neuropsychology of Epilepsy *J Inter Neuropsychol Soc* 2017; 23: 791–805. DOI: 10.1017/S1355617717000650
29. Методы нейропсихологического обследования детей 6–9 лет. Под ред. Т.В. Ахутиной М 2016; 280. [Methods of neuropsychological examination of children 6–9 years old. T.V. Akhutina (ed.) Moscow 2016; 280. (in Russ)]
30. Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших школьников. Под ред. Т.В. Ахутиной, О.Б. Иншаковой М 2013; 132. [Neuropsychological diagnostics, inspection of the letter and reading younger school students. T.V. Akhutina, O.B. Inshakov (eds). Moscow 2013; 132. (in Russ)]
31. *Троицкая Л.А.* Динамика познавательной деятельности детей с эпилепсией после направленной медико-психологической коррекции. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2006; 85(2): 102–106. [Troitskaya L.A. Dynamics of cognitive activity of children with epilepsy after directed medical and psychological correction. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2006; 85(2): 102–106. (in Russ)]
32. *Гамирова Р.Г., Ахутина Т.В., Горобец Е.А., Зайкова Ф.М.* Специфика создания теста экспресс-оценки когнитивных функций у детей с эпилепсией. И.А. Бодуэн де Куртенэ и мировая лингвистика. Международная конференция (Казан. федер. ун-т, 18–21 окт. 2017). Под ред. К.Р. Галиуллина, Е.А. Горобец, Д.А. Мартыанова, Г.А. Николаева. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2017; 2: 59–61. [Gamirova R.G., Akhutina T.V., Gorobets E.A., Zajkova F.M. Specificity of creating a test of express-assessment of cognitive functions in children with epilepsy. J. Baudouin de Courtenay and Worldwide Linguistics. International Conference (Kazan Federal University, October, 18–21, 2017). K.R. Galiullin, E.A. Gorobets, D.A. Mart'yanov, G.A. Nikolaev (eds). Kazan: Izdatel'stvo Kazanskogo universiteta, 2017; 2: 59–61. (in Russ)]
33. *Елисеева М.Б., Вершинина Е.А., Рыскина В.Л.* Макартуровский опросник: русская версия. Оценка речевого и коммуникативного развития детей раннего возраста. Нормы развития. Образцы анализа. Комментарии. Иваново: ЛИСТОС 2016; 76. [Eliseeva M.B., Vershinina E.A., Ryskina V.L. MacArthur questionnaire: Russian version. Evaluation of speech and communicative development of young children. Developmental norms. Examples of analysis. Comments. Ivanovo: LISTOS 2016; 76. (in Russ)]
34. *Ziganshina L.E., Gamirova R., Abakumova T.* Gabapentin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 6: CD012710. DOI:10.1002/14651858.CD012710

Поступила 12.07.18

Received on 2018.07.12

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096.

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project №17-29-09096.

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

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

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

Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию

Е.В. Лоскутова^{1,2}, И.А. Воронцова¹, Х.М. Вахитов¹, И.Х. Валеева¹, О.И. Полякова¹,
Л.Ф. Вахитова¹, О.Н. Шибалова², И.Т. Нуриахметова², Э.А. Шарафутдинова², Т.Р. Сафиуллин¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

²Клиника медицинского университета, г. Казань, Россия

The Condition of the Lipoperoxidation System in Premature Newborns After Perinatal hypoxia

E.V. Loskutova^{1,2}, I.A. Vorontsova¹, H.M. Vahitov¹, I.H. Valeeva¹, O.I. Polyakova¹, L.F. Vahitova¹,
O.N. Shibalova², I.T. Nuriahmetova², E.A. Sharafutdinova², T.R. Safiullin¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Clinics of Medical University, Kazan, Russia

Цель: определить роль показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты в патогенезе перинатальной гипоксии у недоношенных новорожденных. Методы. В исследование были включены две группы недоношенных новорожденных: 24 ребенка, рожденные на сроке 34–36 нед (поздние недоношенные), и 7 детей с гестационным возрастом на момент рождения 32–34 нед (умеренно недоношенные). У всех детей исследован уровень церулоплазмينا, суммарной антиокислительной активности и малонового диальдегида в сыворотке крови.

Результаты. Сравнение исследуемых показателей выявило более высокие значения уровня антиокислительной защиты и малонового диальдегида у поздних недоношенных новорожденных, что можно связать с большей активностью обменных процессов и устойчивостью к окислительному стрессу в данной группе. Исследовано влияние на показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности таких факторов, как пол ребенка и степень асфиксии при рождении. Показано, что у мальчиков отмечается значительное повышение уровня церулоплазмينا и антиокислительной активности по сравнению с девочками. В группе детей с перенесенной умеренной асфиксией при рождении выявлены максимально высокие значения малонового диальдегида и антиокислительной защиты.

Выводы. Процессы липопероксидации и антиокислительной защиты находятся в оптимальном балансе у поздних недоношенных детей, что позволяет говорить об их лучшей адаптации в условиях гипоксии.

Ключевые слова: поздние недоношенные дети, малоновый диальдегид, антиокислительная активность, церулоплазмин.

Для цитирования: Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Валеева И.Х., Полякова О.И., Л.Ф. Вахитова, Шибалова О.Н., Нуриахметова И.Т., Шарафутдинова Э.А., Сафиуллин Т.Р. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 135–138. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-135-138

Objective: to determine the role of the indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in the pathogenesis of perinatal hypoxia in premature newborns.

Methods. The authors studied two groups of premature newborns: 24 infants born at 34–36 weeks of gestation (late premature children), and 7 children with gestation age of 32–34 weeks (moderately premature children). The authors assessed the levels of ceruloplasmin, total antioxidant activity and malonic dialdehyde in the blood serum.

Results. Comparison of the studied indicators revealed higher levels of antioxidant protection and malonic dialdehyde in late premature newborns, which can be associated with greater activity of metabolic processes and resistance to oxidative stress in this group. The authors studied such factors as the sex of the child and the degree of asphyxia at birth and their impact on the values of lipid peroxidation and antioxidant activity. They found that the male infants had a significant increase in the level of ceruloplasmin and antioxidant activity in comparison with the female infants. The children with moderate asphyxia at birth had the highest values of malonic dialdehyde and anti-oxidative protection.

Conclusion. The processes of lipoperoxidation and antioxidant protection are optimally balanced in late premature infants, thus, we believe that they better adapted in conditions of hypoxia.

Key words: late premature newborns, malonic dialdehyde, antioxidant protection, ceruloplasmin.

For citation: Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vahitov H.M., Valeeva I.H., Polyakova O.I., Vahitova L.F., Shibalova O.N. Nuriahmetova I.T., Sharafutdinova E.A., Safiullin T.R. The Condition of the Lipoperoxidation System in Premature Newborns After Perinatal Hypoxia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 135–138 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-135-138

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Лоскутова Екатерина Васильевна — экстерн кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ, врач-неонатолог Клиники Медицинского университета

Воронцова Ирина Александровна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

Вахитов Хаким Муратович — д.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

Валеева Илдария Хайрулловна — д.м.н., с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ

Полякова Ольга Ивановна — асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

Вахитова Лилия Фаукатовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

Сафиуллин Тимур Равилович — экстерн кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ

420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49

Шибалова Ольга Николаевна — зав. отделением новорожденных Клиники Медицинского университета

Нуриахметова Ирина Тиммербаевна — врач-неонатолог Клиники Медицинского университета

Шарафутдинова Эльвира Азгамовна — врач-неонатолог Клиники Медицинского университета

420012 Казань, ул. Толстого, д.4

В основе жизнедеятельности всех клеток живого организма лежат процессы, обеспечивающие метаболический гомеостаз, одной из базовых составляющих которого является окислительное фосфорилирование с использованием оксидантного пути обмена [1]. При ряде патологических состояний, и особенно в условиях недостатка кислорода, метаболизм частично обеспечивают перекисные процессы [2]. Активация перекисного окисления липидов в биомембране сопровождается повышением ее проницаемости, за которое отвечают не гидроперекиси (диеновые конъюгаты), а продукты их дальнейшего превращения карбонильной природы (типа малонового диальдегида) [2]. Эти соединения снижают поверхностный заряд на биомембране, образуя шиффовы основания с фосфатидил-этаноломином, а их количественное определение дает представление о степени выраженности перекисного окисления липидов как при целом ряде патологических процессов, так и при физиологических состояниях, например у детей в раннем неонатальном периоде. Известно, что взаимодействие продуктов липопероксидации с белками-ферментами (лактатдегидрогеназа, цитохромоксидаза, трипсин и др.) приводит к инактивации последних. Таким образом, в связи с развитием ферментопатии при индуцировании перекисного окисления липидов не исключено формирование порочного круга, приводящего к грубым метаболическим нарушениям. Это, в свою очередь, позволяет предположить возможность использования отдельных параметров липопероксидации в качестве прогностических критериев тяжести течения состояний, связанных с недостатком кислорода.

В неповрежденных клетках и тканях процессу перекисного окисления липидов противостоит мощная система антирадикальной (антиоксидантной) защиты, которая в норме обеспечивается ферментативными и неферментативными антиоксидантными механизмами, выполняющими функции как обрыва цепи реакций свободнорадикального перекисного окисления, так и мембраностабилизации [3]. При различных патологических состояниях активация перекисного окисления липидов сопровождается подавлением антиоксидантной защиты и также может рассматриваться в контексте предиктора развития гипоксического повреждения [4].

В частности, обсуждается роль в системе антирадикальной защиты белка церулоплазмينا, антиоксидантные свойства которого реализуются благодаря его высокой феррооксидазной активности, предотвращающей неферментативные реакции, которые дают начало образованию свободных радикалов и способствуют дальнейшему развитию окислительного стресса [5]. В связи с тем, что синтез и реализация эффектов церулоплазмينا зависят от множества факторов, нами предложено рассматривать его уровень как критерий тяжести течения

гипоксии, тем более что, по данным ряда авторов, повышение активности этого фермента в ходе лечения может служить индикатором течения ряда заболеваний [6, 7].

Цель: определить роль показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты в патогенезе перинатальной гипоксии у недоношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Обследован 31 недоношенный новорожденный. Из них 1-ю группу составили 24 ребенка, рожденные на сроке 34–36 нед беременности (поздние недоношенные). Во 2-ю группу вошли дети с гестационным возрастом 32–34 нед (умеренно недоношенные). Помимо рутинных диагностических процедур у детей было проведено исследование уровня церулоплазмينا, суммарной антиокислительной активности и малонового диальдегида в сыворотке крови.

Определение показателя церулоплазмينا проводилось по реакции окисления ρ -фенилендиамина церулоплазмином. Уровень суммарной антиокислительной активности сыворотки крови исследовали в условиях инициации перекисного окисления двухвалентным железом и оценивали в модельной системе с желточными липопротеидами и в той же системе с добавлением плазмы крови. Метод определения малонового диальдегида основан на его реакции при высокой температуре в кислой среде с 2-тиобарбитуровой кислотой. Данные исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета.

Результаты

С целью выявления резервов компенсации оксидантного стресса и активности перекисного окисления липидов нами проведен сравнительный анализ уровня церулоплазмينا у детей двух групп. Средние значения данного показателя составили в 1-й группе $48,9 \pm 2,9$ мг%, во 2-й группе – $19,6 \pm 1,3$ мг%. Достоверно более высокие значения уровня церулоплазмينا у детей 1-й группы, на наш взгляд, отражают большие резервы компенсации оксидативного стресса. Напротив, новорожденные с гестационным возрастом менее 34 нед, в связи с низким уровнем церулоплазмينا, составляют группу риска по гипоксическому повреждению различных органов и систем в процессе родов и раннем неонатальном периоде.

Аналогичная тенденция прослежена в отношении уровня суммарной антиокислительной активности. Отмечено, что у поздних недоношенных детей (1-я группа) ее значения были несколько выше, чем во 2-й группе. Это косвенно подтверждает высказанный нами ранее тезис о росте компенсаторных возможностей у детей, рожденных на более поздних сроках гестации.

Исследование уровня малонового диальдегида в сравниваемых группах также выявило относительно более высокие его значения у детей 1-й группы. На наш взгляд, данная тенденция свидетельствует о большей активности обменных процессов, и в том числе идущих по перекисному пути, у поздних недоношенных детей. Это может быть связано со скачком соматического роста и накоплением объемов субстратов окисления в виде жировой ткани в указанный гестационный период. При этом параллельное повышение показателей, характеризующих антиоксидантную систему, свидетельствует о более зрелых компенсаторных возможностях у данного контингента новорожденных.

Для выяснения степени влияния на процессы липопероксидации различных факторов нами проведен сравнительный анализ уровня малонового диальдегида, антиокислительной активности и церулоплазмينا в зависимости от пола ребенка и оценки по шкале Апгар при рождении. Средний гестационный возраст на момент родов у недоношенных новорожденных мальчиков и девочек оказался практически идентичен и составил $34,9 \pm 0,5$ и $34,7 \pm 0,6$ нед соответственно. При этом уровень малонового диальдегида у мальчиков ($1,95 \pm 0,3$ мкмоль/л) незначительно превышал таковой у девочек ($1,72 \pm 0,3$ мкмоль/л; $p > 0,05$), что может говорить об отсутствии по отношению к нему гендерных различий. В то же время показатели антиокислительной активности и церулоплазмينا были несколько выше у мальчиков ($p > 0,05$), исходя из чего можно предположить, что они имеют меньший риск развития гипоксических поражений, чем девочки.

Для анализа активности перекисных и антиоксидантных процессов в зависимости от состояния при рождении было проведено сравнение показателей малонового диальдегида, церулоплазмينا и антиокислительной активности у недоношенных новорожденных, перенесших асфиксию в родах и родившихся без признаков асфиксии. Отмечено, что максимально высокие значения малонового диальдегида получены у детей с умеренной асфиксией, при тяжелой асфиксии его уровень был несколько ниже ($p > 0,05$). В то же время самые низкие значения малонового диальдегида определены у детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни более 8 баллов.

Важно отметить, что умеренному повышению уровня малонового диальдегида у детей с тяжелой асфиксией соответствовали максимально высокие показатели антиокислительной активности, что может говорить о быстром развитии реакций компенсации на начало оксидантного стресса. При этом, на наш взгляд, процессы липопероксидации на данном этапе не могут быть полностью охарактеризованы уровнем малонового диальдегида, а, возможно, будут в полной мере отражены уровнем промежу-

точных продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, гидроперекиси).

Обсуждение

Имеются указания, что умеренно недоношенные и поздние недоношенные дети имеют различия в устойчивости к гипоксическим состояниям. В этой связи представлял интерес анализ активности перекисных процессов в качестве патогенетических критериев перенесенной гипоксии. Так, выявлено, что течение тяжелой асфиксии в группе умеренно недоношенных детей сопровождалось относительно низкими цифрами малонового диальдегида наряду с повышением уровня церулоплазмينا и антиокислительной активности. Данные результаты входят в противоречие с общепринятыми взглядами, в соответствии с которыми недоношенные, рожденные на сроке до 34 нед беременности в связи с относительной незрелостью органов и систем более угрожаемы по развитию оксидативного стресса. Вопреки ожиданиям, у поздних недоношенных отмечено снижение уровня церулоплазмينا и суммарной антиокислительной активности на фоне относительно высоких значений уровня малонового диальдегида.

При сравнении показателей у умеренно недоношенных и поздних недоношенных детей с умеренной асфиксией были получены данные, в большей степени соответствующие традиционным концепциям. Так, у умеренно недоношенных показатели малонового диальдегида, антиокислительной активности и церулоплазмينا составили соответственно $1,2 \pm 0,2$ мкмоль/л, $22,4 \pm 1,4\%$, $15,2 \pm 1,8$ мг%. Тогда как у поздних недоношенных показатели церулоплазмينا и суммарной антиокислительной активности были выше, что, на наш взгляд, отражает большую зрелость механизмов компенсации оксидативного стресса в данной возрастной группе. Этот факт имеет отражение и в более низких значениях конечного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида.

Представлял интерес анализ зависимости активности процессов перекисного окисления липидов от пола новорожденных, результаты которого показали отсутствие различий по гендерному признаку. Отмечалась незначительная разнонаправленная динамика в отношении уровня малонового диальдегида, что указывает на достаточно большую лабильность данного параметра. Показатели суммарной антиокислительной активности у детей сравниваемых групп достоверных различий не имели. Снижение уровня церулоплазмينا и малонового диальдегида во 2-й группе, на наш взгляд, объясняется недостаточностью субстрата для реализации перекисных процессов. Наша гипотеза находит подтверждение в работе Т.И. Туркиной и соавт. [8], где указывается на низкий уровень двойных связей в составе жирных кислот, у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела.

Заключение

Обобщая полученные результаты, можно утверждать, что активность процессов липопероксидации и системы антирадикальной защиты находится в лучшем балансе у детей из группы поздних недоношенных. Это, например, касается роста суммарной антиокислительной активности и уровня церулоплазмينا, что препятствует грубому повреждающему действию малонового диальдегида на структуры

клеток и ход обменных процессов. По нашим данным, исследуемые показатели значимо не различались в зависимости от пола. Таким образом, можно говорить о том, что состояние системы перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты в первую очередь зависит от гестационного возраста ребенка, т.е. более зрелые дети лучше адаптированы к развитию гипоксических состояний и, возможно, нуждаются в меньшем объеме коррекционных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Калматов Р.К., Жолдошев С.Т. Роль механизмов свободнорадикального окисления в патогенезе локального поражения верхних дыхательных путей. Молодой ученый 2015; 10: 417–422. [Kalmatov R.K., Zholdoshev S.T. The role of free radical oxidation mechanisms in the pathogenesis of local upper respiratory tract lesions. Molodoy uchenyj 2015; 10: 417–422. (in Russ)]
2. Надеин К.А. Влияние применения геля с трекрезаном при лечении гнойных ран на показатели перекисного окисления липидов. Вестник КрасГАУ 2015; 1: 159–162. [Nadein K.A. The influence of the use of gel with trekrezan in the purulent wounds treatment on the indicators of lipid peroxidation indeces. VestnikKrasGAU 2015; 1: 159–162. (in Russ)]
3. Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. Фундаментальные исследования 2013; 9(5): 829–832. [Kolesnikova L.I., Danusevich I.N., Kurashova N.A., Suturina L.V., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I. Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis and reproductive disorders. Fundamental'nye issledovaniya 2013; 9(5): 829–832. (in Russ)]
4. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Фадеева Н.И. Матриксная металлопротеиназа-9, супероксиддисмутаза и перекисное окисление липидов у недоношенных новорожденных с перинатальной гипоксией. Бюллетень сибирской медицины 2011; 2: 26–30. [Korenovskij Yu.V., El'chaninova S.A., Fadeeva N.I. Matrix metalloproteinase-9, superoxide dismutase and lipid peroxidation in premature newborns with perinatal hypoxia. Byulleten' sibirskoj meditsiny 2011; 2: 26–30. (in Russ)]
5. Dubick M.A., Barr J.L., Keen C.L., Atkins J.L. Ceruloplasmin and Hypoferremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients. Antioxidants 2015; 4(1): 153–169. DOI: 10.3390/antiox4010153
6. Bellos I., Papantoniou N., Pergialiotis V. Serum ceruloplasmin levels in preeclampsia: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31: 2342–2348. DOI: 10.4103/1947-2714.106198
7. Xu Y., Lin H., Zhou Y., Cheng G., Xu G. Ceruloplasmin and the Extent of Heart Failure in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Patients. Mediators Inflamm 2013; 2013: 348145. DOI: 10.1155/2013/348145
8. Туркина Т.И., Щербо С.Н., Колодий Е.В., Дегтярева М.В., Киселева Е.В., Ваганов П.Д., Талицкий В.В. Значение исследования ненасыщенности липидов плазмы крови у новорожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Российский медицинский журнал 2015; 21(6): 15–17. [Turkina T.I., Scherbo S.N., Kolodiy E.V., Degtyareva M.V., Kiseleva E.V., Vaganov P.D., Talitskiy V.V. The importance of analysis of nonsaturation of lipids of blood plasma in newborns with low and extremely low body mass at birth. Rossijskij meditsinskij zhurnal 2015; 21(6): 15–17. (in Russ)]

Поступила 10.07.18

Received on 2018.07.10

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, А.А. Ризванов², Ю.Н. Давидюк², С.В. Халиуллина¹, С.А. Любин³, Ф.М. Казакова⁴, М.А. Сатрутдинов⁴, М.Г. Фаттахов⁵

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

²ФГАОУВО Казанский (Приволжский) федеральный университет Министерства образования РФ, г. Казань, Россия;

³ГАУЗ Городская детская больница № 1, г. Казань, Россия;

⁴ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия; ⁵ГАУЗ Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия

Virulence and Antibiotic Resistance of Isolates of *Klebsiella Pneumoniae* in Newborns With Localized and Generalized Forms of Infection

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anohin¹, A.A. Rizvanov², Yu.N. Davidyuk², S.V. Khaliullina¹, S.A. Lyubin³, F.M. Kazakova⁴, M.A. Satrutdinov⁴, M.G. Fattahov⁵

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Privolzhsky) Federal University, Kazan, Russia;

³City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia;

⁴Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

⁵Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Цель: изучение влияния вирулентности и чувствительности к антибиотикам *K. pneumoniae* на течение и исход локализованных и генерализованных форм инфекции у новорожденных.

Проведено исследование 25 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из крови (12 изолятов) и кала (13 изолятов) детей с различными формами неонатальной инфекции. Первую группу составили 12 детей с бактериологически доказанным неонатальным сепсисом, из крови которых была выделена *K. pneumoniae*. Во вторую группу вошли 13 детей с локализованной бактериальной инфекцией, протекавшей в форме пневмонии, у которых *K. pneumoniae* была выделена из кала. Методом полимеразной цепной реакции проведено определение факторов вирулентности изолятов *K. pneumoniae* — *rmpA*, аэробактина и колибактина. Определение чувствительности *K. pneumoniae* к антибиотикам проводилось методом Kirby–Bauer. Для выявления способности *K. pneumoniae* продуцировать β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) был использован метод двойных дисков.

Результаты. В первой группе у 8 из 12 детей изоляты *K. pneumoniae* продуцировали БЛРС. Бактерии были чувствительны к меропенему, амикацину, в 4 случаях — к ципрофлоксацину. У одного ребенка отмечалась устойчивость бактерий к меропенему. Остальные 4 изолята были чувствительны к цефалоспорином 3-го поколения, защищенным аминопенициллинам, амикацину, меропенему и ципрофлоксацину. Ген *rmpA* был выявлен в изолятах *K. pneumoniae* у 6 детей. Исследование этих колоний *K. pneumoniae* дало во всех случаях положительный результат на «стринг-тест». У 3 изолятов выявлены гены сидерофоров, аэробактина и колибактина. Аэробактин и колибактин продуцировали только штаммы, несущие ген *rmpA*.

Во второй группе детей БЛРС продуцировали 3 изолята *K. pneumoniae* (23%). Ген *rmpA* был обнаружен в 8 из 13 случаев, гены аэробактина и колибактина — в 11 и 7 соответственно. «Стринг-тест» был положительным в 8 случаях, это были только *rmpA*-позитивные бактерии. Сидерофоры выявлялись как у *rmpA*-позитивных, так у *rmpA*-негативных изолятов. У 2 детей микробы продуцировали БЛРС и были *rmpA*-позитивными. В одном случае изоляты не имели ни характерных факторов вирулентности, ни БЛРС.

Заключение. Риск развития локализованных и генерализованных форм неонатальной клебсиеллезной инфекции в значительной мере определяется микробиологическими особенностями микроорганизма, его резистентностью и вирулентностью. Мы наблюдали клинические варианты заболевания, вызванные *K. pneumoniae*, обладающие одновременно двумя свойствами — высокой агрессивностью и устойчивостью к антибактериальной терапии.

Ключевые слова: дети, неонатальный сепсис, *Klebsiella pneumoniae*, вирулентность, антибиотикорезистентность.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А., Давидюк Ю.Н., Халиуллина С.В., Любин С.А., Казакова Ф.М., Сатрутдинов М.А., Фаттахов М.Г. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 139–146. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–139–146

Objective. To study the effect of virulence and antibiotic sensitivity of *K. pneumoniae* on the course and outcome of localized and generalized forms of infection in newborns.

The authors studied 25 samples of *K. pneumoniae* isolated from the blood (12 isolates) and feces (13 isolates) of the children with various forms of neonatal infection. Group 1 consisted of 12 children with bacteriologically proven neonatal sepsis, *K. pneumoniae* was isolated of their blood. Group 2 included 13 children with localized bacterial infection in the form of pneumonia, *K. pneumoniae* was isolated from their feces. The PCR method was used to determine the virulence factors of the isolates of *K. pneumoniae*—*rmpA*, aerobactin and colibactin. The sensitivity of *K. pneumoniae* to antibiotics was determined by the Kirby–Bauer method. The double disk method was used to determine the ability of *K. pneumoniae* to produce extended-spectrum β-lactamases (ESBL).

Results. In Group 1 the isolates of *K. pneumoniae* produced ESBL in 8 children out of 12. The bacteria were sensitive to meropenem, amikacin and ciprofloxacin in 4 cases. One child demonstrated resistance to meropenem. The remaining 4 isolates were sensitive

to the third-generation cephalosporins protected by aminopenicillins, amikacin, meropenem and ciprofloxacin. The *rmpA* gene was determined in the *K. pneumoniae* isolates in 6 children. The “string-test” of these colonies of *K. pneumoniae* in all cases gave a positive result. The genes of siderophores, aerobactin and colibactin were found in 3 isolates. Aerobactin and colibactin produced only *rmpA*-bearing strains.

3 isolates (23%) of *K. pneumoniae* produced ESBL in Group 2. In 8 out of 13 cases there was *rmpA*-gene and genes of aerobactin and colibactin in 11 and 7 cases accordingly. The “string-test” was positive in 8 cases, and there were only *rmpA*-positive bacteria. Siderophores were detected both in *rmpA*-positive and *rmpA*-negative isolates. The microbes produced BLBR and were *rmpA*-positive in 2 children. In one case, the isolates had neither the characteristic virulence factors, nor BLBR.

Conclusion. The risk of developing localized and generalized forms of neonatal klebsiella infection is largely determined by microbiological features of the microorganism, its resistance and virulence. We observed clinical variants of the disease caused by *K. pneumoniae*, which simultaneously had two properties: high aggressiveness and resistance to antibiotic therapy.

Key words: children, neonatal sepsis, *Klebsiella pneumoniae*, virulence, antibiotic resistance

For citation: Khaertynov Kh.S., Anohin V.A., Rizvanov A.A., Davidyuk Yu.N., Khaliullina S.V., Lyubin S.A., Kazakova F.M., Satrutdinov M.A., Fattahov M.G. Virulence and Antibiotic Resistance of Isolates of *Klebsiella Pneumoniae* in Newborns With Localized and Generalized Forms of Infection. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2018; 63:(5): 140–146 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-140-146

Нeonатальный сепсис — актуальная инфекционная патология новорожденных, характеризующаяся как тяжестью клинических проявлений, так и высокой летальностью [1, 2]. Как известно, недоношенность и незрелость факторов врожденного и адаптивного иммунитета являются основными причинами сепсиса у новорожденных. Однако существенное влияние на течение и исход заболевания оказывают микробиологические и генетические особенности возбудителя — его вирулентность и антибиотикорезистентность. С антибиотикорезистентностью в первую очередь ассоциируется неэффективность антибактериальной терапии, а отсюда — и риск неблагоприятного исхода [1, 3].

В этом контексте особый интерес представляет группа так называемых супербактерий, включающая ванкомицинрезистентные штаммы *Enterococcus faecium*, метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA), штаммы *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumani*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species*, продуцирующие β-лактамазы расширенного

спектра действия (БЛРС) [3]. Аббревиатура ES-КАРЕ (по первым буквам видов перечисленных выше бактерий), омофоничная английскому Escare, напрямую указывает на проблемы современной антибиотикотерапии.

K. pneumoniae — признанная причина неонатального сепсиса [4, 5]. Частота клебсиеллезного сепсиса в структуре неонатального сепсиса в развитых странах колеблется от 4 до 9%, а в развивающихся равна уже 16–28% [6]. При этом наличие у клебсиелл БЛРС — один из важных (и очень часто необходимых) компонентов «инфекционного госпитализма» [7–9].

Другой значимый фактор, влияющий на течение и исход сепсиса, — вирулентность *K. pneumoniae*. К их числу относят адгезины (фимбрии 1-го и 3-го типов), капсульный антиген, липополисахарид, сидерофоры [10, 11]. В 80–90-е годы прошлого века на Тайване были идентифицированы так называемые гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae* (hv-KP), которые вызывали тяжелые инвазивные формы инфекции в виде абсцессов печени, менингита, эндофтальмита у ранее здоровых взрослых пациентов [12–14]. Высокую вирулентность этих штаммов связывают с выработкой регулятора мукоидного фенотипа (*gmpA*) [15]. В настоящее время случаи клебсиеллезной инфекции, вызванной hv-KP, регистрируют по всему миру [16, 17]. При этом, как показывает практика, наибольшую опасность представляют случаи, связанные с гипервирулентными штаммами, способными одновременно продуцировать и БЛРС [18, 19]. Именно такое сочетание гипервирулентности с множественной лекарственной устойчивостью штаммов *K. pneumoniae* представляет колоссальную опасность для пациентов.

Цель исследования: изучение влияния вирулентности и чувствительности к антибиотикам *K. pneumoniae* на течение и исход локализованных и генерализованных форм инфекции у новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено в период с 2015 по 2018 г. Изучались 25 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из крови (12 изолятов) и кала (13 изолятов) детей с различными формами неонатальной инфекции. Все

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций КГМУ, ORCID: 0000-0002-9013-4402

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций КГМУ, ORCID: 0000-0003-1050-9081

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций КГМУ

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Ризванов Альберт Анатольевич — д.б.н., проф. кафедры генетики Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) Федерального университета, ORCID: 0000-0002-9427-5739

Давидюк Юрий Николаевич — ст. научн. сотр. Open Lab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) Федерального университета, ORCID: 0000-0003-1537-3099

420021 Казань, ул. Парижской коммуны, д. 9

Любин Сергей Анатольевич — зав. отделением реанимации новорожденных городской детской больницы № 1, ORCID: 0000-0002-1322-2601

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Казакова Фатима Мусаевна — зав. отделением патологии новорожденных Детской республиканской клинической больницы

Сатрутдинов Марат Альбертович — зав. отделением реанимации новорожденных Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Фаттахов Марат Гильмыханович — зав. отделением реанимации новорожденных Перинатального Центра Республиканской клинической больницы

420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 12 детей с бактериологически доказанным неонатальным сепсисом, из крови которых была выделена *K. pneumoniae*. Критерии диагностики сепсиса включали наличие одного или нескольких очагов инфекции, развитие синдрома системного воспалительного ответа с высоким уровнем (выше 1,5 мг/дл) С-реактивного белка. У 4 детей диагностирован ранний неонатальный сепсис, у 8 — поздний. Всем детям проводилось комплексное лечение, включавшее антибиотики, инфузионную терапию, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) различной продолжительности и внутривенное введение иммуноглобулинов. Эмпирическая антибиотикотерапия в подобных случаях осуществлялась амоксициклавом, а после выделения из крови *K. pneumoniae* корректировалась по результатам антибиотикочувствительности. Во вторую группу вошли 13 детей с локализованной бактериальной инфекцией, протекавшей в форме пневмонии, у которых *K. pneumoniae* была выделена из кала. У 5 детей пневмония развилась на фоне аспирационного синдрома. У 2 детей *K. pneumoniae* была выделена из ротоглотки.

Определение С-реактивного белка. Количественное определение СРБ в крови проводилось иммунотурбидиметрическим методом [20] на анализаторе «CobasIntegra 800» с использованием набора реагентов компании «Roche» (Швейцария) согласно инструкции производителя.

Выделение изолятов *K. pneumoniae*: 1 мл крови больных забирали стерильным шприцем, смешивали с 20 мл бульона из мозгасердца (CondaPronadisa, Испания) и инкубировали при 37°C в течение 7 дней, затем проводили посев на поверхность кровяного агара, агара MacConkey (Oxoid, Великобритания) и инкубировали при 37°C в течение 24 часов [21]. Для выделения *K. pneumoniae* из ликвора был использован шоколадный агар (Oxoid, Великобритания). Изоляты бактерий были идентифицированы морфологически и на основании биохимических тестов (окраска по Граму, тесты на подвижность, продукцию индола и уреазный тест).

Тест на гипервирулентность. Колонии *K. pneumoniae*, выделенные при культивировании на кровяном агаре и агаре MacConkey (Oxoid, Великобритания), были тестированы на способность формировать мукоидную нить. Стандартной микробиологической петлей касались поверхности колоний *K. pneumoniae*, затем петлю медленно поднимали. Формирование мукоидной нити более 5 мм в длину указывало на гипервирулентный фенотип микроорганизма.

Определение факторов вирулентности *K. pneumoniae*. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проведено определение генов *rtxA*, аэробактина и колибактина.

Определение чувствительности *K. pneumoniae* к антибиотикам. Тестирование на чувствительность

K. pneumoniae к антибиотикам осуществлялось методом Kirby–Baue, согласно протоколу клинических лабораторных стандартов (CLSI) [22]. Для определения способности *K. pneumoniae* продуцировать БЛРС использован метод двойных дисков согласно протоколу CLSI [22].

Выделение ДНК. Несколько колоний *K. pneumoniae*, взятых с поверхности агара MacConkey, смешивали с 50 мкл дистиллированной воды. ДНК бактерий выделяли, используя набор реактивов («Litech», Россия), согласно инструкции производителя.

ПЦР-детекция генов факторов вирулентности. Образцы ДНК проанализированы методом ПЦР. Праймеры сиквенсов, использованные для амплификации фрагментов генов, представлены в табл. 1.

Комитет по этике Казанского государственного медицинского университета одобрил это исследование, от родителей детей было получено письменное информированное согласие в соответствии с принципами, утвержденными настоящим протоколом (Федеральный закон N323-ФЗ от 21.11.2011 г. «О защите здоровья граждан в Российской Федерации»).

Результаты

Установлено, что неонатальный сепсис в 6 из 12 случаев развился у недоношенных детей, трое из которых родились с очень низкой массой тела. При этом 7 из 12 детей родились путем кесарева сечения. В 4 случаях выявлены материнские факторы риска инфицирования новорожденных: у 3 женщин во время беременности диагностирован кольпит, у одной — хронический пиелонефрит. Очаги инфекции были установлены у 8 детей. У 3 пациентов сепсис протекал в форме гнойного менингита, у 3 — в виде некротического энтероколита, у 2 — в виде пневмонии и энтероколита. В 4 случаях имела место септицемия. У 3 детей (двое с гнойным менингитом, один — с некротическим энтероколитом, осложнившимся разлитым перитонитом) наступил летальный исход. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

У 8 из 12 детей изоляты *K. pneumoniae* продуцировали БЛРС. Бактерии были резистентны ко всем аминопеницилинам (защищенным и незащищенным), цефалоспорином 3-го поколения, гентамицину, в 4 случаях — к ципрофлоксацину. Эти же микробы были чувствительны к меропенему и амикацину (табл. 3). У одного ребенка отмечалась устойчивость бактерий и к меропенему. Остальные 4 изолята были устойчивы только к незащищенным аминопеницилинам, но чувствительны к цефалоспорином 3-го поколения, защищенным аминопеницилинам, амикацину, меропенему и ципрофлоксацину.

При изучении вирулентности микроорганизма ген *rtxA* был выявлен у *K. pneumoniae* в 6 из 12 случаев неонатального сепсиса. В 3 случаях этот ген обнаружен у микробов, выделенных от детей с гнойным

Таблица 1. Праймеры, использованные для ПЦР
Table 1. Primers used for PCR

Ген	Праймеры сиквенсов (5' → 3')	Размер ПЦР-продукта, п.н.	Ссылки на литературу
<i>rmpA</i>	Forward (ACGACTTTCAAGAGAAATGA) Reverse (CATAGATGTCATAATCACAC)	418	[23]
<i>rmpA</i>	Forward (CATAAGAGTATTGGTTGACAG) Reverse (CTTGCAATGAGCCATCTTTCA)	462	[24]
<i>iroD</i>	Forward (GCATAGGCGGATACGAACAT) Reverse (CACAGGGCAATTGCTTACCT)	531	[23]
<i>iroN</i>	Forward (CTGTCCGTCATCGGTTTTATT) Reverse (TGCGGTGTCGATTATTACCA)	556	[25]
<i>clbA</i>	Forward (ATGAGGATTGATATTAATTGGAC) Reverse (ATTCTGCCCATTTGACGAATG)	579	[26]
<i>clbB</i>	Forward (GATTTGGATACTGGCGATAACCG) Reverse (CCATTTCCCGTTTGAGCACAC)	732	[26]

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов (Me; межквартильный размах)
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients (Me; interquartile range)

Параметры	Группа новорожденных		p
	сепсис, n=12	пневмония, n=13	
Гестационный возраст, нед	36,5 [31,5–39]	35 [32–39]	0,9
Масса при рождении, г	2600 [1575–3285]	2500 [1900–2890]	0,9
Пол (мальчики), абс (%)	7 (58)	8 (62)	
Родоразрешение: кесарево сечение, абс (%)	7 (58)	7 (54)	
Оценка по шкале Апгар, баллы	7 [5,5–7,5]	7 [7–8]	0,15
Клиническая форма, абс (%):			
менингит	3 (35)		
пневмония	0	13 (100)	
пневмония и энтероколит	2 (17)		
некротический энтероколит	3 (25)		
септицемия	4 (33)		
С-реактивный белок, мг/дл	3,6 [0,9–9,8]	0,2 [0,1–0,4]	0,002
Лейкоциты в крови ·10 ⁹ /л	17,7 [4,7–21,6]	11,7 [8,3–13,2]	0,3
Тромбоциты в крови ·10 ⁹ /л	38,5 [14,5–48,5]	212 [204–291]	0,0002
Умерли, абс (%)	3 (25)	0	

менингитом, в 2 случаях — при септицемии и в одном — от пациента с некротическим энтероколитом. Исследование колоний *K. pneumoniae*, обнаруживших наличие гена *rmpA*, дало положительный результат на «стринг-тест».

У 3 изолятов выявлены гены сидерофоров аэробактерии и колибактерии (табл. 4). Аэробактерии и колибактерии продуцировали только штаммы, несущие ген *rmpA*. Три *rmpA*-положительных изолята *K. pneumoniae* не продуцировали ни аэробактерии, ни колибактерии. У 2 из 3 погибших детей изоляты бактерий содержали гены *rmpA*, аэробактерии и колибактерии. Это были доношенные дети с поздним началом неонатального

сепсиса, протекавшего в форме гнойного менингита, осложнившегося отеком-набуханием головного мозга. Следует отметить, что эти же микробы продуцировали БЛРС. Третий случай летального исхода был связан с низковирулентным штаммом *K. pneumoniae* (*rmpA*-отрицательным), но продуцирующим БЛРС. Это был недоношенный ребенок, родившийся с очень низкой массой тела, у которого в последующем развился некротический энтероколит, осложнившийся разлитым перитонитом.

В группе новорожденных с пневмонией (вторая группа) недоношенными родились 7 из 13 детей, из них двое — с очень низкой массой тела, 7 родились

Таблица 3. Результаты антибиотикочувствительности изолятов *K.pneumoniae* у новорожденных с сепсисом и локализованной бактериальной инфекцией, абс (%)Table 3. Antibiotic susceptibility of *K.pneumoniae* isolates in neonates with sepsis and with localized bacterial infection, abs (%)

Антибиотик (содержание в диске, мкг)	Группа новорожденных			
	сепсис, n=12		пневмония, n=13	
	чувствителен	устойчив	чувствителен	устойчив
Ампициллин (25)	0	12(100)	0	13 (100)
Ампициллин/клавуланат (30)	5 (42)	7 (58)	10 (77)	3 (23)
Цефтазидим (30)	5 (42)	7 (58)	10 (77)	3 (23)
Цефотаксим (30)	5 (42)	7 (58)	10 (77)	3 (23)
Цефтриаксон (30)	5 (42)	7 (58)	10 (77)	3 (23)
Цефепим (30)	5 (42)	7 (58)	10 (77)	3 (23)
Ципрофлоксацин (5)	8 (67)	4 (33)	10 (77)	3 (23)
Меропенем (10)	11 (92)	1 (8)	10 (77)	0
Амикацин (30)	12 (100)	0	10 (77)	0

путем кесарева сечения. Во всех случаях заболевание завершилось выздоровлением. В 6 случаях выявлены материнские факторы риска инфицирования новорожденных: у 2 матерей отмечался длительный безводный период (более 18 ч), в 2 случаях околоплодные воды были меконияльными, еще у 2 женщин во время беременности был диагностирован кольпит.

В этой группе детей БЛРС продуцировали 3 из 13 изолятов. Ген *rtmA* обнаружен в 8 случаях, гены аэробактерии и колибактерии – у 11 и 7 изолятов соответственно. «Стринг-тест» был положительным в 8 случаях. Это были только *rtmA*-позитивные бактерии. Сидерофоры выявлялись как у *rtmA*-позитивных, так и у *rtmA*-негативных изолятов (см. табл. 4). У 2 детей микробы продуцировали БЛРС и были *rtmA*-позитивными. В одном случае изоляты не имели ни характерных факторов вирулентности, ни БЛРС.

Сравнительная оценка частоты выделения бета-лактамаз расширенного спектра действия и фактора вирулентности – гена *rtmA* показало, что риск неонатального сепсиса ассоциирован в первую очередь с продукцией БЛРС (OR=6,8; ДИ 3,6–12,7; $p<0,001$), а не с наличием у микроба гена *rtmA* (OR=0,6; ДИ 0,3–1,1; $p=0,1$).

Обсуждение

Антибиотикорезистентность бактерий – одна из основных причин неэффективности терапии при нозокомиальных инфекциях и сепсисе. Всемирная организация здравоохранения в 2017 г. обозначила *K. pneumoniae*, продуцирующие БЛРС, как одну из наиболее опасных супербактерий, включив ее вместе с *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* по степени опасности в группу бактерий наивысшего приоритета [27]. Новорожденные дети для таких бактерий – наиболее уязвимые пациенты. Как известно, риск тяжелой неонатальной инфекции (сепсиса, пневмонии) ассоциируется с низким гестационным возрастом, малой массой

тела при рождении, а также длительным нахождением в отделениях интенсивной терапии [28, 29]. В нашем исследовании в группе детей с неонатальным сепсисом недоношенные составили 45%, в группе детей с пневмонией – 54%. Изоляты *K. pneumoniae* продуценты БЛРС у детей с сепсисом, выявлены в 67% случаев, в группе детей с пневмонией – в 23%.

Оценка антибиотикочувствительности показала, что БЛРС-продуцирующие изоляты *K. pneumoniae* в обеих группах были чувствительны к меропенему и амикацину. Только у одного ребенка микробы, выделенные из крови, были устойчивы к меропенему, что, вероятно, было связано с продукцией ими карбапенемаз. Очевидно, что в случаях развития доказанного или предполагаемого неонатального сепсиса, обусловленного БЛРС-продуцирующими штаммами бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, меропенем и амикацин должны рассматриваться в качестве средств приоритетной антибактериальной терапии. Раннее введение антибиотиков, как известно, является одним из важных условий эффективной терапии сепсиса, поскольку задержка с ее началом может существенно повлиять на исход заболевания [30]. Однако клинические и лабораторные признаки неонатального сепсиса, в том числе клебсиеллезного, часто неспецифичны, а потому ранняя диагностика нередко бывает затруднительной. Из лабораторных признаков неонатального сепсиса, ассоциируемых с грамотрицательными бактериями, ряд исследователей указывает на частое развитие тромбоцитопении [31]. В нашем исследовании тромбоцитопения наблюдалась у 11 из 12 детей с сепсисом, тогда как в группе детей с пневмонией количество тромбоцитов оставалось в пределах нормальных значений на протяжении всего периода заболевания.

* Здесь и далее % вычислен условно, т.к. количество детей меньше 100.

Таблица 4. Факторы вирулентности изолятов *K.pneumoniae* у новорожденных с сепсисом и локализованной бактериальной инфекциейTable 4. Virulence factors of *K.pneumoniae* isolates in neonates with sepsis and with localized bacterial infection

Очаг инфекции	Исход заболевания	БЛРС	<i>rmpA</i>	Аэробактин		Колибактин	
				<i>iro D</i>	<i>iro N</i>	<i>clb A</i>	<i>clb B</i>
Дети с неонатальным сепсисом (<i>n</i> =12)							
Менингит	Выздоровление	—	+	—	—	—	—
Менингит	Летальный	+	+	+	+	+	+
Менингит	Летальный	+	+	+	+	+	—
Энтероколит	Выздоровление	—	+	—	—	—	—
Энтероколит	Выздоровление	+	—	—	—	—	—
Энтероколит + Пневмония	Выздоровление	+	—	—	—	—	—
Энтероколит + Пневмония	Выздоровление	+	—	—	—	—	—
Септицемия	Выздоровление	—	—	—	—	—	—
Септицемия	Выздоровление	—	—	—	—	—	—
Септицемия	Выздоровление	+	+	+	+	—	+
Энтероколит	Летальный	+	—	—	—	—	—
Септицемия	Выздоровление	+	+	—	—	—	—
Новорожденные с пневмонией (<i>n</i> =13)							
Пневмония	Выздоровление	—	—	—	—	—	—
Пневмония	Выздоровление	+	+	+	+	—	—
Пневмония	Выздоровление	—	+	+	+	+	+
Пневмония	Выздоровление	—	—	+	+	—	—
Пневмония	Выздоровление	—	—	+	+	—	+
Пневмония	Выздоровление	—	+	+	+	—	+
Пневмония	Выздоровление	—	—	+	+	—	—
Пневмония	Выздоровление	—	+	+	+	—	+
Пневмония	Выздоровление	—	+	+	+	—	+
Пневмония	Выздоровление	+	—	—	—	—	—
Пневмония	Выздоровление	+	+	+	+	—	+
Пневмония	Выздоровление	—	+	+	+	—	+
Пневмония	Выздоровление	—	+	+	+	—	—

Несмотря на известную роль БЛРС в развитии неонатального сепсиса, очевидно, что меньшая (а возможно, даже и решающая) принадлежит факторам вирулентности *K. pneumoniae* — капсульному полисахариду, липополисахариду, адгезинам и сидерофорам [10, 11]. Обнаружение у *K. pneumoniae* гена *rmpA* указывает на гипервирулентный генотип бактерий [15]. Штаммы hv-KP, в отличие от «классических» низковирулентных штаммов (с-KP), характеризуются большей резистентностью к действию комплемента и фагоцитозу [11, 32]. Механизмы, обеспечивающие устойчивость hv-KP к фагоцитозу, включают низкую опсонизацию бактерий, связанную с наличием у них толстой капсулы, блокирование толл-подобных рецепторов (TLR), тормозящих синтез интерлейкина-8 — основного хемоаттрактанта нейтрофилов [11].

Среди факторов, обеспечивающих рост и выживание клебсиелл в организме инфицированного хозяина, важными являются сидерофоры аэробактин, энтеробактин, иерсиниабактин и колибактин [11, 15]. Как известно, железо необходимо для роста и размножения бактерий. Доступ к железу служит ключевым фактором, обеспечивающим *K. pneumoniae* способность вызывать инвазивные формы заболевания в организме как иммунокомпрометированных, так и иммунокомпетентных людей [33]. Hv-KP продуцируют молекулы сидерофор в значительно большем количестве и в более активной форме, чем с-KP [33]. В нашем исследовании *rmpA* был выявлен в изолятах от детей с неонатальным сепсисом и пневмонией в 50% (6 детей) и 61% (8 детей) случаев соответственно. И хотя риск развития сепсиса ассоциировался не столько с экспрессией изолятами гена *rmpA*, сколько с продук-

цией БЛРС (OR=6,8; ДИ 3,6–12,7; $p<0,001$), следует все же признать, что неблагоприятный исход от неонатального сепсиса имел место у детей с гипервирулентными штаммами *K. pneumoniae*, являвшимися также продуцентами БЛРС. По данным литературы, летальность среди пациентов, инфицированных hv-KP, колеблется от 3 до 42% [16, 34], достигая максимума (55%) при развитии бактериемии [35]. Очевидно, что риск неблагоприятного исхода возрастает при наличии у hv-KP множественной резистентности к антибиотикам, что позволяет рассматривать их как чрезвычайно опасные супербактерии.

Заключение

Риск развития локализованных и генерализованных форм неонатальной инфекции в значительной

мере определяется как неонатальными факторами, так и биологическими особенностями микроорганизма, его резистентностью и вирулентностью. Традиционно внебольничные штаммы высоковирулентны, «проигрывая» госпитальным в резистентности к антибиотикам. Мы же наблюдали клинические варианты заболевания, вызванные микробами, обладающими одновременно двумя свойствами — высокой агрессивностью и устойчивостью к антибактериальной терапии. Тяжелые формы и неблагоприятный исход — классические атрибуты болезней, вызванных этими, так называемыми гипервирулентными штаммами *K. pneumoniae*. Очевидно, что подобного рода клинические ситуации будут складываться в будущем, что необходимо учитывать в работе практическим врачам.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Verma P., Berwal P.K., Nagaraj N., Swami S., Jivaji P., Narayan S. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum. Recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. Int J Contemp Pediatr 2015; 2: 176–180. DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20150523
2. Camacho-Gonzales A., Spearman P.W., Stoll B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North A 2013; 60: 367–389. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
3. Borghesi A., Stronati M. Superbugs and antibiotics in the newborn. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2015; 4(2): e040253. DOI: 10.7363/040253
4. Stoll B.J., Hansen N.I., Fanaroff A.A., Wright L.L., Carlo W.A., Ehrenkranz R.A. et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002; 110: 285–291.
5. Dong Y., Speer C.P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100(3): F257–263. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306213
6. Zea-Vera A., Ochoa T.J. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. J Trop Pediatr 2015; 61: 1–13. DOI: 10.1093/tropej/fmu079
7. Podschun R., Ullmann U. *Klebsiella* spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. Clin Microbiol Rev 1998; 4: 11: 589–603.
8. Haller S., Eller C., Hermes J., Kaase M., Steglich M., Radonic A. et al. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. BMJ 2015; 5: e007397. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007397
9. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Семенова Д.Р., Любин С.А., Агапова И.В. и др. Клебсиеллезный неонатальный сепсис. Медицинский вестник Северного Кавказа 2016; 11(1): 82–86. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11004 [Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Nikolaeva I.V., Semenova D.R., Lyubin S.A., Agapova I.V. et al. Neonatal sepsis caused by *Klebsiella*. Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2016; 11:82–86. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11004 (in Russ)]
10. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. F1000Prime Reports 2014; 6: 64. DOI: 10.12703/P6-64
11. Li B., Zhao Y., Liu C., Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiol 2014; 9: 9: 1071–1081. DOI: 10.2217/fmb.14.48
12. Liu Y.C., Cheng D.L., Lin C.L. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. Arch Intern Med 1986; 146: 1913–1916.
13. Cheng D.L., Liu Y.C., Yen M.Y., Liu C.Y., Wang R.S. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in diabetic patients. Arch Intern Med 1991; 151: 1557–1559.
14. Wang J.H., Liu Y.C., Lee S.S., Yen M.Y., Chen Y.S., Wang J.H. et al. Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. Clin Infect Dis 1998; 26: 1434–1438.
15. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. Virulence 2013; 4: 2: 107–118. DOI: 10.4161/viru.22718
16. Decré D., Verdet C., Emirian A., Le Gourrierec T., Petit J.C., Offenstadt G. et al. Emerging severe and fatal infections due to *Klebsiella pneumoniae* in two university hospitals in France. J Clin Microbiol 2011; 49: 3012–3014. DOI: 10.1128/JCM.00676-11
17. Bialek-Davenet S., Criscuolo A., Ailloud F., Passet V., Jones L., Delannoy-Vieillard A.S. et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. Emerg Infect Dis 2014; 20: 1812–1820. DOI: 10.3201/eid2011.14020622
18. Surgers L., Boyd A., Girard P.M., Arlet G., Decré D. ESBL-Producing Strain of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* K2, France. Emerging Infectious Diseases 2016; 22(9): 1687–1688. DOI: 10.3201/eid2209.160681
19. Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Davidyuk Y.N., Nicolaeva I.V., Khalioullina S.V., Semyanova D.R., Alatyrev E.Yu., Skvortsova N.N., Abrahamyan L.G. Case of meningitis in a neonate caused by an extended-spectrum-beta-lactamase-producing strain of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Frontiers in Microbiology 2017; 8: 1576. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01576
20. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А., Антонов В.Г., Асеев М.В., Бадиков В.Д. и др. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. 3-е издание. Под редакцией А.И.Карпищенко. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 792. [Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A., Antonov V.G., Aseev M.A., Badikov V.D. et al. Medical laboratory technologies. A.I. Karpishchenko (ed). Moscow: GEHOTAR-Media 2013; 792. (in Russ)]
21. Collee J.G., Mackie T.J., McCartney J.E. Practical medical microbiology, 14th edn. New York, Churchill Livingstone, 1996; 978.

22. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial Susceptibility testing. 22ed. Informational Supplement. PA, USA, 2014; 32.
23. Luo Y., Wang Y., Ye L., Yang J. Molecular epidemiology and virulence factors of pyogenic liver abscess causing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:818–824. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12664>
24. Compain F., Babosan A., Brisse S., Genel N., Audo J., Ailloud F. et al. Multiplex PCR for detection of seven virulence factors and K1/K2 capsular serotypes of *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 4377–4380. DOI:10.1128/JCM.02316-14
25. Yu W.L., Ko W.C., Cheng K.C., Lee C.C., Lai C.C., Chuang Y.C. Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes. *Diagn Microbiol Inf Dis* 2008; 62: 1–6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.007
26. Lai Y.C., Lin A.C., Chiang M.K., Dai Y.H., Hsu C.C., Lu M.C. et al. Genotoxic *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *PLOS ONE*. 2014; 9(5): e96292. DOI: 10.1371/journal.pone.0096292
27. Branswell H. WHO releases list of world's dangerous superbugs. *Stat* 2017; February: 27.
28. Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., Filaninno A., De Giorgi E. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 265–273. DOI: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007
29. Samuelsson A., Isaksson B., Hanberger H., Olhager E. Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of *Serratia marcescens*, 2006–2011. *J Hosp Infect* 2014; 86: 57–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2013.09.017>
30. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
31. Arif S.H., Ahmad I., Ali S.M., Khan H.M. Thrombocytopenia and Bacterial Sepsis in Neonates. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012; 28(3): 147–151. DOI: 10.1007/s12288-011-0118-7
32. Doorduyn D.J., Rooijackers S.H.M., van Schaik W., Bar-doel B.W. Complement resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae*. *Immunobiol* 2016; 221: 1102–1109. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.06.014
33. Holden V.I., Breen P., Houle S., Dozois Ch.M., Bachman M.A. *Klebsiella pneumoniae* Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1 Stabilization during Pneumonia. *mBio* 2016; 7(5): e01397–16. DOI: 10.1128/mBio.01397-16
34. Fang C.T., Chen Y.C., Chang S.C., Sau W.Y., Luh K.T. *Klebsiella pneumoniae* meningitis: timing of antimicrobial therapy and prognosis. *QJM* 2000; 93: 45–53.
35. Lin Y.T., Jeng Y.Y., Chen T.L., Fung C.P. Bacteremic community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological characteristics in Taiwan, 2001–2008. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 307. DOI: 10.1186/1471-2334-10-307

Поступила 27.07.18

Received on 2018.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Эффективность противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями

Т.Г. Маланичева¹, Е.В. Агафонова^{1,2}, С.С. Можгина³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

²ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, г. Казань, Россия;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», г. Казань, Россия

Efficiency of Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Therapy of Community-Acquired Pneumonia in Children with Recurrent Respiratory Diseases

T.G. Malanicheva¹, E.V. Agafonova^{1,2}, S.S. Mozhgina³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Цель работы — совершенствование методов лечения внебольничной пневмонии у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями с учетом состояния мукозального иммунитета. Обследованы 65 детей в возрасте 3–7 лет с внебольничной пневмонией и рекуррентными респираторными инфекциями. Основная группа — 25 детей, получавших в составе комплексной терапии противовоспалительный препарат Фенспирид (4 мг/кг в течение 7 дней) и иммуномодулятор Азоксимера бромид (сублингвально в таблетках по 6 мг 2 раза в день 10 дней). Группа сравнения — 20 детей, получавших в составе комплексной терапии только Фенспирид (4 мг/кг 7 дней). Контрольная группа — 20 детей, получавших только традиционную терапию. В индуцированной мокроте пациентов определяли уровень провоспалительных (IL-8, IL-1, фактор некроза опухоли- α) и регуляторных цитокинов (IL-10 и интерферон- γ) методом иммуноферментного анализа. Выявлено, что под влиянием терапии в основной группе детей нивелирован дисбаланс не только провоспалительных, но и регуляторных цитокинов на фоне положительной клинической эффективности, а именно: снижения длительности лихорадочного периода, более быстрого купирования респираторного синдрома и локальных легочных изменений, а также снижения частоты рецидивирующих респираторных заболеваний в 2 раза в течение года.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, рекуррентные респираторные заболевания, цитокины, мукозальный иммунитет, лечение.

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Эффективность противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 147–151. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-147-151

Objective: to improve the methods of treatment of community-acquired pneumonia in children with recurrent respiratory diseases, taking into account the state of mucosal immunity. The authors examined 65 children from 3 to 7 years with community-acquired pneumonia and recurrent respiratory diseases. The main group consisted of 25 children receiving Fenspiride (4 mg / kg for 7 days) and immunomodulator Azoximer bromide (sublingually, 6 mg tablets twice a day for 10 days) in the complex anti-inflammatory therapy. The comparison group included 20 children receiving only Fenspiride (4 mg / kg for 7 days) as part of complex therapy. Control group included 20 children receiving only traditional therapy. We determined the levels of pro-inflammatory (IL-8, IL-1, α -factor tumor necrosis) and regulatory cytokines (IL-10 and γ -interferon) in induced expectoration by an immune enzyme analysis. We found that due to the therapy the imbalance of both pro-inflammatory and regulatory cytokines was leveled in the main group against a background of positive clinical efficacy that is manifested by reduction of the febrile period, faster relief of respiratory syndrome and local pulmonary changes, and 2 times reduction in the frequency of recurrent respiratory diseases.

Key words: children, community-acquired pneumonia, recurrent respiratory diseases, cytokines, mucosal immunity, treatment.

For citation: Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. Efficiency of Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Therapy of Community-Acquired Pneumonia in Children with Recurrent Respiratory Diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 147–151 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-147-151

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Маланичева Татьяна Геннадьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета

Агафонова Елена Валентиновна — к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета, зав. клинико-диагностической лабораторией Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Можгина Светлана Станиславовна — зам. главного врача по медицинской части Детской республиканской клинической больницы

420110 Казань, ул. Сафиуллина, д. 14

Болезни органов дыхания и внебольничные пневмонии продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности детей, что определяется как высокой частотой поражений респираторного тракта в периодах детства, так и серьезностью прогноза при данной патологии. Особое влияние на течение и исходы внебольничных пневмоний имеет преморбидный фон ребенка и, в частности, заболеваемость рекуррентными респираторными заболеваниями [1–5]. Изучение заболеваемости внебольничной пневмонией в различные возрастные периоды, проведенное в 2016 г. в г. Казани,

продемонстрировало, что наиболее высокие показатели регистрируются у детей в возрасте от 3 до 7 лет — 5,69 на 1000 детей [6]. Установлено что ведущим фактором риска в данной группе является повышенная заболеваемость ОРВИ (8 раз и более год), которая отмечалась у 65,4% детей. Повышенная заболеваемость внебольничной пневмонией в группе детей с рекуррентными респираторными заболеваниями обусловлена не только особенностями созревания и становления иммунной системы ребенка, но и угнетением местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей [7–9]. Проведенные ранее исследования у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний, выявили выраженные нарушения в системе мукозального иммунитета: резкий дисбаланс параметров цитокинового профиля индуцированной мокроты, проявляющийся повышением уровня фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (IL-1) и IL-10, снижением содержания IL-8, интерферона- γ (IFN- γ); выраженные деструктивные изменения в системе популяций эвакуируемых в очаг воспаления клеточных элементов — нейтрофилов, макрофагов, а также популяции резидентных эпителиальных клеток [10]. Включение в комплексную традиционную терапию внебольничной пневмонии у детей с рекуррентными респираторными инфекциями противовоспалительного препарата Фенспирид приводило к более оптимальной коррекции дисбаланса провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-1 и IL-8) и повышению популяции нейтрофилов без признаков деструкции по сравнению с традиционной терапией. Однако не доказано влияние данного препарата на содержание регуляторных цитокинов (IFN- γ и IL-10) [11], что требует совершенствования терапии.

Целью работы явилось изучение эффективности противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у детей, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний, с учетом состояния мукозального иммунитета.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения Детской республиканской клинической больницы г. Казани. Под наблюдением находились 65 детей в возрасте от 3 до 7 лет с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных инфекций (частоты заболеваемости ОРВИ в среднем по группе составила 9,8 в течение года, индекс резистентности -0,5 и выше). Для изучения эффективности терапии были сформированы две группы пациентов. В основную группу вошли 25 детей со среднетяжелым течением заболевания, получавшие в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии противовоспалительный препарат Фенспирид и иммуномодулятор Азоксимера бромид. Фенспирид назначался в форме сиропа в течение

7 дней в суточной дозе 4 мг на 1 кг массы тела. Азоксимера бромид применяли в течение 10 дней сублингвально в таблетках 2 раза в день, по 6 мг (1/2 таблетки). Группу сравнения составили 20 детей со среднетяжелым течением заболевания, получавшие в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии противовоспалительный препарат Фенспирид в форме сиропа в течение 7 дней в суточной дозе 4 мг на 1 кг массы тела. Контрольную группу составили 20 детей со среднетяжелым течением заболевания, получавшие только традиционную терапию (антибиотики, муколитики, по показаниям — антипиретики), которая в сравниваемых группах не различалась.

Пациентам проводилось углубленное клиническое обследование с использованием общепринятых лабораторно-инструментальных методов исследования (общий анализ крови, биохимические исследования, рентгенограмма органов грудной клетки, пульсоксиметрия, посев мокроты на микрофлору). Оценка состояния мукозального иммунитета в индуцированной мокроте путем изучения параметров цитокинового статуса осуществлялась до и после терапии. Уровень провоспалительных (IL-8, IL-1, ФНО- α) и регуляторных (IL-10 и IFN- γ) цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью реагентов ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (г. Новосибирск). Клиническую оценку эффективности терапии проводили с учетом степени выраженности основных симптомов: интоксикации, длительности лихорадочного периода, сроков купирования кашля и хрипов в легких. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ данных показал, что на фоне терапии внебольничной пневмонии у детей, часто болеющих ОРЗ, как в основной, так и в группе сравнения в сопоставлении с контрольной группой (табл. 1) отмечалось снижение длительности лихорадочного периода соответственно в 1,6 и 1,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$) и сроков купирования симптомов интоксикации (слабость, вялость, снижение аппетита) — в 1,4 и 1,2 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Также отмечено более быстрое исчезновение симптомов — кашля — в 1,4 и 1,4 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$), хрипов в легких — в 1,4 и 1,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

После проведенной терапии с включением препарата Фенспирид и иммуномодулятора Азоксимера бромид у детей основной группы по сравнению с детьми, получавшими только Фенспирид, выявлено достоверное снижение длительности лихорадочного периода — с $6,4 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,3$ дня (в 1,2 раза, $p < 0,05$), более быстрое купирование симптомов интоксикации — с $7,5 \pm 0,3$ до $6,1 \pm 0,2$ дня (в 1,2 раза, $p < 0,05$). По срокам исчезновения симптомов кашля и хрипов в легких между основной группой и группой сравнения статистически значимых различий не установлено. Таким образом, комплексная

терапия с оптимальной комбинацией противовоспалительного препарата (Фенспирид) и иммуномодулятора (Азоксимера бромид) повышает клиническую эффективность лечения, что определяется суммарной противовоспалительной активностью, а также не только иммуномодулирующим, но и детоксицирующим и антиоксидантным эффектами препаратов.

Изучение содержания ключевых провоспалительных цитокинов ФНО- α и IL-1 показало (табл. 2), что их уровень достоверно снижался на фоне терапии у детей как основной группы, так и группы сравнения ($p<0,05$; $p<0,05$ соответственно), что связано с уменьшением активности локального воспалительного очага в легочной ткани. Как в основной группе, так и в группе сравнения отмечалась более выраженная модуляция содержания ФНО- α по сравнению с группой контроля, уровень ФНО- α снижался соответственно в 2,2 и 2,1 раза ($p<0,05$, $p<0,05$ соответственно). Уровень провоспалительного цитокина IL-1 снижался соответственно в 1,5 и 1,4 раза ($p<0,05$, $p<0,05$). Таким образом, на фоне комплексной терапии с включением противовоспалительного препарата (Фенспирид) и иммуномодулятора (Азоксимера бромид) по сравнению с группой пациентов, получавших терапию с включением только провоспалительного препарата, выявлена тенденция к более выраженному снижению уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α и IL-1, однако статистически значимых различий между группами не отмечено.

Предыдущие наши исследования выявили повышение содержания IL-8 у детей с внебольничной пневмонией, не относящихся к группе часто болеющих, и снижение его уровня при внебольничной пневмонии, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний. Это определяется длительной пер-

систенцией инфекционных патогенов, приводящей к истощению продукции хемотаксических цитокинов и ограничению выхода функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет с формированием вторичных фагоцитарных дисфункций в системе мукозального иммунитета [12].

После проведенной терапии в основной группе и группе сравнения в сопоставлении с контрольной группой отмечено повышение уровня IL-8 соответственно в 1,9 и 1,6 раза ($p<0,05$, $p<0,05$ соответственно). В контрольной группе содержание IL-8 после терапии достоверно не отличалось от исходного уровня. После проведенного лечения внебольничной пневмонии у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями с включением в состав комплексной терапии препарата Фенспирид и иммуномодулятора Азоксимера бромид, по сравнению с детьми, получавшими только Фенспирид, выявлен более высокий уровень IL-8 ($p<0,05$). Увеличение продукции этого цитокина является важным фактором, определяющим нарастание эвакуации функционально полноценных нейтрофилов в мокроту и устранение вторичных фагоцитарных дисфункций мукозального иммунитета респираторного тракта.

На фоне комплексного лечения в основной группе детей отмечена положительная динамика со стороны регуляторных цитокинов (табл. 3). Так, содержание IFN- γ в основной группе возросло в 3,2 раза ($p<0,05$), в группе сравнения, как и в контрольной группе, — в 2,3 раза. После лечения в группе детей, получавших традиционную терапию, и у пациентов, получавших Фенспирид, уровень IFN- γ достоверно не различался ($p>0,05$). В основной группе после комплексной терапии регистрировался достоверно более высокий уровень IFN- γ в сопоставлении

Таблица 1. Динамика клинических симптомов внебольничной пневмонии у детей в зависимости от вида терапии

Table 1. Dynamics of clinical symptoms of community-acquired pneumonia in children, depending on the type of therapy

Группа детей	Средняя продолжительность, дни			
	лихорадочный период	симптомы интоксикации	кашель	хрипы в легких
Основная	$5,2 \pm 0,3^{**}$	$6,1 \pm 0,2^{**}$	$10,5 \pm 0,3^*$	$8,8 \pm 0,4^*$
Сравнения	$6,4 \pm 0,2^*$	$7,5 \pm 0,3^*$	$10,8 \pm 0,4^*$	$9,2 \pm 0,5^*$
Контрольная	$8,3 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,4$	$15,4 \pm 0,5$	$12,5 \pm 0,4$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: достоверность различий $p<0,05$: * — в сравнении с контрольной группой; ** — между основной группой и группой сравнения.

Таблица 2. Уровень провоспалительных цитокинов (в кг/мл) в индуцированной мокроте у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от вида терапии ($M \pm m$)

Table 2. Level of proinflammatory cytokines in induced sputum in children with community-acquired pneumonia, depending on the type of therapy ($M \pm m$)

Группа детей	IL-1		IL-8		ФНО- α	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная ($n=25$)	$99,8 \pm 8,6$	$67,5 \pm 5,9^*$	$14,6 \pm 5,34$	$28,7 \pm 1,92^{**}$	$3,4 \pm 0,19$	$1,5 \pm 0,16^*$
Сравнения ($n=20$)	$100,4 \pm 8,2$	$71,5 \pm 5,6^*$	$14,8 \pm 5,32$	$24,2 \pm 2,03^*$	$3,4 \pm 0,16$	$1,6 \pm 0,19^*$
Контрольная	$98,8 \pm 5,7$	$79,4 \pm 5,7$	$14,0 \pm 5,24$	$18,2 \pm 3,02$	$3,5 \pm 0,19$	$2,5 \pm 0,17$

Таблица 3. Уровень регуляторных цитокинов (в кг/мл) в индуцированной мокроте у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от вида терапии ($M \pm m$)

Table 3. Level of regulatory cytokines in induced sputum in children with community-acquired pneumonia, depending on the type of therapy ($M \pm m$)

Группа детей	IFN- γ		IL-10	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная ($n=25$)	9,7 $\pm$ 0,03	30,8 $\pm$ 0,3*/**	2,69 $\pm$ 0,2	2,12 $\pm$ 0,3*/**
Сравнения ($n=20$)	9,8 $\pm$ 0,02	22,8 $\pm$ 0,3	2,75 $\pm$ 0,3	2,58 $\pm$ 0,4
Контрольная	9,7 $\pm$ 0,02	22,4 $\pm$ 0,2	2,62 $\pm$ 0,2	2,56 $\pm$ 0,3

с группой сравнения и контрольной группой ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно). Динамика уровня IFN- γ приводит к положительной регуляции фагоцитарной активности нейтрофилов мукозального иммунитета, являясь важным фактором коррекции фагоцитарных дисфункций, что во многом определяет оптимальную коррекцию и оптимизацию терапии внебольничной пневмонии у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

На фоне комплексного лечения в основной группе детей уровень IL-10 снизился в 1,2 раза ($p < 0,05$), в группе сравнения и в контрольной группе его значения достоверно не изменились. Известно, что IL-10, являясь противовоспалительным цитокином, способствует ингибированию продукции IFN- γ , кроме того, IL-10 оказывает иммуносупрессивное действие и служит важнейшим фактором персистенции инфекционных патогенов. Угнетение выработки IL-10 играет позитивную роль в повышении противоинфекционной защиты у пациентов с внебольничной пневмонией.

Таким образом, применение комплексной терапии с включением противовоспалительного препарата и иммуномодулятора нормализует цитокиновый дисбаланс и позволяет оптимизировать лечение пациентов.

Динамическое наблюдение в течение 1 года за детьми с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний, показало положительные отдаленные результаты. Так, в основной группе пациентов после проведенной комплексной терапии отмечалось снижение частоты повторных респираторных инфекций в 2 раза — в среднем с 9,8 до 4 раз ($p < 0,05$), тогда как в группе сравнения — только в 1,3 раза (с 9,8 до 6 раз), в контрольной группе уменьшения количества ОРЗ

не отмечалось. Таким образом, подключение к противоспалительной терапии препаратом Фенспирид иммуномодулятора Азоксимера бромид приводит к отдаленным положительным результатам, что проявляется снижением частоты ОРЗ в 2 раза.

Заключение

Включение в состав комплексной терапии внебольничной пневмонии, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний, противовоспалительного препарата Фенспирид (в суточной дозе 4 мг/кг) в течение 7 дней и иммуномодулятора Азоксимера бромид (сублингвально в таблетках по 6 мг 2 раза в день) в течение 10 дней приводит к оптимальной коррекции цитокинового статуса мукозального иммунитета, что проявляется устранением дисбаланса не только провоспалительных (ФНО- α , IL-1, IL-8), но и регуляторных цитокинов (IFN- γ , IL-10). На фоне коррекции локального цитокинового профиля отмечается положительная клиническая эффективность: снижение длительности лихорадочного периода в 1,4 раза, более быстрое купирование симптомов интоксикации, респираторного синдрома и локальных легочных изменений. Комплексная противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия приводит к положительным не только краткосрочным, но и долгосрочным результатам, что подтверждается снижением частоты повторных респираторных заболеваний за год в 2 раза. Приведенные результаты исследования открывают новые возможности использования препаратов Фенспирид и Азоксимера бромид в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии у детей со сниженной резистентностью, искаженным воспалительным и противоинфекционным ответом на уровне мукозального иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Герпе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Доктор. Ру 2015; 13: 28–30. [Gerpe N.A., Malakhov A.B., Dronov I.A., Khabibullina E.A. Community-Acquired Pneumonia in Children: Diagnosis, Treatment and Prevention Challenges. Doctor. RU 2015; 13: 28–30. (in Russ)]
2. Мизерницкий Ю.Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59(2): 4–12. [Mizernitsky Yu.L. Childhood pulmonology: advances, tasks, and prospects. Ros vestn perinatol i pediatri (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(2): 4–12. (in Russ)]
3. Kendig and Chernick's Disorders of the respiratory tract in children. Eighth edition. Elsevier Saunders, USA, 2012; 1142.
4. Матейко Г.Б., Пылюк И.И. Особенности клиники и факторы риска развития пневмонии у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями. Международ-

- ный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015; 8: 55–58. [Mateiko G.B., Pylyuk I.I. Features of the clinic and risk factors for the development of pneumonia in children, often suffering from acute respiratory diseases. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij* (International Journal of Applied and Fundamental Research) 2015; 8: 55–58. (in Russ)]
5. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М: Оригинал-макет 2015; 24–25. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. Moscow: Layout original 2015; 24–25. (in Russ)]
 6. Маланичева Т.Г., Можгина С.С. Заболеваемость и возрастная структура внебольничной пневмонии у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(4): 127. [Malanicheva T.G., Mozhgina S.S. Morbidity and age structure of community-acquired pneumonia in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(4): 127. (in Russ)]
 7. Галимова Л.Ф., Пикужа О.И., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Особенности цитокинового профиля при внебольничной пневмонии у детей, вызванной атипичными возбудителями. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2017; 2: 56–64. [Galimova L.F., Pikuzha O.I., Zakirova A.M., Suleymanova Z.Ya. Features of the cytokine profile in community-acquired pneumonia in children caused by atypical pathogens. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov* 2017; 2: 56–64. (in Russ)]
 8. Мизерницкий Ю.Л., Кабулов Г.Г. Проблемы иммунологии в пульмонологии детского возраста (взгляд клинициста). *J Azerb Allergy Clin Immunol* 2013; 1: 36–41. [Mizernitski Yu.L., Kabulov G.G. J. Problems of an immunology in pulmonology children (the opinion of a Clinician). *Azerb Allergy Clin Immunol* 2013; 1: 36–41. (in Russ)]
 9. Generalova E.V., Vahitov H.M., Gayfullina R.F., Rizvanova F.F., Vahitova L.F. Minimally Invasive Methods of Diagnosis of Bronchitis Severity in Children. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2016; 7(6): 2879.
 10. Маланичева Т.Г., Можгина С.С., Агафонова Е.В. Эффекторные механизмы мукозального иммунитета и возможность их коррекции у детей с внебольничной пневмонией при ассоциации с синдромом повышенной заболеваемости вирусными инфекциями. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(5): 139–143. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-139-143 [Malanicheva T.G., Mozhgina S.S., Agafonova E.V. Effective mechanisms of mucosal immunity and the possibility of their correction in children with community-acquired pneumonia in association with the syndrome of increased incidence of viral infections *Ros vestn perinatol i pediatri* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(5): 139–143. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-139-143 (in Russ)]
 11. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, и возможность его коррекции. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2017; 5: 90–96. [Malanicheva T.G., Mozhgina S.S., Agafonova E.V. Imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in children with community-acquired pneumonia, taking place against a background of reduced resistance of the organism and the possibility of its correction. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2017; 5: 90–96. (in Russ)]

Поступила 16.07.18

Received on 2018.07.16

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Оценка толщины комплекса интима-медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией

Д.И. Садыкова¹, Л.Ф. Галимова², И.В. Леонтьева³, Е.С. Слестникова^{1,2}

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия;

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

Estimation of the Thickness of the Intima-Media Complex in Children with Familial Hypercholesterolemia

D.I. Sadykova¹, L.F. Galimova², I.V. Leontyeva³, E.S. Slasnikova^{1,2}

¹Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia;

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

Цель исследования: оценить диагностическую значимость измерения толщины комплекса интима-медиа у детей с аутодоминантной семейной гиперхолестеринемией для прогнозирования риска раннего развития атеросклероза.

Материал и методы. В исследовании участвовали 109 детей: 64 ребенка с семейной гиперхолестеринемией и 45 здоровых детей. Обе группы были разделены на две подгруппы соответственно возрасту детей: от 3 до 8 лет и от 9 до 18 лет. Всем детям проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа (тКИМ) общей сонной артерии. Для оценки тКИМ применялся ультразвуковой сканер HD11XE (Philips, США) с использованием линейного (3–12МГц) датчика.

Результаты. Установлено статистически значимое различие ($p=0,012$) тКИМ общей сонной артерии у детей с семейной гиперхолестеринемией ($0,61\pm0,02$ мм) по сравнению с контрольной группой ($0,49\pm0,02$ мм) начиная с 9-летнего возраста. Различий по тКИМ в зависимости от пола у пациентов старше 9 лет не отмечено.

Заключение. Показано, что дети с семейной гиперхолестеринемией уже с 9 летнего возраста имеют более высокие значения тКИМ по сравнению с их здоровыми сверстниками. Выявление увеличения тКИМ служит дополнительным критерием ранней диагностики атеросклероза и оценки сердечно-сосудистого риска. Эти результаты подчеркивают актуальность начала липидснижающей терапии пациентам с семейной гиперхолестеринемией уже в детском возрасте, еще до появления первых признаков атеросклероза

Ключевые слова: дети, комплекс интима-медиа, семейная гиперхолестеринемия, диагностика атеросклероза.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С. Оценка толщины комплекса интима-медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 152–154. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154

Objective: to evaluate the diagnostic significance of measuring the thickness of the intima-media complex (IMC) in children with autosomal dominant familial hypercholesterolemia for early diagnostics and prompt treatment of atherosclerosis.

Materials and methods. The study included 109 children – 64 children with familial hypercholesterolemia and 45 healthy children. Both groups were divided into 2 subgroups according to the age – from 3 to 8 years and from 9 to 18 years. We measured the intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery in all the children. To evaluate IMT we used an ultrasound scanner HD11XE (Philips, USA) with a linear (3–12MHz) sensor IMT.

Results. We found a statistically significant difference ($p=0.012$) of the IMT of the common carotid artery in children with familial hypercholesterolemia (0.61 ± 0.02 mm) in comparison with the control group (0.49 ± 0.02 mm), starting from the age of 9 years. There were no sex differences of IMT in patients older than 9 years.

Conclusion. We found that children with familial hypercholesterolemia have higher values of IMT already from the age of 9 as compared with healthy children; the increase in TCIM is an additional criterion for the early diagnostics of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk. These results emphasize the relevance of lipid-lowering therapy for patients with familial hypercholesterolemia in childhood, before the first signs of atherosclerosis appear.

Key words: children, intima media complex, familial hypercholesterolemia, diagnostics of atherosclerosis.

For citation: Sadykova D.I., Galimova L.F., Leontyeva I.V., Slasnikova E.S. Estimation of the Thickness of the Intima-Media Complex in Children with Familial Hypercholesterolemia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(5): 152–154 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Слестникова Евгения Сергеевна – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Мушгари, д.11

Галимова Лилия Фаридовна – к.м.н., врач функциональной диагностики Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул.Талдомская, д.2

Семейная гиперхолестеринемия — аутосомно-доминантное заболевание, для которого характерны повышение в крови концентрации общего холестерина и/или холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), семейная история преждевременных сердечно-сосудистых осложнений, возможное наличие ксантом, роговичной дуги [1–3]. Причиной заболевания служит мутация генов, влияющих на обмен ЛПНП, функционирование рецепторов к ним, в результате чего у человека с рождения уровень ЛПНП повышен [1, 4]. Риск развития сердечно-сосудистых катастроф у лиц с семейной гиперхолестеринемией в отсутствие своевременной диагностики и лечения увеличивается до 100 раз [5].

Очевидно, что у детей с этим заболеванием на фоне циркуляции высокого уровня общего холестерина и ЛПНП функциональные и морфологические изменения артериальной стенки формируются намного раньше по сравнению со здоровыми сверстниками, что приводит к развитию атеросклеротического процесса уже в молодом возрасте. До недавнего времени понимание этого процесса в детстве и его роли в формировании сердечно-сосудистого риска было затруднено из-за отсутствия неинвазивных методов оценки степени атеросклероза. Увеличение толщины комплекса интима-медиа (тКИМ) общей сонной артерии в настоящее время является маркером атеросклероза у взрослых [6, 7]. Данный показатель, вероятно, увеличивается и у детей, страдающих семейной гиперхолестеринемией. При этом возраст, при котором сосудистые изменения могут быть достоверно идентифицированы, а также влияние самого заболевания на тКИМ остаются малоиз-

ученными и представляют собой крайне актуальные вопросы при наблюдении за пациентами с семейными дислипидемиями.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость измерения толщины комплекса интима-медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией для прогнозирования риска раннего развития атеросклероза.

Характеристика детей и методы исследования

В исследовании участвовали 109 детей. Основную группу составили 64 пациента с семейной гиперхолестеринемией. Диагноз устанавливали в соответствии с Британскими критериями Simon Broome [8], у всех пациентов были исключены вторичные причины дислипидемий. В контрольную группу были отобраны 45 здоровых детей. Обе группы были разделены на две подгруппы соответственно возрасту детей: 3–8 и 9–18 лет.

Наряду с тщательным сбором анамнеза жизни, семейного анамнеза, проведением клинического и биохимического исследований у детей измеряли тКИМ общей сонной артерии. Для оценки тКИМ применялся ультразвуковой сканер HD11XE (Philips, США) с использованием линейного (3–12МГц) датчика. Методика заключалась в следующем: в положении ребенка лежа на спине, голова несколько повернута в противоположную исследуемой артерии сторону, в В-режиме лоцируется дистальный сегмент общей сонной артерии (примерно на 1,5–2,0 см проксимальнее ее бифуркации) в продольном сканировании. тКИМ измеряют по задней стенке артерии. Один курсор располагается на границе адвентиция–медиа,

Таблица. Клинические, биохимические и ультразвуковые показатели у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и здоровых детей в возрасте 3–8 и 9–18 лет

Table. Clinical, biochemical and ultrasound indices in patients with familial hypercholesterolemia and healthy children aged 3–8 and 9–18

Показатель	Дети 3–8 лет		Дети 9–18 лет	
	основная группа (n=30)	контрольная группа, (n=22)	основная группа (n=34)	контрольная группа, (n=23)
Средний возраст, годы	6,5±0,8	7,1±1,1	12,2±3,3	11,9±3,5
Мужской пол, абс (%)	13(44)	11(51)	17(51)	12(55)
Липидограмма, ммоль/л: общий холестерин	7,2±1,16	3,6±0,65	7,77±1,25	4,1±0,56
		$p<0,001$		
ЛПНП	5,9±1,14	2,1±0,32	6,1±1,14	2,4±0,25
		$p<0,001$		
ЛПВП	0,85±0,09	1,1±0,015	1,21±0,4	1,25±0,3
	$p<0,001$		$p>0,05$	
Триглицериды	1,25±0,25	1,31±0,03	1,11±0,2	1,23±0,2
		$p>0,05$		
тКИМ, мм	0,042±0,03	0,045±0,02	0,61±0,02	0,49±0,02
		$p>0,05$		

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

другой на границе интима—просвет сосуда. Оценка тКИМ осуществлялась с обеих сторон.

Статистическую обработку проводили при помощи программных пакетов Microsoft Excel и AtteStat. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

При сравнении тКИМ в основной и контрольной группах у детей в возрасте 3–8 лет статистически значимой разницы показателей не получено ($p=0,152$). Статистически значимое различие ($p=0,012$) тКИМ у пациентов с семейной гиперхолестеринемией ($0,61 \pm 0,02$ мм) по сравнению со здоровыми детьми ($0,49 \pm 0,02$ мм) найдено начиная с 9-летнего возраста. Различия тКИМ в зависимости от пола в этой группе не выявлены (см. таблицу).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Goldberg A., Hopkins P., Toth P., Ballantyne C., Robinson J., Daniels S. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 133–140. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.04.003.
2. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; 2: 5–16. [Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. The conclusion of council of experts of National society on studying of an atherosclerosis (NOA). A family hypercholesterolaemia in the Russian Federation: unresolved problems of diagnostics and treatment. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2015; 2: 5–16. (in Russ)]
3. Леонтьева И.В. Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(4): 71–82. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-71-80. [Leontyeva I.V. Modern approaches to the treatment of homozygous familial hypercholesterol-

Заключение

В настоящем исследовании показано, что дети с семейной гиперхолестеринемией уже с 9-летнего возраста имеют более высокие значения тКИМ по сравнению с их здоровыми сверстниками, а изменение тКИМ является дополнительным критерием ранней диагностики и оценки сердечно-сосудистого риска. Эти результаты подчеркивают актуальность начала липидснижающей терапии пациентам с семейной гиперхолестеринемией уже в детском возрасте еще до появления первых признаков атеросклероза, что может предупредить развитие сердечно-сосудистой патологии у ребенка в будущем и, следовательно, предотвратить увеличение смертности от ишемической болезни сердца.

- emia. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(4): 71–80. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-71-80
4. Minicocci I., Pozzessere S., Prisco C., Montali A., Di Costanzo A., Martino E. et al. Analysis of Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia. *J Peditr* 2017; 183: 100–107. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.12.075
5. Klancar G., Groselj U., Kovac J., Bratanic N., Bratina N., Trebusak K. et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(11): 1250–1257. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.017
6. Steinhilber D.C., Kaufmann B.A. Ultrasound Imaging for Risk Assessment in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 9749–9769. DOI: 10.3390/ijms16059749
7. Bots M.L., Evans G.W., Tegeler C.H., Meijer R. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials. *Chin Med J* 2016; 129(2): 215–226. DOI: 10.4103/0366-6999.173500
8. Marks D., Thorogood M., Neil H.A., Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168(1): 1–14.

Поступила 26.07.18

Received on 2018.17.26

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Комплексная ультразвуковая характеристика поджелудочной железы у детей с муковисцидозом

В.П. Булатов, Н.В. Рылова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия

Complex Ultrasound Characteristics of the Pancreas in Children with Cystic Fibrosis

V.P. Bulatov, N.V. Rylova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Цель исследования: оценка состояния поджелудочной железы с помощью комплексной ультразвуковой диагностики у детей с муковисцидозом.

Под наблюдением находились 80 детей в возрасте от 3 до 18 лет: 50 больных смешанной формой муковисцидоза и 30 условно здоровых детей. Комплексное ультразвуковое исследование состояло из ультразвукового исследования в режиме «серой шкалы», цветовой доплерографии, энергетической доплерографии и импульсно-волновой доплерографии.

Результаты. Показано, что комплексное исследование таких показателей, как диаметр селезеночной вены, объемная и линейная скорость кровотока с постпрандиальной реакцией кровотока, позволяет дать более полную картину поражения поджелудочной железы у детей с муковисцидозом. Данный высокочувствительный и высокоспецифичный метод с пищевой нагрузкой не имеет противопоказаний, неинвазивен, легкодоступен, не требует больших материальных затрат и открывает широкие перспективы в диагностике структурного состояния поджелудочной железы у детей с муковисцидозом.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, ультразвуковая диагностика, доплерография, поджелудочная железа, панкреатит.

Для цитирования: Булатов В.П., Рылова Н.В. Комплексная ультразвуковая характеристика поджелудочной железы у детей с муковисцидозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 155–161. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-155-161

Objective: to evaluate the condition of the pancreas in children with cystic fibrosis using complex ultrasound.

We examined 80 children from 3 to 18 years: 50 children with mixed cystic fibrosis and 30 conditionally healthy children. The complex ultrasound consisted of gray scale US, color dopplerography, energy dopplerography and pulse-wave dopplerography.

Results. A complex study of such parameters as splenic vein diameter, volume and linear blood flow with postprandial response help to obtain more complete picture of pancreatic damage in children with cystic fibrosis. This highly sensitive and specific method with nutritional load has no contraindications, it is non-invasive, readily available, and it does not require large costs and opens up wide prospects in diagnosing the structural condition of the pancreas in children with cystic fibrosis.

Key words: children, cystic fibrosis, ultrasound, dopplerography, pancreas, pancreatitis.

For citation: Bulatov V.P., Rylova N.V. Complex Ultrasound Characteristics of the Pancreas in Children with Cystic Fibrosis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 155–161 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-155-161

Одним из основных преимуществ метода ультразвуковой диагностики является возможность быстро получить информацию о структурном состоянии органа [1–4]. Современные методики доплерографического исследования позволяют не только улучшить качество изображения потока крови в сосудистой системе поджелудочной железы, но и дать оценку степени функциональной активности паренхимы поджелудочной железы. Данная методика позволяет повысить диагностическую значимость и информативность ультразвукового метода для исследования поджелудочной железы [5, 6].

Цель исследования: оценка состояния поджелудочной железы методом ультразвуковой диагностики у детей с муковисцидозом.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 80 детей в возрасте от 3 до 18 лет: 50 пациентов с диагнозом «муковисцидоз, смешанная форма» (основная группа) и 30 условно здоровых детей (контрольная группа). Комплексное ультразвуковое исследование состояло из ультразвукового исследования в режиме «серой шкалы», цветовой доплерографии, энергетической доплерографии и импульсно-волновой доплерографии. Исследование проводилось утром натощак на ультразвуковом сканере фирмы «Toshiba Xario» по общепринятой методике.

Большое значение для полноценного обследования имеет предшествующая подготовка. Мы рекомендовали больным за два дня до исследования исключить из питания молоко и молочные продукты, ржаной хлеб, фрукты и фруктовые соки, капусту,

© В.П. Булатов, Н.В. Рылова, 2018

Адрес для корреспонденции: Булатов Владимир Петрович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9248-6292

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

бобовые, вызывающие метеоризм. Для уменьшения метеоризма целесообразен также прием сорбентов (сметта, эспумизан). Само исследование проводилось утром натощак при воздержании от приема пищи в течение 6–10 ч.

Результаты и обсуждение

У всех детей отмечалось типичное расположение поджелудочной железы. Четкие контуры визуализировались у 21 (42%) ребенка с муковисцидозом, у 29 (58%) – контуры были нечеткими. Структура паренхимы органа имела мелкозернистый рисунок у 16 (32%) больных детей, крупнозернистый рисунок – у 34 (68%) детей. Поджелудочная железа по эхогенности соответствовала печени у 12 (24%) больных муковисцидозом и у 38 (76%) детей контрольной группы. У 30 (60%) детей с муковисцидозом отмечались фиброзные изменения органа, у 14 (28%) – определялись гиперэхогенные включения, кисты в поджелудочной железе, у 9 (18%) – кисты располагались в хвосте поджелудочной железы, у 7 (14%) – в теле, у 1 (2%) ребенка – в головке. В среднем диаметр кист составлял 2–3 мм. Форма поджелудочной железы у 21 (42%) ребенка была гантелеобразная, а у 3 (6%) – с преобладанием размеров хвоста. В группе сравнения у всех детей отмечались четкие контуры поджелудочной железы, структура паренхимы имела мелкозернистый рисунок у 12 (40%) детей, крупнозернистый рисунок у 18 (60%). У всех детей контрольной группы поджелудочная железа была изоэхогенна.

Оценка протоковой системы органа проводилась путем определения диаметра вирсунгова протока, у 30 (60%) детей с муковисцидозом его диаметр в головной части поджелудочной железы составлял 2 мм, у 17 (34%) – более 3 мм, в контрольной группе – не более 1 мм.

Измерение размеров поджелудочной железы (табл. 1) осуществляли с помощью стандартного ультра-

звукового исследования на уровне трех отделов: головки, тела и хвоста, их диапазон зависел от возраста.

При статистическом анализе результатов ультразвукового исследования состояния поджелудочной железы установлено, что дети с различной давностью муковисцидоза имели характерные ультразвуковые патологические признаки (табл. 2), такие как повышение эхогенности, выраженная неоднородность структуры паренхимы, кисты размером до 3 мм. В результате статистической обработки выявлено, что наиболее специфичными ультразвуковыми признаками патологии поджелудочной железы для детей разного возраста (с различной давностью заболевания) являются:

- уменьшение размера органа – 66% случаев;
- повышение эхогенности паренхимы (данный патологический признак отмечался у детей с давностью муковисцидоза более 11 лет) – 69,5% случаев;
- нечеткие и неровные контуры поджелудочной железы – 56% случаев.

Уменьшение размеров поджелудочной железы в сочетании с повышением эхогенности ее паренхимы, нечеткие и неровные контуры расценивались нами как признаки разрастания соединительной ткани, т.е. фиброзных изменений в поджелудочной железе у детей с муковисцидозом. Следует подчеркнуть, что наибольший процент изменений в поджелудочной железе при ультразвуковом исследовании был выявлен в группе детей с длительностью муковисцидоза более 11 лет, однако выраженность изменений зависела в большей мере от степени компенсации патологического процесса, чем от давности заболевания.

Нарушения функционального состояния поджелудочной железы у детей с муковисцидозом обусловлены основным заболеванием. В некоторых случаях изменения в поджелудочной железе можно было констатировать и на начальных стадиях заболевания и даже внутриутробно.

Таблица 1. Изменения ультразвуковых характеристик поджелудочной железы (ПЖ) у детей с муковисцидозом
Table 1. Changes in ultrasound characteristics of the pancreas in children with cystic fibrosis

Критерии	Группа детей	
	основная (n=50)	контрольная (n=30)
Увеличение размеров отделов ПЖ: головка	16±5,18	6,6±5,4
тело	26±6,20	0
хвост	2±1,98	0
Уменьшение размеров отделов ПЖ: головка	26±6,20	0
тело	22±5,86	0
хвост	56±7,02	0
Изменение эхогенности:		
повышение	76±6,04	0
снижение	0	0
Расширение главного панкреатического протока (>1 мм)	94±3,36	0
Изменение эхоструктуры кисты	28±6,35	0

Примечание. Указан процент от общего числа больных в данной группе.

Г.В. Римарчук предложила методику диагностики патологии поджелудочной железы у детей с гастроэнтерологическими заболеваниями, которая заключается в определении физиологической постпрандиальной реакции органа после приема физиологического завтрака, сбалансированного по белкам, жирам и углеводам. Методика заключается в оценке прироста суммы линейных размеров поджелудочной железы до и после еды (патент: заявка № 2000115987/14). Данная методика использовалась в нашей работе с модификацией. Нами также была проведена оценка прироста суммы линейных размеров органа до и после еды. Дополнительно мы осуществляли оценку кровотока поджелудочной железы в селезеночной вене через 40 мин после приема физиологического завтрака, сбалансированного по белкам, жирам и углеводам. Определялась объемная скорость кровотока и линейная скорость кровотока, по изменению этих показателей не более чем на 50 и 30% соответственно диагностировался хронический панкреатит (патент № 2502472).

При изучении размеров поджелудочной железы в зависимости от возраста детей с муковисцидозом

получены следующие результаты (табл. 3). Установлено, что практически во всех возрастных группах уменьшен размер хвоста поджелудочной железы и чем больше давность заболевания, тем эти изменения более выражены. Указанные изменения могут быть обусловлены развитием фиброза. У детей с муковисцидозом в возрасте до 6 лет, по нашим данным, отмечается увеличение размеров всех отделов поджелудочной железы, что обусловлено периодом интенсивного роста ребенка этой возрастной группы.

В своей работе размеры поджелудочной железы в зависимости от длины тела ребенка (табл. 4) мы сравнивали с данными И.В. Дворяковского [7]. При сопоставлении размеров отделов органа и длины тела больных муковисцидозом выявлено уменьшение практически всех размеров отделов железы у детей с муковисцидозом, что связано с недостаточным всасыванием основных нутриентов и, как следствие, с низким уровнем физического развития и с формированием белково-энергетической недостаточности.

Оценка состояния кровотока в поджелудочной железе у детей с муковисцидозом выполнялась с помощью доплерографии в селезеночной вене.

Таблица 2. Ультразвуковые признаки поражения поджелудочной железы у детей с различной давностью муковисцидоза ($n=50$)
Table 2. Ultrasonic signs of pancreatic disease in children with different prescriptions of cystic fibrosis ($n=50$)

Ультразвуковой признак	Возраст		
	A. 3–7 лет ($n=12$)	B. 7–11 лет ($n=15$)	C. 11–18 лет ($n=23$)
Контур нечеткий ($n_1=25$)	$33,3 \pm 13,6$	$66,6 \pm 12,18$	$47,8 \pm 10,42$
Повышение эхогенности ($n_1=32$)	$58,3 \pm 14,23$	$60,0 \pm 12,65$	$69,5 \pm 9,60$
Увеличение размеров ($n_1=15$)	$83,3 \pm 10,77$ $p_{A-C} < 0,001$	$13,3 \pm 8,77$ $p_{B-C} < 0,001$	$13,0 \pm 7,01$
Уменьшение размеров ($n_1=33$)	$16,6 \pm 10,74$ $p_{A-C} < 0,001$	$60,0 \pm 12,65$ $p_{B-C} < 0,05$	$95,6 \pm 4,28$
Гиперэхогенные включения ($n_1=14$)	$8,3 \pm 7,96$ $p_{A-C} < 0,05$	$20 \pm 10,33$	$43,5 \pm 10,34$

Примечание. Указан процент от общего числа больных в данной группе; n_1 – общее число детей с данным признаком.

Таблица 3. Размеры поджелудочной железы (в мм) в зависимости от возраста детей с муковисцидозом
Table 3. Pancreatic size depending on age in children with cystic fibrosis

Возраст, лет	Головка		Тело		Хвост	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
До 6	$11,7 \pm 0,20$	$9,05 \pm 0,3$	$8,8 \pm 1,9$	$9,02 \pm 0,22$	$11,8 \pm 0,20$	$10,7 \pm 0,5$
	$p < 0,001$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
7–9	$12,7 \pm 0,19$	$15,46 \pm 0,28$	$10,7 \pm 0,26$	$9,7 \pm 0,28$	$10,5 \pm 0,19$	$15,3 \pm 0,08$
	$p < 0,001$		$p < 0,05$		$p < 0,001$	
10–12	$14,1 \pm 0,09$	$14,4 \pm 0,07$	$10,7 \pm 0,26$	$12,2 \pm 0,15$	$10,4 \pm 0,08$	$14,4 \pm 0,14$
	$p < 0,05$		$p < 0,01$		$p < 0,01$	
12–18	$15,4 \pm 0,10$	$17,3 \pm 0,24$	$11,9 \pm 0,23$	$12,3 \pm 0,2$	$10,8 \pm 0,10$	$15,7 \pm 0,2$
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,05$	

Примечание. Здесь и в табл. 4 указана достоверность различий по отношению к контрольной группе.

Эта вена является основным путем оттока венозной крови от тела и хвоста поджелудочной железы, она расположена на задней поверхности органа и ниже одноименной артерии. Кроме того, постпрандиальная оценка данных показателей также позволяет дополнительно охарактеризовать функциональное состояние органа. Нами осуществлялось исследование процентного изменения диаметра селезеночной вены, линейной скорости кровотока и объемной скорости кровотока (табл. 5), по которым можно судить о состоянии поджелудочной железы. Установлено, что с увеличением возраста, а соответственно и давности заболевания муковисцидозом происходит уменьшение постпрандиального прироста диаметра селезеночной вены, что, по нашему мнению, связано с большей степенью фиброзных изменений в поджелудочной железе.

Таблица 4. Размеры поджелудочной железы (в мм) у детей с муковисцидозом в зависимости от длины тела

Table 4. Pancreatic size in children with cystic fibrosis, depending on the growth

Длина тела, см	Головка		Тело		Хвост	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
90–99	10,6±0,17	7,5±0,47	8,3±0,25	6,5±0,1	10,4±0,25	8±0,01
	$p<0,001$		$p<0,001$		$p<0,001$	
100–109	12,5±0,19	11,0	9,7±0,08	8,0	14,1±0,29	9,0
110–119	13,1±0,27	12,14±0,64	10,5±0,37	10,6±0,4	11±0,31	12,8±0,59
	$p>0,05$		$p>0,05$		$p>0,05$	
120–129	12,7±0,13	11,3±0,22	11,06±0,26	11,06±0,11	9,5±0,18	14,8±0,23
	$p<0,001$		$p>0,05$		$p<0,001$	
130–139	14,6±0,16	15,5±0,24	11,2±0,11	10,2±0,2	10,6±0,26	13,0±0,25
	$p<0,05$		$p<0,01$		$p<0,001$	
140–149	14,7±0,08	17,02±0,16	9,6±0,18	13,92±0,65	10,25±0,19	17,1±2,9
	$p<0,001$		$p>0,05$		$p<0,05$	
150–159	15,3±0,11	14,6±0,1	11,8±0,26	11,3±0,35	11,1±0,21	16,1±0,16
	$p<0,01$		$p>0,05$		$p<0,001$	
160–169	15,4±0,08	18,1±0,31	14,1±0,22	11,14±0,2	10,8±0,19	16,16±0,04
	$p<0,001$		$p<0,001$		$p<0,001$	
170–179	18,2	0	13,9	0	14,2	0

Таблица 5. Постпрандиальная реакция доплерографических показателей в селезеночной вене у детей с муковисцидозом (% прироста)

Table 5. Postprandial response of dopplerographic indices in the spleen vein in children with cystic fibrosis

Показатель кровотока	Возраст		
	А. 3–7 лет (n=12)	В. 7–11 лет (n=15)	С. 11–18 лет (n=23)
Диаметр селезеночной вены	13,7±0,87 $p_{A-B}<0,01$	9,8±0,81 $p_{B-C}>0,05$	8,7±1,1 $p_{A-C}<0,01$
Объемная скорость кровотока	36,0±0,97 $p_{A-B}<0,05$	33,2±0,64 $p_{B-C}<0,001$	41,9±0,84 $p_{A-C}<0,001$
Линейная скорость кровотока	23,9±0,65 $p_{A-B}>0,05$	23,6±0,74 $p_{B-C}<0,001$	27,3±0,69 $p_{A-C}<0,01$

Результаты исследования наглядно показывают (рис. 1), что у 78% детей с муковисцидозом отмечается снижение объемной скорости кровотока в селезеночной вене и у 76% – снижение линейной скорости кровотока не более чем на 50 и 30% соответственно. Это дает возможность диагностировать хронический панкреатит.

На основании полученных результатов были выделены три подгруппы детей, больных муковисцидозом, в зависимости от степени поражения паренхимы поджелудочной железы. В 1-ю подгруппу вошли дети (18%) без признаков фиброза и кист, 2-ю подгруппу составили дети (54%) с признаками фиброза, 3-ю подгруппу – дети (28%) с признаками фиброза и сформированными кистами. Для больных 1-й подгруппы были типичны полиморфные изменения, характеризующиеся увеличением размеров железы (частичным

или общим), изменением эхогенности, неоднородности структуры с наличием гипоехогенных включений (участки отека). При оценке протоковой системы отмечалось увеличение диаметра вирсунгова протока.

У больных 2-й подгруппы определялись такие ультразвуковые признаки, как уменьшение или нормальные размеры поджелудочной железы, диффузные изменения в виде повышенной эхогенности и повышенной плотности. У нескольких детей отмечалась картина «бульжной мостовой», снижение подвижности органа, увеличение общего желчного протока в сочетании с увеличением головки железы. Для детей 3-й подгруппы была характерна необратимость ультразвуковых признаков. Размеры железы были значительно уменьшены, контуры неровные, капсулы утолщены, эхогенность повышена и неоднородна из-за наличия мелких кист, протоковая система расширена. Во 2-й и 3-й подгруппах детей нами установлено достоверное уменьшение линейных размеров всех отделов поджелудочной железы различной степени выраженности.

При оценке постпрандиальной реакции кровотока по селезеночной вене у детей с признаками фиброза и кист в поджелудочной железе был выявлен прирост скорости линейного кровотока не более чем на 10% и скорости объемного кровотока не более чем на 20%, у детей с наличием фиброза прирост этих показателей в среднем составил от 10 до 30 и от 20 до 50% соответственно, а у остальных детей — более 30 и 50% (у условно-здоровых детей — на 98%).

Оценка чувствительности и специфичности метода постпрандиальной ультразвуковой диагностики с определением кровотока по селезеночной вене у детей с муковисцидозом была проведена в соответствии с принципами доказательной медицины, с помощью построения четырехпольных таблиц. За «золотой» стандарт был принят диагностический тест — определение панкреатической эластазы-1 в кале. Чувствительность метода с оценкой линейной скорости кровотока составила 76%, специфичность — 93,3%, при оценке объемной скорости кровотока — 80 и 86,6% соответственно. Таким образом, можно говорить о достаточно высокой специфичности метода ультразвуковой диагностики с постпрандиальной оценкой кровотока в селезеночной вене (рис. 2).

Ультразвуковая доплерография при верификации диагноза хронической панкреатической недостаточности показала высокую специфичность, но низкую чувствительность исследования. Высокая прогностическая ценность — вероятность положительного результата при определении линейной скорости кровотока 95% и объемной скорости кровотока 90,9% — позволяет с большей достоверностью поставить диагноз хронической панкреатической недостаточности при муковисцидозе. Высокая прогностическая ценность отрицательного результата теста (80 и 72,2% соответственно) и общая точность исследования (88,7 и 82% соответственно) дают возможность с большей вероятностью исключить хроническую панкреатическую недостаточность.

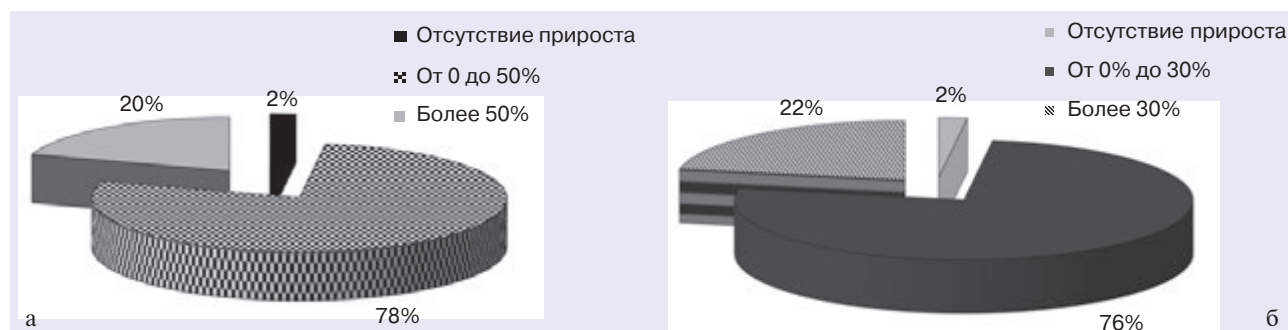


Рис. 1. Распределение детей с муковисцидозом в зависимости от объемной скорости кровотока (а) и линейной скорости кровотока (б) в селезеночной вене

Fig. 1. Distribution of children with cystic fibrosis depending on the volume velocity of blood flow (a) and on the linear velocity of blood flow (b) in the splenic vein

Таблица 6. Результаты и диагностическая ценность ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерографией у детей с муковисцидозом, %

Table 6. Results and diagnostic value of ultrasound with dopplerography in children with cystic fibrosis, %

Параметр	Традиционное УЗИ	Допплерография	УЗИ + доплерография
Чувствительность	56	80,0	96,0
Специфичность	93	86,0	93,5
Прогностическая ценность + результата	93	90,9	96,0
Прогностическая ценность — результата	56	72,2	93,0
Общая точность теста	70	82	95,0

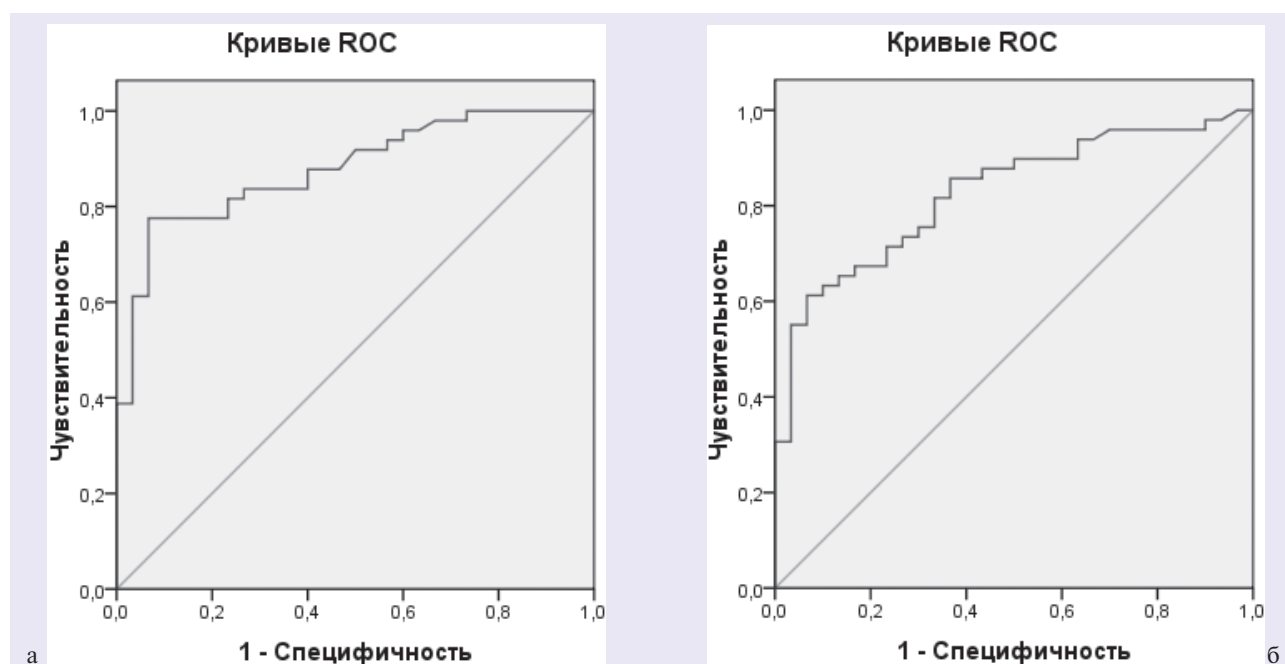


Рис. 2. Кривые ROC чувствительности и специфичности показателей объемной (а) и линейной (б) скорости кровотока в селезеночной вене у детей с муковисцидозом

Fig. 2. ROC curves of sensitivity and specificity of volumetric (a) and linear (b) flow velocity in splenic vein in children with cystic fibrosis

Анализ диагностической ценности комбинации традиционного ультразвукового исследования с доплерографией показал более высокую чувствительность — 96% и специфичность — 93,5% (табл. 6). На рис. 3, 4 представлены примеры эхографических изменений поджелудочной железы у детей с муковисцидозом.

Заключение

В ходе исследования нами проведена постпрандиальная оценка состояния поджелудочной железы у детей с муковисцидозом. Выявлена взаимосвязь между объемной скоростью кровотока натощак и постпрандиально ($r=0,79$; $p<0,05$), линейной скоростью кровотока натощак и постпрандиально ($r=0,68$; $p<0,05$) и диаметром селезеночной вены натощак и постпрандиально ($r=0,92$; $p<0,05$). Установлено, что постпрандиальная реакция диаметра селезеночной вены зависит от степени структурных изменений поджелудочной железы.

Объективная оценка состояния кровотока в поджелудочной железе по ходу селезеночной вены позволяет констатировать, что в норме постпрандиально у детей ее диаметр увеличивается на 90% и более, чего не происходит у детей с муковисцидозом в связи с фиброзными изменениями в органе. В свою очередь показатели объемной и линейной скорости кровотока у здоровых детей увеличиваются не менее чем в 2 раза, у детей же с муковисцидозом — не более чем на 50 и 30% соответственно.

Проведенное нами исследование кровотока в поджелудочной железе позволяет сделать вывод,



Рис. 3. Эхограмма поджелудочной железы ребенка 6 лет с муковисцидозом

Значительное повышение эхогенности поджелудочной железы. Контуры нечеткие, неровные

Fig. 3. Echogram of the pancreas of a child 6 years old with cystic fibrosis

Significant increase in echogenicity of the pancreas. Contours are fuzzy, uneven

что у детей с муковисцидозом степень поражения этого органа может быть определена по характерным ультразвуковым признакам. Что позволит в дальнейшем прогнозировать исход заболевания, а возможно, и снизить процент обострения.

Комплексное исследование таких показателей, как диаметр селезеночной вены, объемная и линейная скорость кровотока с постпрандиальной реакцией,

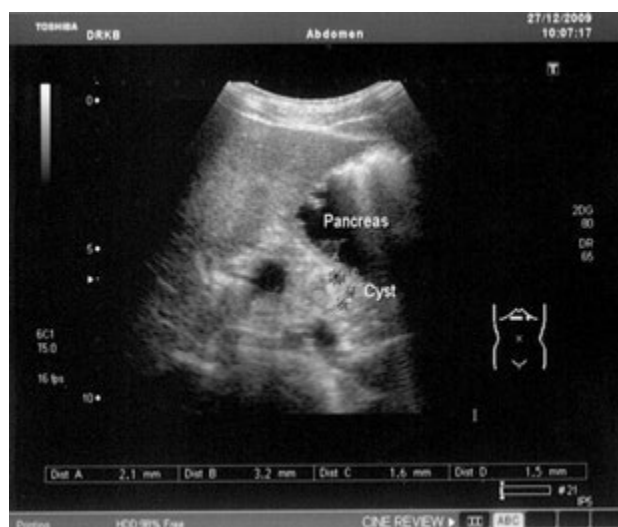
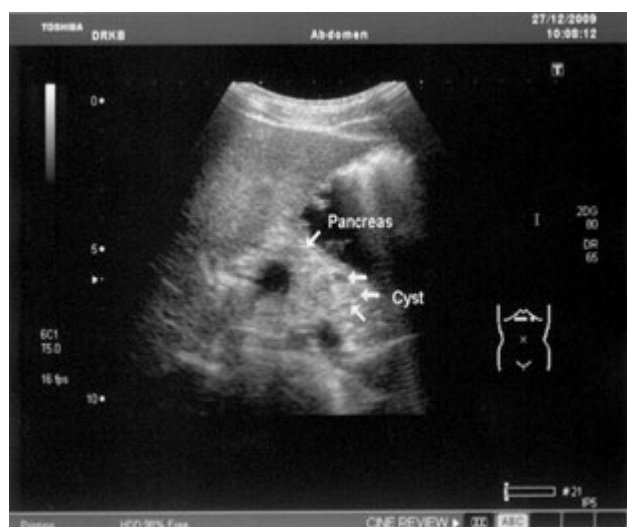


Рис. 4. Эхограмма поджелудочной железы ребенка 16 лет с муковисцидозом. Гиперэхогенные включения (кисты 2×3 мм). Эхогенность паренхимы поджелудочной железы повышена в значительной степени

Fig. 4. Echogram of the pancreas of a child 16 years old with cystic fibrosis. Hyperechoic inclusions (cysts 2 × 3 mm). Echogenicity of the parenchyma of the pancreas is increased to a large extent

позволяет дать более полную картину поражения поджелудочной железы у детей с муковисцидозом. Данный высокочувствительный и высокоспецифичный метод с пищевой нагрузкой не имеет противо-

показаний, неинвазивен, легкодоступен, не требует больших материальных затрат и открывает широкие перспективы в диагностике структурного состояния поджелудочной железы у детей с муковисцидозом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Тимошенко Ю.В., Рылова Н.В. Современные представления о патологии поджелудочной железы у детей с муковисцидозом. Практическая медицина 2012; 7 (62): 41–44. [Timoshenko Yu.V., Rylova N.V. Modern ideas about pancreatic pathology in children with cystic. Prakticheskaya meditsina 2012; 7(62): 41–44. (in Russ)]
2. Тимошенко Ю.В., Рылова Н.В. Оценка экзокринной функции поджелудочной железы у детей с муковисцидозом в Республике Татарстан. Казанский медицинский журнал 2013; 1(94): 6–9. [Timoshenko Yu.V., Rylova N.V. Estimation of exocrine pancreatic function in children with cystic fibrosis in the Republic of Tatarstan. Kazanskij medicinskij zhurnal 2013; 1(94): 6–9. (in Russ)]
3. Рылова Н.В., Тимошенко Ю.В. Структурное и функциональное состояние поджелудочной железы, по данным ультразвукового исследования, у детей с муковисцидозом. Практическая медицина 2012; 3(58): 94–96. [Rylova N.V., Timoshenko Yu.V. Structural and functional state of the pancreas, according to ultrasound, in children with cystic fibrosis. Prakticheskaya meditsina 2012; 3(58): 94–96. (in Russ)]
4. Бельмер С.В., Костырко Е.В., Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Аберрантная поджелудочная железа у детей. Вопросы детской диетологии 2013; 11(3): 49–54. [Bel'mer S.V., Kostyrko E.V., Privorotskij V.F., Luppova N.E. Aberrant pancreas in children. Voprosy detskoj dietologii 2013; 11(3): 49–54. (in Russ)]
5. Рылова Н.В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей. Практическая медицина 2010; 3(42): 120–124. [Rylova N.V. Diagnosis of pancreatic diseases in children. Prakticheskaya meditsina 2010; 3(42): 120–124. (in Russ)]
6. Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22(1): 45–63. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.007
7. Дворяковский И.В., Симонова О.И., Дворяковская Г.М., Горбунова М.О. Новые возможности ультразвуковых исследований органов брюшной полости при муковисцидозе у детей. Рос педиатр журн 2008; 4: 33–37. [Dvoryakovskij I.V., Simonova O.I., Dvoryakovskaya G.M., Gorbunova M.O. New possibilities of ultrasound investigations of abdominal cavity organs in cystic fibrosis in children. Ros pediatr zhurn 2008; 4: 33–37. (in Russ)]

Поступила 19.07.18

Received on 2018.07.19

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Распространенность герпесвирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины

С.В. Халиуллина^{1,2}, В.А. Анохин¹, К.Р. Халиуллина¹, Е.М. Покровская³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

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

³Медицинская клиника «МАРТ», г. Казань, Россия

The Prevalence of *Herpes Virus* Infections in Children with Hypertrophy of the Glutal Mindaline

S.V. Khaliullina^{1,2}, V.A. Anokhin¹, K.R. Khaliullina¹, E.M. Pokrovskaya³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Agafonov Republican Clinical Hospital for Infectious Diseases, Kazan, Russia;

³Medical Center "MART", Kazan, Russia

Цель работы: оценить клинико-эпидемиологические особенности хронических аденоидитов и аденотонзиллитов у детей с носоглоточным носительством вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа. Проведено открытое сравнительное исследование, включившее 200 пациентов, проходивших консервативное и хирургическое лечение (аденотомия, аденотонзиллотомия) в ЛОР-отделении Медицинского центра «Март» (г. Казань).

Результаты. Положительный результат обследования на герпесвирусы был получен в 65% (95% ДИ 58,4–71,6) случаев – у 130 из 200 пациентов. Зарегистрировано 92 случая инфицирования вирусом Эпштейна–Барр (70,8% [95% ДИ 63–78,6]), 46 – цитомегаловирусом (35,4% [95% ДИ 27,2–43,6]) и 56 – вирусом герпеса человека 6-го типа (43,1% [95% ДИ 34,6–51,6]). Пациенты, инфицированные вирусом герпеса человека 6-го типа, в 100% случаев имели рекуррентные респираторные инфекции, увеличение шейной группы лимфоузлов; 36,4% (95% ДИ 16,4–56,4%), 8/22 обследованных этой группы не нуждались в оперативном лечении. Пациенты, инфицированные вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом и их комбинацией чаще предъявляли жалобы на гипертрофию глоточной миндалины, рецидивирующие отиты и снижение слуха ($p < 0,01$). Неудовлетворенность результатами лечения чаще отмечалась у пациентов с Эпштейна–Барр вирусной инфекцией (11,9% [95% ДИ 2,2–21,6]).

Выводы: эффективные варианты лечения и профилактики гипертрофии лимфоидной ткани глоточного кольца должны включать этиотропную терапию герпесвирусных инфекций.

Ключевые слова: дети, аденоиды, гипертрофия глоточной и небных миндалин, герпесвирусы, Эпштейна–Барр вирус, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6 типа.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р., Покровская Е.М. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 162–166. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–162–166

Objective: to evaluate the clinical and epidemiological features of chronic adenoiditis and adenotonsillitis in children with nasopharyngeal carriage of the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human herpesvirus 6. We conducted open comparative study, which involved 200 patients undergoing conservative and surgical treatment (adenotomy, adenotonsillotomy) at the ENT department of the Medical Center "Mart" (Kazan).

Results. We obtained positive result of herpesvirus test in 65% (95% CI 58.4–71.6), 130/200 cases. There were registered 92 cases of the Epstein-Barr virus infection (70.8% [95% CI 63–78.6]), 46 – cytomegalovirus (35.4% [95% CI 27.2–43.6]) and 56 – human herpesvirus 6 (43.1% [95% CI 34.6–51.6]). 100% of patients with herpesvirus 6 had recurrent respiratory diseases, an increase in the cervical group of lymph nodes; 36.4% (95% CI 16.4–56.4%), 8/22 of these patients did not need operative treatment. Patients with the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and their combination more often complained of hypertrophy of the pharyngeal tonsil, recurrent otitis and a decrease in hearing, $p < 0.01$. Patients with Epstein-Barr virus infection (11.9% [95% CI 2.2–21.6]), 5/42 were more often dissatisfied with the treatment results.

Conclusion: effective options of treatment and prevention of hypertrophy of the lymphoid tissue of the pharyngeal ring should include etiotropic therapy of herpesvirus infections.

Key words: children, adenoids, hypertrophy of pharyngeal and palatine tonsils, herpesviruses, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6.

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaliullina K.R., Pokrovskaya E.M. The Prevalence of Herpes Virus Infections in Children with Hypertrophy of the Glutal Mindaline. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63(5): 162–166 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–162–166

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна – д.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы имени профессора А.Ф. Агафонова, ORCID: 0000-0001-7763-5512

Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских

инфекций Казанского государственного медицинского университета Халиуллина Карина Равиловна – студентка Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Покровская Елена Михайловна – к.м.н., зав. ЛОР-отделением медицинской клиники «Март», ORCID: 0000-0001-9437-4895

420073 Казань, ул. Аделя Кутуя, д. 16

Хронические и рекуррентные инфекции респираторного тракта являются одним из основных направлений работы участковых педиатров, детских инфекционистов и отоларингологов. Причины обращения за медицинской помощью в данном случае весьма разнообразны: это острые и хронические риниты, фарингиты, ларингиты, тонзиллиты, аденоиды и аденоидиты и т.д. В последнее время количество больных с такими заболеваниями неуклонно растет. Показано, что большинство детей дошкольного и младшего школьного возраста из группы так называемых «часто болеющих» имеют клинические проявления хронического аденоидита, реже тонзиллита, гипертрофии аденоидных вегетаций — указанные заболевания составляют около 50–70% всех болезней ЛОР-органов у детей [1]. Очевидно, что состояние микробиоценоза носоглотки играет при этом немаловажную роль.

Этиология гипертрофии элементов лимфаденоидного глоточного кольца — предмет пристального внимания специалистов. И.В. Андриянова и соавт. (2015), используя методы газовой хроматографии и масс-спектрометрии, показали, что в носоглотке таких больных присутствуют микробы родов *Streptococcus* (10%), *Enterococcus* (11%), *Prevotella* (9%), *Fusobacterium/Haemophilus* (7%), *Bacteroides* (5%), *Pseudomonas* (7%), *Klebsiella* (10%), *Candida* (3%) и пр. [1]. Проведенные нами исследования дали схожие результаты: хроническая адено tonsиллярная патология характеризуется высокой частотой изоляции грибов рода *Candida* — 25,6% у 20 из 78) и ассоциаций возбудителей — 70,5% у 55 из 78): *S.aureus* в сочетании с *S.pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), *Klebsiella spp.* [2].

Согласно современным представлениям, на формирование микробиоты открытых полостей человеческого тела значимое влияние оказывают различные вирусы. В первую очередь это касается дисбиотических сдвигов микробиоценоза носоглотки при формировании хронической воспалительной патологии ЛОР-органов. Так, при обследовании детей перед проведением адено tonsиллотомии респираторные вирусы в 90,3% случаев обнаруживали при аденоидитах и в 77,1% при тонзиллитах, при этом признаки острых респираторных инфекций отсутствовали [3]. G. Buzatto и соавт. [4] в своих исследованиях по изучению профиля патогенов у детей со средним отитом с выпотом и гипертрофией аденоидов показали, что самой частой причиной этой патологии является сочетанное воздействие аденовирусов с пневмококками и *M.catarrhalis*.

В этом контексте широкая распространенность, способность к длительной персистенции в клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей, крови и лимфоидной ткани актуализируют проблему герпесвирусных инфекций при патологии лимфоглоточного кольца. Исследования по изучению распространенности Эпштейна—Барр-вирусной инфекции

у взрослых выявили, что 71–74% пациентов, подвергшихся тонзиллэктомии и адено tonsиллэктомии, имели активную репликацию вируса в носоглотке [5]. В работах Н. Faden и соавт. [6] показано, что вирус Эпштейна—Барр, наряду с другими респираторными вирусами, статистически значимо чаще выделяли у детей с клиникой аденоидитов и гипертрофией глоточной миндалины. С учетом сказанного становится очевидным, что лимфо-/эпителиотропные герпесвирусы должны иметь важное значение в формировании хронической воспалительной патологии верхних дыхательных путей и органов лимфоглоточного кольца.

Цель исследования: оценить клинико-эпидемиологические особенности хронических аденоидитов и адено tonsиллитов у детей с носоглоточным носительством Эпштейна—Барр-вирусной, цитомегаловирусной и ВГЧ-6*-вирусной инфекций.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено открытое сравнительное исследование, включившее 200 пациентов, получавших консервативное и хирургическое лечение (адено tonsиллотомия, адено tonsиллэктомия) в ЛОР-отделении «Медицинского центра "Март"» (г. Казань). В исследование вошли дети в возрасте от 2 до 13 лет с признаками гипертрофии небных и/или глоточной миндалин, с жалобами на заложенность носа, затруднение носового дыхания, храп и апноэ по ночам, рецидивирующие респираторные инфекции, риниты, ангины, отиты и т.д. в течение как минимум 3 мес. Критерии включения: наличие жалоб, соответствующих клинике хронического аденоидита или адено tonsиллита, гипертрофии аденоидных вегетаций; согласие родителей/опекунов на участие в исследовании; детский возраст. Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Интраоперационно под контролем эндоскопа проводили забор материала стерильным тампоном с поверхности глоточной миндалины для определения ДНК герпесвирусов: Эпштейна—Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа в полимеразной цепной реакции — ПЦР (клинико-диагностическая лаборатория СИТИЛАБ, г. Казань). У детей, не имеющих показаний к операции, материал забирали с задней стенки глотки стерильным тампоном при осмотре.

Полученные данные были обработаны с помощью статистических программ *Statistica 8.0*, *Microsoft Excel 2007*, онлайн-калькулятора <http://medstatistic.ru/calculators.html>.

Результаты

Положительный результат обследования на герпесвирусы был получен в 65% [95% ДИ 58,4–71,6] случаев — у 130 из 200 пациентов. Данные о структуре герпесвирусов, изолированных из носоглотки детей

* ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа.

с хроническим аденоидитом/тонзиллитом, приведены на рисунке.

Всего зарегистрировано 92 случая инфицирования вирусом Эпштейна–Барр (70,8% [95% ДИ 63–78,6]), 46 – цитомегаловирусом (35,4% [95% ДИ 27,2–43,6]) и 56 – вирусом герпеса человека 6-го типа (43,1% [95% ДИ 34,6–51,6]). Как моноинфекцию ДНК вируса Эпштейна–Барр (EBV) выделяли в 32,3% [95% ДИ 24,3–40,3] случаев – у 42 из 130 пациентов, вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6) – в 16,9% [95% ДИ 10,5–23,3] – у 22 из 130 ($p_{\text{EBV-HHV-6}}=0,004$), цитомегаловируса (CMV) – в 10,8% [95% ДИ 5,5–16,1] у 14 из 130 ($p_{\text{EBV-CMV}}<0,001$). Сочетанное носительство нескольких представителей семейства герпесвирусов диагностировали в 40% [94% ДИ 31,6–48,4] случаев – у 52 из 130 обследованных. Результаты лабораторного обследования позволили сформировать 4 группы пациентов:

- 1 – с Эпштейна–Барр-вирусной инфекцией, $n=42$;
- 2 – с цитомегаловирусной инфекцией, $n=14$;
- 3 – с вирусом герпеса человека 6-го типа, $n=22$;
- 4 – с различными вариантами сочетанного поражения несколькими герпесвирусами (микст), $n=52$.

Средний возраст детей в группе с Эпштейна–Барр-вирусной инфекцией статистически значимо отличался от такового у пациентов, инфицированных другими герпесвирусами – 5,9 [95% ДИ 0,4–11,3] года против 3,5–4,3 года ($p<0,01$). Примечательно,

что вирус герпеса человека 6-го типа чаще изолировали из носоглотки у девочек – в 63,7% [95% ДИ 43,7–83,7] случаев – у 14 из 22, а сочетание нескольких вирусов – у мальчиков – в 57,7% [95% ДИ 44,3–71,1] – у 30 из 52, однако различия статистически недостоверны ($p>0,05$). Данные по основным различиям клинко-эпидемиологических характеристик в сравниваемых группах приведены в табл. 1.

При сравнении основных клинических характеристик гипертрофии аденоидных вегетаций обращают на себя внимание различия, связанные с инфицированием вирусом герпеса человека 6-го типа. Такие пациенты в 100% случаев имели рекуррентные респираторные инфекции и относились к диспансерной группе часто болеющих, они реже прочих нуждались в хирургическом удалении аденоидов (36,4% [95% ДИ 16,4–56,4%]) – 8 из 22 пациентов, и в этой группе статистически значимо чаще регистрировали увеличение шейной группы лимфоузлов ($p<0,01$).

Гипертрофию глоточной миндалины ожидаемо чаще регистрировали у детей с Эпштейна–Барр-вирусной, цитомегаловирусной и микст-инфекциями, а доля пациентов с увеличением небных миндалин была примерно равной в сравниваемых группах. Следует отметить, что жалобы на затруднение носового дыхания чаще отмечались у детей с цитомегаловирусной инфекцией (100%), а с Эпштейна–Барр-вирус-

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические характеристики групп пациентов с хроническими аденоидитами/тонзиллитами и различными вариантами носоглоточного носительства герпесвирусов ($n=130$)

Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of groups of patients with chronic adenoiditis / tonsillitis and various variants of nasopharyngeal carriage of herpesviruses ($n=130$)

Изучаемый признак	EBV ($n=42$)	CMV ($n=14$)	HHV-6 ($n=22$)	Микст ($n=52$)	p
Доля пациентов с положительными результатами ПЦР, %*	32,3%	10,8%	16,9%	40%	$p_{1-2,3}<0,01$, $p_{4-2,3}<0,01$
Средний возраст, годы	5,9	3,8	3,5	4,3	$p_{1-2,3,4}<0,01$
Доля мальчиков, % (абс.)**	47,6 (20)	42,8 (6)	36,3 (8)	57,7 (30)	
Доля пациентов, % (абс.)**:					
гипертрофия глоточной миндалины 3-й степени	81 (34)	85,7 (12)	54,5 (12)	76,9 (40)	$p_{1-3}=0,026$
гипертрофия небной миндалины 3-й степени	47,6 (20)	42,9 (6)	45,5 (10)	46,2 (24)	
отсутствие показаний к хирургическому лечению	9,5 (4)	14,3 (2)	36,4 (8)	7,7 (4)	$p_{3-1,4}<0,01$
часто болеющие дети	47,6 (20)	42,9 (6)	100	67,3 (35)	$p_{3-1,2,4}<0,01$
рецидивирующие отиты (снижение слуха)	57,1 (24)	71,4% (10)	9,1 (2)	61,5 (32)	$p_{3-1,2,4}<0,01$
увеличение шейной группы лимфоузлов	85,7 (36)	28,6 (4)	100	88,5 (46)	$p_{2-1,3,4}<0,01$
персистирующая лихорадка	0	14,3 (2)	9,1 (2)	0	
заложенность носа	95,2 (40)	100	63,6 (14)	94,2 (49)	$p_{2-3}<0,01$, $p_{3-1,4}<0,01$
храп по ночам	52,4 (22)	85,7 (12)	45,5 (10)	40,4 (21)	$p_{2-1,3,4}<0,05$
апноэ	4,8 (2)	0	7,1 (1)	13,5 (7)	

Примечание. * Процент от общего числа пациентов с положительными результатами ($n=130$). ** Приведен процент от числа больных в группе, в скобках – абсолютное число. EBV – Эпштейна–Барр-вирус; CMV – цитомегаловирус; HHV-6 – вирус герпеса человека 6 типа.

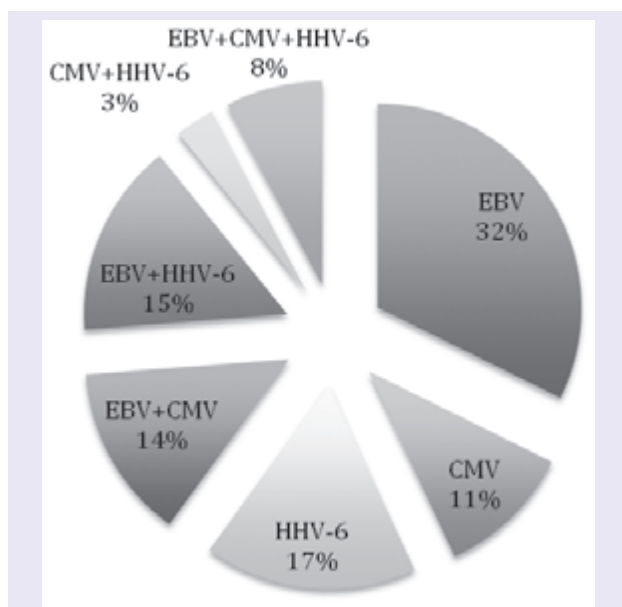


Рисунок. Герпетические вирусы, выделенные из носоглотки детей с хроническим воспалением органов лимфоглоточного кольца ($n=130$)

EBV – Эпштейна–Барр вирус; CMV – цитомегаловирус; HHV-6 – вирус герпеса человека 6-го типа.

Figure. Structure of herpesvirus in children with chronic inflammation of the organs of the lymphatic pharynx ($n=130$)

ной – несколько реже (95,2% [95% ДИ 88,8–101,6]), у 40 из 42 ($p>0,05$).

Учитывая, что аденоидные вегетации нарушают нормальное функционирование среднего уха, полученные нами различия между группами по частоте регистрации жалоб со стороны органов слуха вполне логичны и объяснимы: рецидивирующие эпизоды отитов, снижение слуха чаще наблюдали в группе пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом, поскольку именно для этих пациентов характерна гипертрофия глоточной миндалины ($p<0,01$ в сравнении с группой детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа).

Неудовлетворенность результатами лечения чаще отмечалась у пациентов с Эпштейна–Барр-вирусной

инфекцией. Ведущими жалобами были рецидивирующие инфекции респираторного тракта, нарушение акта дыхания (обструктивное апноэ по ночам) за счет компенсаторной гипертрофии небных миндалин. Необходимо сказать, что длительность послеоперационного наблюдения была небольшой (1–2 мес), а сведения о пациентах с рецидивом, нуждающихся в повторной адено/тонзиллотомии, учитывались по анамнезу жизни больных. Данные приведены в табл. 2.

Обсуждение и заключение

Необходимость изучения возможного влияния широко распространенных герпесвирусов на течение инфекционной и соматической патологии у детей в последнее время становится все более очевидной. Тропность этих вирусов к клеткам практически всех органов, формирование вторичных иммунодефицитных состояний, способность к персистенции делают эту проблему актуальной для врачей разных специальностей.

Известно, что вирусные инфекции запускают процессы «полного перепрограммирования» локального иммунного ответа, снижают продукцию интерферона 1-го типа и локально меняют баланс Т-клеток CD4+/CD8+ [4]. Показано, что респираторные вирусы изменяют экспрессию известных эпителиальных рецепторов для бактерий, усиливая их адгезию к эпителиальным клеткам. Слизистая оболочка дыхательных путей, пораженная вирусной инфекцией, становится более восприимчивой к бактериальным возбудителям [4]. Наряду с этим постоянная избыточная антигенная стимуляция (бактериальная, вирусная) может приводить к компенсаторному росту лимфоидной ткани носоглоточного кольца, формируя клиническую картину хронических аденоидита и тонзиллита, гипертрофии глоточной миндалины и тем самым формируя группу часто болеющих детей.

На сегодняшний день принято считать, что выделение из носоглотки представителей семейства герпесвирусов – явление частое и не требующее

Таблица 2. Число пациентов, неудовлетворенных результатами лечения (сохраняющаяся клиника, компенсаторная гипертрофия небных миндалин, рецидивы аденоидов)

Table 2. Number of patients unsatisfied with treatment outcome (persisting clinic, compensatory hypertrophy of palatine tonsils, relapses of adenoids)

Представитель семейства герпесвирусов	Без повторной операции		Повторная операция (тонзиллотомия, аденотонзиллотомия)	
	абс.	%	абс.	%
Результаты ПЦР отрицательные (нет герпесвирусов в носоглотке), $n=70$	4	5,7	0	
EBV, $n=42$	3	7,1	2	4,8
HHV-6, $n=22$	2	9,1	0	
EBV+CMV, $n=52$	0		1	1,9
EBV+HHV-6, $n=52$	1	1,9	0	

медицинского вмешательства. Однако результаты нашего исследования показали, что в большинстве случаев (65%) хронический аденоидит/тонзиллит в сочетании с гипертрофией аденоидных вегетаций у детей от 2 до 13 лет сопровождается выделением из зева ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа либо их комбинации. Вирус Эпштейна–Барр выделяли примерно у каждого второго ребенка с признаками аденоидита/тонзиллита, а цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа — у каждого четвертого. Клиника хронического воспаления органов носоглоточного кольца у детей, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом, отличалась от клинической картины у пациентов инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа. Заражение вирусом герпеса человека 6-го типа в 100% случаев сопровождалось жалобами на рекуррентные простудные заболевания, тогда как наличие в смывах из носоглотки ДНК вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса приводило к гипертрофии глоточной (чаще) и небных миндалин. Но наиболее объективным, на наш взгляд, показателем отрицательного влияния герпесвирусов на течение заболеваний органов лимфоидного кольца у детей

является неудовлетворенность пациентов результатами проведенного лечения. Неудачи терапии чаще всего ассоциировались с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр.

Необходимость хирургического лечения гипертрофии глоточной и небных миндалин в последнее время дискутируется. В 2018 г. опубликованы данные датских ученых, касающиеся изучения краткосрочных и долгосрочных рисков (срок наблюдения 30 лет, число обследованных 1 189 061) подобного рода операций. Они показали, что тонзиллэктомия была связана с почти трехкратным риском заболеваний верхних дыхательных путей ($RR=2,72$; 95% ДИ 1,54–4,80), аденотомия ассоциировалась с увеличением более чем в 2 раза относительным риском хронической обструктивной болезни легких ($RR=2,11$; 95% ДИ 1,53–2,92), схожим риском заболевания верхних дыхательных путей ($RR=1,99$; 95% ДИ 1,51–2,63) и конъюнктивитом ($RR=1,75$; 95% ДИ 1,35–2,26) [7].

При учете этих данных становится очевидной необходимость поиска эффективных вариантов консервативного лечения и профилактики гипертрофии лимфоидной ткани глоточного кольца, которые, без сомнения, должны включать и этиотропную терапию герпесвирусных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Андриянова И.В., Вахрушев С.Г., Каширцева И.А., Казакова О.Э. Результаты сравнительного исследования микробиоты носоглотки детей с хроническим аденоидитом по данным микробиологического исследования и масс-спектрометрии по микробным маркерам. Рос отоларингол 2015; 5 (78): 9–15. [Andriyanova I.V., Vahrushev S.G., Kashirceva I.F., Kazakova O.Eh. Results of comparative study of microbiome of nasopharynx in children with chronic adenoiditis in accordance with data of the microbiological study and mass-spectrometry by microbial markers. Ros otolaringol 2015; 5 (78): 9–15. (in Russ)]
2. Покровская Е.М., Халиуллина С.В., Халиуллина К.Р., Рахманова О.А., Скворцова Н.Н., Козлова В.Т. Этиологическая структура возбудителей аденоидитов у детей. Практическая медицина 2016; 3: 58–63. [Pokrovskaya E.M., Khaliullina S.V., Khaliullina K.R., Rahmanova O.A., Skvortsova N.N., Kozlova V.T. The etiological structure of the causative agents of adenotonsillitis in children. Prakticheskaya meditsina 2016; 3: 58–63. (in Russ)]
3. Martins R.B., Rocha L.P., Prates M.M., Gagliardi T.B., Biasoli B., Leite M.J. et al. Respiratory DNA viruses are undetectable in nasopharyngeal secretions from adenotonsillectomized children. PLoS One 2017; 12(3): e0174188. DOI: 10.1371/journal.pone.0174188
4. Buzatto G. P., Tamashiro E., Proenca-Moeda J.L., Saturno T.H., Prates M.C., Gagliardi T.B. et al. The pathogens profile in children with otitis media with effusion and adenoidhypertrophy. PLoS One 2017; 12(2): e0171049. DOI: 10.1371/journal.pone.0171049
5. Seishima N., Kondo S., Wakisaka N., Kobayashi E., Imoto T., Moriyama-Kita M. EBV infection is prevalent in the adenoid and palatine tonsils in adults. J Med Virol 2017; 89(6): 1088–1095. DOI: 10.1002/jmv.24737
6. Faden H., Callanan V., Pizzuto M., Nagy M., Wilby M., Lamson D. et al. The ubiquity of asymptomatic respiratory viral infections in the tonsils and adenoids of children and the impact on airway obstruction. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 90: 128–132. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.09.006
7. Byars S.G., Stearns S.C., Boomsma J.J. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 144(7): 594–603. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.0614

Поступила 26.07.18

Received on 2018.07.26

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Сложность диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии

Д.И. Садыкова¹, Д.Р. Сабирова¹, Н.В. Кустова¹, Н.Н. Фирсова², Г.А. Хуснуллина²¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;²ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия

The Complexity of Diagnosing Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

D.I. Sadykova¹, D.R. Sabirova¹, N.V. Kustova¹, N.N. Firsova², G.A. Khusnullina²¹Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;²Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия – прогрессирующее, на сегодняшний день неизлечимое заболевание неясной этиологии, характеризующееся интенсивным ремоделированием легочного сосудистого русла с преимущественным поражением дистальных легочных артерий и артериол. Диагностическим критерием заболевания является повышение среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. Диагностировать легочную гипертензию, особенно на ранних этапах, очень сложно, так как клинические симптомы неспецифичны. Приведено описание клинического случая диагностики и лечения ребенка с первичной легочной гипертензией высокой степени.

Ключевые слова: дети, легочная артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, диагностика, лечение, силденафил.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Кустова Н.В., Фирсова Н.Н., Хуснуллина Г.А. Сложность диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 167–171. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–167–171

Idiopathic pulmonary arterial hypertension is a progressive, incurable disease of unclear etiology; it is characterized by intensive remodeling of the pulmonary vascular bed with a predominant lesion of the distal pulmonary arteries and arterioles. A diagnostic criterion of the disease is an increase in the average pressure in the pulmonary artery more than 25 mm Hg. Arterial hypertension is difficult to diagnose, especially at the early stages due to non-specific clinical symptoms. The article describes the clinical case of diagnostics and treatment of a child with primary pulmonary hypertension of high degree.

Key words: children, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, diagnostics, treatment, sildenafil.

For citation: Sadykova D.I., Sabirova D.R., Kustova N.V., Firsova N.N., Khusnullina G.A. The Complexity of Diagnosing Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 167–171 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–167–171

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия является редким заболеванием, характеризующимся повышением среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст., и имеет плохой прогноз [1–3]. Заболевание представляет нечастую (1–4 случая на 1 млн детского населения), но важную и нерешенную проблему педиатрии, так как ведет к развитию и прогрессированию правожелудочковой недостаточности, значительно нарушает качество жизни ребенка и обуславливает преждевременную смерть [4]. По данным зарубежных клиник, медианная выживаемость для де-

тей после постановки диагноза составляла 10 мес, в то время как для взрослых этот показатель – 2,8 года [5]. По мере разработки терапии значительно улучшилось качество жизни, а также выживаемость детей [6]. В нынешнюю эпоху специфической терапии пятилетняя выживаемость детей с легочной артериальной гипертензией составляет 75% [7]. Тем не менее заболевание по-прежнему остается прогрессирующим с неблагоприятным прогнозом. К сожалению, использование специфической терапии позволяет улучшить функциональный класс гипертензии только в краткосрочной перспективе [8].

Повышение давления в малом круге кровообращения у детей наблюдается при многих заболеваниях сердечно-сосудистой, дыхательной и других органов и систем либо может быть самостоятельным заболеванием. Согласно педиатрическим регистрам, большинство случаев легочной гипертензии представлено идиопатическими и наследственными (синдромальными) вариантами, а также формами, ассоциированными с врожденными пороками сердца [9]. В некоторых случаях имеет место сочетание нескольких причин. Так, у ряда (18%) больных с пороком сердца наличие легочной гипертензии не может быть объяснено только сбросом крови через дефект, так как у них

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Садыкова Дина Ильгизаровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Сабирова Дина Рашидовна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Кустова Наталья Валентиновна – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Муштары, д.11

Фирсова Наталья Николаевна – зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

Хуснуллина Гульнара Азатовна – к.м.н., врач кардиологического отделения Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

параллельно выявляются мутации генов, ответственных за развитие легочной гипертензии.

Диагностика идиопатической легочной артериальной гипертензии представляет определенные трудности, так как симптомы и жалобы носят неспецифический характер и напоминают таковые при врожденных пороках сердца. В большинстве случаев клинические проявления у пациентов развиваются после формирования необратимых изменений в сосудах легких [10]. Отмечаются одышка, слабость, утомляемость, ангинозная боль в области сердца, головокружение, абдоминальный дискомфорт, может быть кровохарканье, синкопе. При объективном исследовании отмечается бледность кожных покровов, определяется усиленный сердечный толчок, обусловленный увеличением правого желудочка. Аускультация сердца обнаруживает усиление второго тона над легочной артерией (во втором межреберье слева), систолический шум в случае трикуспидальной недостаточности, диастолический шум недостаточности клапана легочной артерии (шум Грехема—Стилла). Развитие и прогрессирование правожелудочковой недостаточности сопровождаются пульсацией шейных вен, гепатомегалией, периферическими отеками, асцитом.

Рекомендуемый объем лабораторной диагностики: общий анализ крови, мочи; биохимическое исследование (оценка функционального состояния печени и почек, содержания белка), определение уровня гормонов щитовидной железы, тесты на ВИЧ, волчаночный антикоагулянт, коагулограмма, исследование на тромбофилию и др. Факторами неблагоприятного прогноза является повышение уровня тропонина Т, мозгового натрийуретического пептида, норадреналина, эндотелина-1 [11]. При анализе газового состава крови и исследовании функции внешнего дыхания регистрируется уменьшение диффузионной способности монооксида углерода (40–80% от нормального значения), снижение p_aO_2 , p_aCO_2 . При тяжелом течении заболевания уменьшение легочных объемов и скоростных показателей вентилиционной функции, гипоксемия наблюдаются уже на ранних стадиях. На ЭКГ, как правило, отмечают признаки перегрузки правых отделов сердца, могут быть нарушения сердечного ритма. Рентгенографически выявляется повышение прозрачности легочных полей на периферии вследствие обеднения легочного рисунка, выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, формирующих II дугу по левому контуру сердца (прямая проекция), расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца.

Эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее информативным неинвазивным методом диагностики легочной гипертензии. Наиболее часто при трансторакальной ЭхоКГ проводится расчет систолического давления в легочной артерии, основанный на использовании показателя пиковой скорости

потока трикуспидальной регургитации в модифицированном уравнении Бернулли. Необходимо помнить, что точность измерения этого важного показателя иногда вызывает затруднения, что приводит к недооценке степени легочной гипертензии. В некоторых случаях систолическое давление в легочной артерии, измеренное по потоку трикуспидальной регургитации, может быть оценено с весомой долей ошибки. В первую очередь такая ситуация складывается при несоблюдении правил проведения доплеровского исследования. Чрезвычайно важно ультразвуковой луч располагать как можно более параллельно потоку трикуспидальной регургитации, это позволит произвести наиболее точное измерение.

Для получения сопоставимых результатов рекомендован расчет среднего и диастолического давления в легочной артерии, по скорости струи легочной регургитации с использованием уравнения Бернулли. Дополнительными признаками легочной гипертензии являются: дилатация полости и гипертрофия миокарда правого желудочка, дилатация правого предсердия, расширение ствола легочной артерии и ее ветвей, изменение паттерна кровотока в легочной артерии, уменьшение времени ускорения систолического кровотока в стволе легочной артерии, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, изменение формы правого и левого желудочков с отклонением межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка и формирование его D-формы. В то же время необходимо помнить и о других причинах дилатации правых отделов сердца (дефект межпредсердной перегородки, аномальный дренаж легочных вен).

ЭхоКГ позволяет не только рассчитать давление в легочной артерии и определить степень его повышения, но и осуществить дифференциально-диагностический поиск причин легочной гипертензии (наличие и топическая диагностика врожденного порока сердца, кардиомиопатии). Кроме того, комплексная ЭхоКГ дает возможность оценить структурно-функциональное состояние сердца и прогностические параметры легочной гипертензии, к которым относятся: наличие выпота в полости перикарда, индексированная площадь правого предсердия, степень смещения межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка в диастолу (диастолический индекс эксцентричности), систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), индекс миокардиальной функции (индекс Tei). Доказана хорошая сопоставимость результатов ЭхоКГ с данными, полученными при катетеризации правых отделов сердца, что на данный момент является «золотым стандартом» оценки давления в легочной артерии, однако имеет ряд ограничений [12]. Учитывая, что катетеризация полостей сердца является инвазивной процедурой,

она не может использоваться для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения, тогда как ЭхоКГ идеально подходит для этой цели.

Дифференциально-диагностический поиск у пациентов с легочной артериальной гипертензией всегда представляет непростую клиническую задачу. В данном аспекте вызывает несомненный интерес клинический случай пациента с признаками легочной гипертензии и подозрением на наличие врожденного порока сердца с обсуждением выбранной тактики ведения больного.

Больной А., 3 года 6 мес., поступил планово в кардиохирургическое отделение Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) г. Казани с жалобами на слабость, утомляемость, потливость, одышку при минимальной нагрузке, сухой кашель, беспокойный сон, снижение аппетита. Из анамнеза известно, что клиническая картина начала развиваться 7 мес назад, когда появились слабость, вялость. Через 2 мес присоединился сухой кашель, который не поддавался терапии. Спустя еще два месяца появились жалобы на наличие цианоза носогубного треугольника при физической нагрузке, утомляемость, одышку, ребенок предпочитал сидеть и лежать. При выполнении рентгенографии органов грудной клетки выявлено выбухание дуги легочной артерии (см. рисунок). Наблюдался педиатром по месту жительства. Впервые ЭхоКГ выполнена в возрасте 3 года 3 мес, выявлена дилатация правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 41 мм рт. ст.). Подозрение на врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки вторичный высокий 10 мм по типу *sinus septum*. Частичный аномальный дренаж легочных вен? Проведена консультация кардиохирурга ДРКБ, запланирована госпитализация в отделение кардиохирургии для проведения катетеризации полостей сердца.

На момент поступления при осмотре — состояние тяжелое по основному заболеванию. Физическое развитие среднее. Кожные покровы бледные, чистые. Мышечная гипотония. Умеренное тахипноэ в покое. Грудная клетка при дыхании симметричная. Перкуторно над легкими звук легочный. Аускультативно в легких дыхание проводится по всем полям, везикулярное, хрипов нет. Перкуторно границы сердца не расширены, тоны сердца ритмичные, громкие. Обращает внимание выраженный акцент II тона над легочной артерией. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,0 см. Селезенка не пальпируется. Остальные органы и системы без патологии. Общеклинические анализы крови и мочи в норме. Из биохимических показателей отмечено повышение уровня D-димера до 816 пг/мл (норма 0–799 пг/мл).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень увеличена, эхогенность паренхимы нормальная; периваскулярные уплотнения по ходу

портальной вены. Отмечается расширение нижней полой вены и печеночных вен. Селезенка не увеличена. Почки без особенностей. На ЭКГ — ритм синусовый, отклонение электрической оси вправо, частота сердечных сокращений — 102 в минуту, увеличение правого предсердия, правого желудочка.

По данным ЭхоКГ — дилатация правых отделов сердца (правый желудочек 23 мм). Высокая легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 54 мм рт. ст.). Подозрение на врожденный порок сердца. (Дефект межпредсердной перегородки? Частичный аномальный дренаж легочных вен?)

Для исключения врожденного порока сердца и инвазивного определения давления в полостях сердца выполнена катетеризация правых отделов сердца. При инвазивном исследовании давление в легочной артерии 87/55 мм рт. ст. (нормы: пиковое систолическое давление — 25–30 мм рт. ст., диастолическое — 10–15 мм рт. ст.). Системное давление — 100/52–64 мм рт. ст. Данных о врожденном пороке сердца нет. Заключение: высокая легочная гипертензия.

Пациенту повторно проведена ЭхоКГ для «работы над ошибками». Получено давление в легочной артерии 80/51–60 мм рт. ст. Недооценка этого параметра сопоставима с данными литературы (различия между оценкой систолического давления в легочной артерии методом ЭхоКГ и результатами катетеризации сердца могут составлять от 3 до 38 мм рт. ст.). В нашем случае это связано с незначительной регургитацией на трикуспидальном клапане. Подсчеты среднего и диастолического давления в легочной артерии по потоку легочной регургитации, которые не используются стандартно в рутинной практике, оказались очень важными для достоверной оценки давления в легочной артерии, когда расчет систолического давления в легочной артерии затруднен. Знание показателей среднего и диастолического давления в легочной артерии, использование раз-

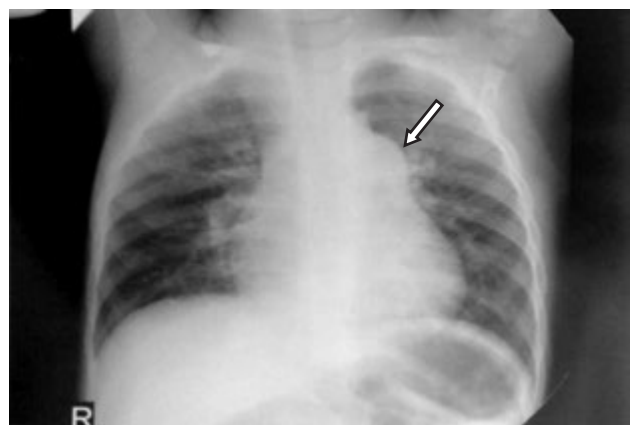


Рисунок. Рентгенография органов грудной клетки больного А. (объяснение в тексте)

Figure. Radiography of chest organs of patient A. (explanation in the text)

личных взаимодополняющих ультразвуковых доступов для более точного измерения скорости потока трикуспидальной регургитации позволяют повысить качество исследования. Особенно важно знать точный уровень давления в легочной артерии при динамическом наблюдении за пациентом.

Обследование больного было дополнено проведением компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости: по данным КТ определены признаки легочной гипертензии с расширением просвета ствола (25 мм) и ветвей (15 мм) легочной артерии. Выявлена неравномерная воздушность легочных полей, подчеркнутость интерстициального рисунка легких.

Результат теста шестиминутной ходьбы — 360 м.

На основании клинических данных и результатов проведенного обследования установлен диагноз: идиопатическая легочная артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность II А, функциональный класс II—III. Функциональный класс легочной гипертензии II—III.

Назначено лечение: специфическая терапия препаратом силденафил, диуретики (верошпирон), непрямые антикоагулянты (варфарин). На фоне лечения состояние пациента улучшилось: менее выражена одышка, повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшился цвет кожных покровов, уменьшились размеры печени. Ребенок выписан с улучшением на амбулаторный этап лечения под наблюдение кардиолога, даны рекомендации по приему препаратов. Рекомендован контроль ЭхоКГ в динамике. В процессе динамического наблюдения в течение 3 лет состояние пациента стабильное, цифры давления в легочной артерии без нарастания, проводимая терапия коррекции не требует.

Заключение

Данный пример демонстрирует, что диагностика идиопатической легочной артериальной гипертензии представляет определенные трудности, так как симптомы и жалобы носят неспецифический

характер. В среднем от момента появления симптомов до постановки диагноза проходит около двух лет. Наличие жалоб на одышку, выраженную утомляемость, потливость, вялость, сухой кашель должны вызывать у педиатра настороженность в отношении легочной гипертензии. Данные инструментального обследования в виде взбухания ствола легочной артерии на рентгенограмме органов грудной клетки служат немедленным показанием к проведению ЭхоКГ.

В настоящее время ЭхоКГ обладает всем спектром возможностей для обследования пациентов с легочной гипертензией как для диагностики заболевания и дифференциально-диагностического поиска, так и для оценки прогноза и наблюдения в динамике. При выявлении дилатации правых отделов сердца необходимо осуществить диагностический поиск, позволяющий выявить истинную причину патологии, а также достоверно рассчитать давление в легочной артерии, применяя все необходимые способы.

Назначение лекарственной терапии имеет определенные трудности, поскольку доказывающие эффективность и безопасность медикаментозных препаратов контролируемые исследования немногочисленны. Препарат силденафил детям в нашей стране назначается по решению врачебной комиссии, при наличии информированного согласия родителей пациента. Своевременность назначения специфической терапии непосредственно определяет прогноз заболевания. Силденафил воздействует на основное звено патогенеза легочной артериальной гипертензии, тем самым значительно улучшая гемодинамические показатели и, как следствие, облегчая симптомы и улучшение прогноза, что наблюдается у нашего пациента. В связи с тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом пациенты с легочной гипертензией должны на протяжении всей жизни наблюдаться в специализированных центрах.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fraisse A., Jais X., Schleich J.M., di Filippo S., Maragnès P., Beghetti M. et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. Arch Cardiovasc Dis 2010; 103(2): 66–74. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.12.001
2. Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J.L., Barbera J.A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30(20): 2493–537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297
3. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation 2010; 122(2): 156–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818
4. Ivy D. Pulmonary Hypertension in Children. Cardiol Clin 2016; 34(3): 451–472. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.04.005
5. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., Bergofsky E.H., Brundage B.H., Detre K.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension (Results from a national prospective registry). Ann Intern Med 1991; 115(5): 343–349.
6. Moledina S., Hislop A.A., Foster H., Schulze-Neick I., Haworth S.G. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. Heart 2010; 96(17): 1401–1406. DOI: 10.1136/hrt.2009.182378
7. Barst R.J., McGoon M.D., Elliott C.G., Foreman A.J., Miller D.P., Ivy D.D. Survival in childhood pulmonary arterial

- hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012; 125(1): 113–122. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026591
8. van Loon R.L., Roofthoof M.T., Delhaas T., van Osch-Gevers M., ten Harkel A.D., Strenghers J.L. et al. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol* 2010; 106(1): 117–124. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.02.023
9. Hansmann G., Hoepfer M.M. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 580–583. DOI: 10.1183/09031936.00065713
10. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М: Практика 2015; 928. [Pulmonary hypertension. I.E. Chazova, T.V. Martynyuk (eds). M: Praktika 2015; 928. (in Russ)]
11. Трисветова Е.Л. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Медицинские новости 2009; 15: 13–18. [Trisvetova E.L. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Meditinskie novosti* 2009; 15: 13–18.]
12. Janda S., Shahidi N., Gin K. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011; 97(8): 612–622. DOI: 10.1136/hrt.2010.212084

Поступила 29.07.18

Received on 2018.07.29

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек в структуре кистозных дисплазий у детей

Т.П. Макарова¹, В.П. Булатов¹, Н.В. Самойлова¹, Г.М. Самойлова¹, Л.В. Поладова²,
И.Н. Черезова¹, Ю.С. Мельникова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия;

²ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань, Россия

Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease in the Structure of Cystic Dysplasia in Children

T.P. Makarova¹, V.P. Bulatov¹, N.V. Samoylova¹, G.M. Samoylova¹, L.V. Poladova², I.N. Cherezova¹,
Yu.S. Melnikova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Кистозные дисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, на долю которых в структуре врожденных аномалий почек приходится 12–15%, а в структуре причин хронической почечной недостаточности у детей — 8–10%. Представлены результаты наблюдений пациентов с поликистозной болезнью почек. С целью изучения клинических особенностей течения различных форм кистозных дисплазий у детей проанализированы истории болезни детей с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным поликистозом почек. Выявлены клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения различных вариантов кистозных дисплазий почек.

Ключевые слова: дети, поликистоз почек, аутосомно-рецессивный поликистоз почек, аутосомно-доминантный поликистоз почек, сонография.

Для цитирования: Макарова Т.П., Булатов В.П., Самойлова Н.В., Самойлова Г.М., Поладова Л.В., Черезова И.Н., Мельникова Ю.С. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек в структуре кистозных дисплазий у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 172–176. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-172-176

Cystic dysplasia is a heterogeneous group of diseases, with 12–15% share in the structure of congenital kidney anomalies and 8–10% share in the structure of the causes of chronic renal failure in children. The article presents the results of observation of patients with polycystic kidney disease. To study the clinical features of the course of various forms of cystic dysplasia in children we analyzed the histories of children with autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney disease. We revealed clinical, laboratory and instrumental features of the course of various types of cystic renal dysplasia.

Key words: children, polycystic kidney disease, autosomal recessive polycystic kidney disease, autosomal dominant polycystic kidney disease, sonography.

For citation: Makarova T.P., Bulatov V.P., Samoylova N.V., Samoylova G.M., Poladova L.V., Cherezova I.N., Melnikova Yu.S. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease in the Structure of Cystic Dysplasia in Children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(5): 172–176 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-172-176

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Булатов Владимир Петрович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0392-6883

Самойлова Наталья Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3591-1301

Черезова Ирина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8961-0996

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6633-6381

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Самойлова Галина Михайловна — врач ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы

Поладова Людмила Вадимовна — зав. нефрологическим отделением ГАЗ Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9586-4634

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Кистозные дисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, на долю которых в структуре врожденных аномалий почек приходится 12–15%, а в структуре причин хронической почечной недостаточности у детей — 8–10% [1]. В 2010 г. S. Bonsib предложил классификацию кистозных заболеваний почек и врожденных пороков развития органов мочевой системы, представленную ниже в сокращенном виде [2].

I. Поликистозные заболевания почек:

A. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек:

- классическая форма — у новорожденных, у детей до 1 года жизни (инфантильная);
- детский тип с фиброзом печени;

B. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек: классическая форма (у взрослых); форма с ранней манифестацией в детском возрасте;

C. Доброкачественная кистозная болезнь почек;

D. Гломерулярная кистозная болезнь почек;

- II. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей;
 III. Тубулоинтерстициальные синдромы ± кисты;
 IV. Кистозные неоплазмы и неопластические кисты;
 V. Смешанные кисты.

Поликистозные заболевания более 10 лет назад стали идентифицировать с расстройствами, связанными с патологией цилий. Цилиопатии — генетически обусловленные заболевания, возникающие при нарушении структуры или функции цилий (ресничек), когда вследствие аномальной структуры ресничек усилена пролиферация кистозных клеток и секреция жидкости в просвет. Полиорганность поражений при поликистозной болезни почек легко объяснить, если рассматривать данную группу заболеваний с позиции цилиопатий [3].

Развитие кистозных аномалий связывают с нарушением эмбриогенеза в первые недели внутриутробной жизни, что приводит к несрастанию первичных почечных канальцев с зачатками собирательных трубочек протока метанефроса. В остальном нефрон формируется нормально и даже начинает функционировать. Однако не имея выхода в мочевыводящие пути, такой нефрон расширяется и превращается, по сути, в типичную ретенционную кисту. Кисты локализуются первоначально в корковом слое почек и никогда не имеют сообщения с нижележащими выводными протоками. Дальнейшие расхождения в генезе различных форм кистозных дисплазий почек носят в основном количественный характер.

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 20 детей с различными кистозными дисплазиями. Пациенты находились на обследовании в нефрологическом отделении Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ) с 2016 по 2017 г. Основные кистозные заболевания у детей были следующими: аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПКП) — у 6; аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПКП) — у 8; мультикистозная дисплазия почек — у 6 пациентов. Остальные заболевания были представлены лишь единичными случаями, среди которых: нефронофтиз Фанкони, врожденный нефротический синдром финского типа, кистозные дисплазии в рамках наследственных синдромов Барде—Бидля и Цельвегера. Для выявления особенностей течения заболевания выбраны критерии: возраст постановки диагноза; отягощенная наследственность; присутствие болевого, мочевого синдромов, артериальной гипертензии; наличие инфекции мочевой системы; снижение функции почек (стадия хронической болезни почек); наличие кистозных поражений других органов; сопутствующие аномалии развития мочевой системы.

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПКП, поликистоз почек у взрослых, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь, Поттер III). В 90% случаев удается проследить семейный характер забо-

левания, но 10% случаев возникают спорадически. Мутации в гене *PDK1* обнаруживаются в 85% случаев АДПКП. Ген *PDK1* (16p13.3) кодирует белок полицистин-1. Кисты в почках определяются к 10 годам у 64% больных и к 20 годам — у 90%. Почечная недостаточность, как правило, развивается к 50 годам. Мутации в гене *PDK2* составляют около 15% случаев АДПКП. Ген *PKD2* (4q21-23) кодирует белок полицистин-2. У этих пациентов болезнь прогрессирует медленнее и почечная недостаточность развивается к 70 годам.

До недавнего времени возраст проявления патологии рассматривался как критерий доминантного наследования поликистоза. Это было связано с тем, что зачастую заболевание диагностировалось только при появлении первых признаков хронической почечной недостаточности, которая в таких случаях возникает поздно, как правило, в возрасте 40–50 лет. Однако в настоящее время показано, что «взрослый» тип болезни может проявиться и у детей, и в определенной части случаев причиной хронической почечной недостаточности у них является именно это заболевание [4].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) служит ценным скрининговым методом при подозрении на поликистоз почек. На ранних стадиях АДПКП диаметр кист составляет от 0,1 до 5 мм. В этих случаях кисты определяются в виде повышения эхогенности паренхимы и эхографическая картина может быть неотличимой от АРПКП, однако пациенты обычно старше [5].

Мы наблюдали мальчика 11 лет с отягощенной наследственностью — поликистоз почек у матери. Из анамнеза: в возрасте 3 лет при УЗИ впервые отмечена повышенная эхогенность паренхимы почек. В 6 лет при УЗИ определена паренхима повышенной эхогенности с обеих сторон, неоднородная за счет гиперэхогенных включений и множественных диффузно расположенных мелких кист (2–4 мм) в корковом слое и субкапсулярно. Ребенку поставлен диагноз: поликистоз почек по аутосомно-доминантному типу.

При прогрессировании АДПКП эхографическая картина становится более типичной с увеличением размеров почек, содержащих множество кист различных размеров, приводящих к неровностям контуров почек. Между кистами могут обнаруживаться островки сохраненной паренхимы. Если при проведении скрининга к возрасту 19 лет кисты или паренхиматозные нарушения в почках не обнаруживаются, то диагноз АДПКП является крайне маловероятным.

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПКП, поликистозная болезнь новорожденных, Поттер I) обычно протекает тяжелее, а встречается значительно реже, чем АДПКП, — с частотой 1:10 000–1:50 000 населения. АРПКП обычно диагностируется в детском возрасте, в том числе у новорожденных. Существует связь с перипортальным фиброзом печени и протоковой гиперплазией, которые могут вызывать портальную гипертензию.

АРПКП обусловлен мутацией гена *PKHD1*, расположенного на коротком плече хромосомы 6 (6p12.3-p12.2). Продукт гена — белок фиброцистин (полидуктин) — вовлечен в ключевые моменты развития, дифференцировки, регуляции клеточной пролиферации в собирательных трубках почки и желчных протоках печени, поэтому проявления болезни касаются обоих органов. Мутантный фиброцистин быстро распадается. Нарушается функция ресничек, развивается расширение и удлинение канальцев. Признаки заболевания можно обнаружить внутриутробно при УЗИ, как правило, после 20-й недели беременности. В наших наблюдениях у 4 из 8 пациентов диагноз был установлен внутриутробно с выявлением характерной ультразвуковой картины медуллярного нефрокальциноза, синдрома «больших белых почек». У 4 детей диагноз установлен в возрасте до 2 лет.

Болезнь может быть классифицирована на следующие формы, различающиеся по проценту вовлеченных в патологический процесс канальцев, что, соответственно, определяет продолжительность жизни:

- перинатальная форма (поликистоз новорожденных) — встречается у младенцев, быстро приводит к летальному исходу, вовлечено 90–93% почечных канальцев. Почки увеличены в размерах, гиперэхогенны за счет нефросклероза, чашечно-лоханочная система не дифференцируется;
- инфантильная форма — вовлечено 60% канальцев, у младенцев развивается уремия, однако продолжительность жизни больше, чем при перинатальной форме;
- младенческий поликистоз — вовлечено 25% канальцев, у детей младшего возраста заболевание представлено артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью. Инфантильная форма и младенческий поликистоз, как правило, осложняются медуллярным нефрокальцинозом;
- ювенильная форма — вовлечено около 10% канальцев, симптомы обычно связаны с фиброзом почек, печени, портальной гипертензией. В этих поздних случаях вследствие процессов компенсаторной регенерации здоровой паренхимы почки значительно увеличены в размерах (в наших наблюдениях до 17х11 мм) с неровными контурами на фоне нефросклероза, что создает картину «больших белых почек», корково-мозговая дифференцировка отсутствует.

Сонографические признаки. Почки увеличены в размерах с множественными мелкими кистами (1–2 мм в диаметре), которые образуются из собирательных трубочек. Кисты выстраиваются радиально и становятся более сферическими при росте. Диффузное расширение канальцев разрывает почечную архитектуру с потерей кортико-медуллярной дифференцировки. Под капсулой почки может наблюдаться тонкий ободок сдавленной почечной паренхимы, которая гипоехогенна относительно слиш-

ком эхогенных остатков паренхимы. Внутриутробно у здорового плода почечный периметр составляет 27–30% абдоминального периметра; при поликистозной болезни новорожденных этот показатель повышается до 60%, что позволяет осуществлять пренатальную диагностику.

В наших наблюдениях у 4 из 8 детей отмечался синдром артериальной гипертензии. Кистозные поражения других органов наблюдались у 2 пациентов с АРПКП в виде множественных кист печени. У одного ребенка была выявлена сопутствующая аномалия развития мочевой системы — подковообразная почка. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отмечалось у 6 детей: хроническая болезнь почек 1-й стадии — у 1 ребенка, 2-й стадии — у 2 детей, 4-й стадии — у 2 детей, 5-й стадии — у 1. У двух девочек 11 и 17 лет с ювенильным вариантом АРПКП показатели СКФ сохранялись в пределах 73–93 мл/мин/1,73 м.

Клинический случай 1. Мальчик П., 2 лет. Диагноз: аутосомно-рецессивный поликистоз почек, инфантильный тип; пиелонефрит вторичный, хроническое рецидивирующее течение; нефрогенная гипертензия; хроническая болезнь почек 5-й стадии; фиброз печени, портальная гипертензия; дефект межпредсердной перегородки; анемия смешанного генеза средней степени тяжести.

Ребенок от пятой беременности: первая беременность — ребенок умер в возрасте 1 дня, на вскрытии — поликистоз почек, вторая беременность — девочка 6 лет без признаков поликистоза, третья, четвертая — неразвивающиеся беременности. Данная беременность с угрозой прерывания в I триместре.

На сроке 31 нед методом УЗИ плода выявлен порок развития органов мочевой системы — обнаружены почки больших размеров с недифференцированной паренхимой, представленной участками гипо- и гиперэхогенности. Установлен пренатальный диагноз: двусторонний поликистоз почек. От прерывания беременности родители отказались. В III триместре отмечалось выраженное маловодие. Роды третьи, на сроке 38 нед путем кесарева сечения. Ребенок родился в асфиксии средней степени с оценкой по шкале Апгар 4/5 баллов. Масса тела 3550 г, длина 52 см. Обращал на себя внимание увеличенный в размере живот, выраженная подкожная венозная сеть, пальпировались плотные увеличенные почки, пальпация печени и селезенки невозможна. Отмечались характерные признаки синдрома Поттера — уплощенный нос, западающий подбородок, микрогнатия.

На 3-й день жизни мальчик переведен в отделение реанимации новорожденных ДРКБ МЗ РТ на аппарате искусственной вентиляции легких в очень тяжелом состоянии с явлениями дыхательной, почечной недостаточности, с выраженным синдромом угнетения ЦНС. В ходе обследования

выявлено: анемия тяжелой степени, повышение уровня креатинина в крови до 188 мкмоль/л, мочевины до 33 ммоль/л, смешанный ацидоз. Артериальное давление 112/60 – 128/78 мм рт. ст.

Данные УЗИ: почки значительно увеличены в размерах, контуры четкие ровные. Дыхательная экскурсия слабая. Правая почка: 101x56 мм, левая почка: 105x56 мм. Паренхима правой почки – 22,8 мм, левой – 23,8 мм (утолщена). Кортиково-мозговая дифференцировка не определяется, паренхима повышенной эхогенности. При большом увеличении ткань почек представлена мелкими кистами диаметром до 1 мм (рис. 1).

Для дальнейшего лечения ребенок в возрасте 2 мес был переведен в нефрологическое отделение ДРКБ МЗ РТ, где находился в течение двух лет. Состояние ребенка тяжелое за счет почечной недостаточности, артериальной гипертензии (артериальное давление 120/68 – 131/70–145/77 мм рт.ст.). Масса тела 10 200 г, длина тела 78 см. (дистрофия по типу гипотрофии 2-й степени). Кормится смесью (полный гидролизат) через зонд. Живот значительно увеличен в объеме, пальпируются увеличенные почки, занимающие практически всю брюшную полость, печень +2 см. Диурез 500–550 мл/сут. В динамике в лабораторных показателях нарастала азотемия: креатинин крови 245–349 мкмоль/л, мочевина 40–45 ммоль/л. По данным УЗИ почек: правая почка 130x84 мм, левая – 135x84 мм. В возрасте 2 года 4 мес – летальный исход вследствие почечной и полиорганной недостаточности.

Приведенный клинический случай не представлял сложности для постнатальной диагностики. Однако он является яркой демонстрацией сложных этических проблем, возникающих при рождении ребенка с тяжелой генетической патологией, в том числе в плане ранней антенатальной диагностики

пороков и решения вопроса о пролонгировании или прерывании беременности, а также трудностей симптоматической терапии полиорганных нарушений у ребенка с АРПКП.

Клинический случай 2. Девочка В., 10 лет. Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. От второй беременности – девочка 4 лет (без признаков поликистоза почек).

Заболевание выявлено внутриутробно – «большие белые почки». С раннего возраста отмечались рецидивы пиелонефрита, эритроцитурия, микропротеинурия. Физическое, нервно-психическое развитие девочки соответственно возрасту. В возрасте 7 лет по результатам суточного мониторирования артериального давления выявлена гипертоническая нагрузка в дневное время по систолическому артериальному давлению – 92%, в ночное – по систолическому давлению – 63%, по диастолическому – 38%. Эпизодов мочевой инфекции, протеинурии не было. СКФ 83–95 мл/мин/1,73 м². В анализах мочи по пробе Зимницкого – колебания удельного веса 1005–1018 при суточном диурезе 860–900 мл.

УЗИ почек: почки увеличены в размерах. Контуры ровные, четкие. Положение обычное. Дыхательная экскурсия активная. Размеры: левая – 111x45 мм, паренхима – 13 мм.; правая – 106x42 мм., паренхима – 12 мм. Эхогенность паренхимы обеих почек повышена, I–II степень, преимущественно за счет медуллярного слоя с обеих сторон. В проекции медуллярного слоя мелкие кальцинаты от 1,7 до 2 мм в диаметре и единичные кальцинаты в проекции коркового слоя по ходу *arteria arcuata* с обеих сторон. Визуализируются мелкие анэхогенные структуры от 1,7 мм до 2 мм в диаметре с обеих сторон, справа – до 4 мм в диаметре. Кортиково-мозговая дифференцировка нечеткая (рис. 2).

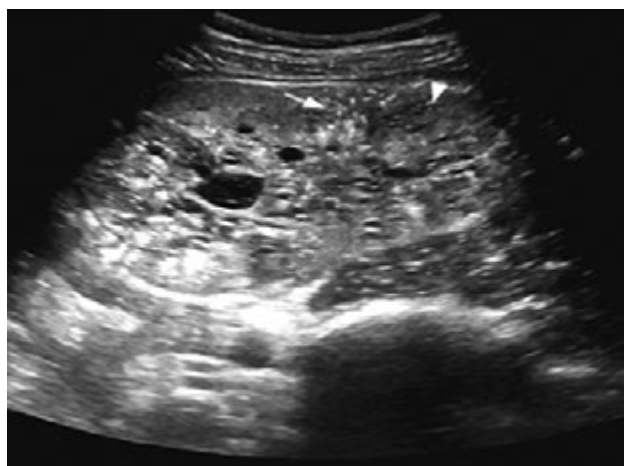


Рис. 1. Сонограмма почек ребенка П. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек

Fig. 1. Sonogram of the child's kidneys P. Autosomal recessive polycystic kidney



Рис. 2. Сонограмма почек ребенка В., 10 лет. Поликистоз почек, осложненный медуллярным нефрокальцинозом. Симптом «веточки укропа»

Fig. 2. Sonogram of the of the child's kidneys V., 10 years old. Polycystic kidney disease complicated by medullary nephrocalcinosis. Symptom of «sprigs of dill»

Спиральная компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства: на серии томограмм печень незначительно увеличена, структура без достоверных очаговых изменений, контуры ровные, внутripеченочные желчные протоки не расширены. Увеличение размеров почек, единичные мелкие гиподенсивные очаги, не накапливающие контраст в паренхиме правой и левой почек.

Закключение

Кистоз почек является актуальной проблемой педиатрии, что обусловлено большой распространенностью, особенностями течения и исхода, серьезным прогнозом. Наиболее актуальными в педиатрической практике являются следующие варианты кистозных аномалий почек: аутосомно-рецессивный поликистоз почек (Поттер I), мультикистозная дисплазия (Поттер II) и аутосомно-доминантный поликистоз почек (Поттер III), требующие современной диагностики для определения прогноза и тактики ведения пациентов.

При АРПКП характерно осложненное течение беременности и отягощенный акушерский анамнез: гестоз, угроза прерывания в I триместре. Предшествующие беременности матерей пациентов с АРПКП сопровождались внутриутробной гибелью плода и смертью новорожденного в первые дни жизни. Маловодие представляется как важный прогностический признак тяжелого течения АРПКП. Пренатальное выявление «больших белых почек» предполагает тяжелое течение АРПКП, однако возможно и при относительно благоприятном течении юношеской формы заболевания. Выявлена высокая частота развития артериальной гипертензии у новорожденных и грудных детей с АРПКП.

Необходимо динамическое обследование гепатобилиарной системы пациентов, поскольку

АРПКП и АДПКП сопровождаются поликистозом печени и поджелудочной железы (холангиокистоз при АРПКП и простые кисты при АДПКП). Сонография является достаточным и высокоинформативным методом диагностики данных заболеваний. Возможно возникновение сложностей при дифференцировании АРПКП и АДПКП с ранним дебютом (что встречается редко). При относительно благоприятной ювенильной форме АРПКП и на ранних стадиях АДПКП по данным УЗИ кисты в почках могут выглядеть одинаково. В таких случаях наличие фиброза печени или болезни Кароли указывает на АРПКП, а при АДПКП следует искать поликистоз почек у одного из родителей.

Для своевременной диагностики АДПКП необходимо проведение динамического (сонографического) наблюдения за детьми, у которых в семейном анамнезе значатся случаи поликистоза почек. Наблюдение должно быть ежегодным до достижения возраста 19 лет. Если манифестация поликистоза почек не произошла до этого возраста, можно быть уверенным, что в дальнейшем у обследуемого нет риска развития поликистоза почек.

В настоящее время при диагностике поликистоза почек требуется генетическая идентификация. Молекулярно-генетический метод имеет большую диагностическую значимость в подтверждении как АРПКП, так и АДПКП, однако он остается дорогостоящим. Семьи, имеющие детей с поликистозом почек, нуждаются в медико-генетическом консультировании, так как с помощью молекулярно-генетической диагностики возможны уточнение генетической формы болезни, оценка риска рождения больного ребенка при последующих беременностях, а также определение показаний и проведение пренатальной ДНК-диагностики. Несомненно, следует учитывать и многообразные этические моменты, связанные с этой тяжелой генетической патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Игнатова М.С.* Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития. *Нефрология и диализ* 2011; 13(2): 66–75. [Ignatova M.S. Problems of nephrology of childhood at the present stage of development. *Nefrologiya i dializ* 2011; 13(2): 66–75. (in Russ)]
2. *Bonsib S.M.* The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(4): 554–568. DOI: 10.1043/1543-2165-134.4.554
3. *Андреева Э.Ф., Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Поликистоз почек. *Клиническая нефрология детского возраста*. Санкт-Петербург: Левша 2008; 121–143. [Andreeva E.F., Papayan A.V., Savenkova N.D. Polycystic kidney disease. *Clinical Nephrology of childhood*. Saint Petersburg: Levsha 2008; 121–143. (in Russ)]
4. *Андреева Э.Ф.* Катамнез детей и подростков с поликистозом почек. *Нефрология* 2016; 20(3): 60–68. [Andreeva E.F. Catamnesis of children and adolescents with polycystic kidney disease. *Nefrologiya* 2016; 20(3): 60–68. (in Russ)]
5. *Bergman C.* ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatric Nephrology* 2015; 30(1): 15–30. DOI 10.1007/s00467-013-2706-2

Поступила 29.07.18

Конфликт интересов:

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

Received on 2018.07.29

Conflict of interest:

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

Болезнь Лафори — трудный пациент в работе невролога

Р.Г. Гамирова^{1,2}, Р.М. Шаймарданова³

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;

²Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия;

³ГАОУЗ «Детская городская больница № 8», г. Казань, Россия

Lafora Disease. A Difficult Patient in the Neurologist's Practice

R.G. Gamirova^{1,2}, R.M. Shaymardanova³

¹Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;

²Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³Children's City Hospital No. 8, Kazan, Russia

Представлен клинический случай болезни Лафори — редкого генетически детерминированного заболевания (мутации в генах *EPM2A* или *EPM2B*) из группы прогрессирующих форм миоклонус-эпилепсий с аутосомно-рецессивным типом наследования. Симптомы болезни Лафори в начале заболевания могут напоминать клинику идиопатических генерализованных эпилепсий. Отсутствие эффекта от лечения противосудорожными средствами, появление новых видов приступов, прогрессирование когнитивных нарушений позволили исключить диагноз идиопатической генерализованной эпилепсии с изолированными судорожными приступами и юношеской миоклонической эпилепсии. Описанный случай свидетельствует о необходимости информированности невролога о редких генетических синдромах и настороженности в отношении прогрессирующих миоклонус-эпилепсий.

Ключевые слова: болезнь Лафори, идиопатические генерализованные эпилепсии, дифференциальная диагностика миоклонических эпилепсий, когнитивные нарушения.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Шаймарданова Р.М. Болезнь Лафори — трудный пациент в работе невролога. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 177–183. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–177–183

We described a clinical case of Lafora disease, a rare genetically determined disease (mutations in the *EPM2A* or *EPM2B* genes) from the group of progressive myoclonus-epilepsy forms with an autosomal recessive type of inheritance. The symptoms of the beginning of Lafora disease are similar to the symptoms of idiopathic generalized epilepsy. The absence of the effect of treatment with antiepileptic drugs, the manifestation of new types of seizures, the progression of cognitive impairments allowed us to exclude idiopathic generalized epilepsy with isolated convulsive seizures and juvenile myoclonic epilepsy. The case described in the article indicates the need for the neurologist to be aware of rare genetic syndromes and alertness to progressing myoclonus-epilepsies.

Key words: Lafora disease, idiopathic generalized epilepsy, differential diagnostics of myoclonic epilepsy, cognitive disturbances.

For citation: Gamirova R.G., Shaymardanova R.M. Lafora disease. Lafora Disease. A Difficult Patient in the Neurologist's Practice. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63(5): 177–183 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–177–183

Болезнь Лафори — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы прогрессирующих форм эпилепсии с миоклонусом, характеризующееся генерализованными и фокальными эпилептическими приступами (с облигатным наличием миоклонуса), экстрапирамидными нарушениями, расстройством высших психических функций с наступлением деменции, быстрым прогрессированием и летальным исходом [1]. Преобладание миоклоний с прогрессирующим течением объединяет не менее

15 нозологических форм, относимых к миоклонус-эпилепсии. Хотя, по данным Марсельской группы согласования (1990), абсолютное большинство составляют 5 заболеваний: болезнь Унферрихта—Лундборга, болезнь Лафори, нейрональный цероидный липофусциноз, митохондриальные болезни и сиалидоз [2]. Болезнь Лафори вызвана мутациями в генах *EPM2A* (локус 6q24) или *EPM2B* (*NHLRC1*) (локус 6p22.3), кодирующих соответствующие патологические белки лафорин и малин [3, 4]. При патоморфологическом исследовании в головном мозге и других органах больных обнаруживаются характерные базофильные цитоплазматические амилоидные включения — тельца Лафори, состоящие из кислых мукополисахаридов [5].

Болезнь Лафори встречается в любой популяции. Наиболее часто заболевание регистрируется в средиземноморских странах (Испания, Италия, Франция), странах Северной Африки, Ближнего Востока и некоторых регионах Южной Индии, где существует высокая степень кровнородственных браков [6, 7].

© Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, 2018

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Казанского федерального университета, ст. научн. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д.18

Шаймарданова Роза Мударисовна — врач-детский невролог, эпилептолог Детской городской больницы № 8, ORCID: 0000-0001-6287-8896

420061 Казань, ул. Бари Галеева, д.11

По данным литературы, общая частота различных форм прогрессирующих миоклонус-эпилепсий составляет около 1% от всех форм эпилепсии и до 10% от всех форм миоклонических эпилепсий [8].

Возраст начала болезни Лафоры 6–20 лет, в среднем 14 лет [9]. Первые симптомы — генерализованные тонико-клонические приступы, чаще возникающие в первые часы после пробуждения. В течение 8 мес — 1,5 лет присоединяется корковый эпилептический миоклонус, который характеризуется массивными хаотичными подергиваниями в руках, ногах и позже — в аксиальной мускулатуре, обычно с вовлечением мышц-разгибателей [1]. В развернутой стадии заболевания у пациентов появляются атонические и атонически-астатические приступы, лишаящие больного возможности самостоятельно передвигаться. Атонические приступы заметны при обследовании пациентов в положении стоя с вытянутыми вперед руками. При этом наблюдаются хаотичные движения кистей вниз («хлопающий тремор»), опускание рук, чаще одностороннее или асимметричное с возможным выпадением предметов [1]. Характерный синдром — фокальные приступы без утраты сознания со зрительными нарушениями (простые и сложные галлюцинации, скотомы, преходящая корковая слепота), которые могут проявляться в начале болезни [10]. В развернутой стадии заболевания отмечается быстропрогрессирующая деменция, рефрактерный эпилептический статус, психоз, мозжечковая атаксия, дизартрия, мутизм и респираторная недостаточность, которые приводят к смерти. Продолжительность жизни составляет не более 10 лет от начала заболевания [6, 7].

При неврологическом обследовании определяется мышечная дистония, интенционный тремор, миопопадание, нистагм, атаксия, нарушения письма, дизартрия. С начала заболевания появляются когнитивные нарушения в виде ухудшения памяти, проблем в обучении, снижение настроения. По мере прогрессирования процесса наступает деменция.

В начале заболевания при электроэнцефалографии (ЭЭГ) основная активность фона может быть нормальной, с последующим замедлением по мере прогрессирования заболевания [11]. Основной ЭЭГ-паттерн — короткие разряды генерализованной пик-полипик-волновой активности в фоне и при ритмической фотостимуляции [1]. Важная ЭЭГ-особенность болезни Лафоры — наличие региональной эпилептиформной активности в виде изолированных острых волн или пик-полипик-волн в затылочных отведениях, возникающих при фоновом исследовании и при ритмической фотостимуляции [9].

При проведении нейровизуализации в начале заболевания результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут быть нормальными. На этапе развернутой стадии может быть выявлена мозжечковая или корковая атрофия. По данным МР-спек-

троскопии отмечаются метаболические изменения мозжечка, базальных ганглиев и лобной коры головного мозга [12].

Дифференциальный диагноз. На начальных этапах заболевания клинические картины болезни Лафоры и идиопатической генерализованной эпилепсии (такой как ювенильная миоклоническая эпилепсия) идентичны. Поэтому в ранние стадии заболевания идиопатических генерализованных эпилепсий лекарственная устойчивость и замедление основной активности должны привести к подозрению на болезнь Лафоры. Однако основной дифференциальный диагноз касается других форм прогрессирующих миоклонус-эпилепсий: болезни Унферрихта–Лундборга, нейронального липофусциноза, миоклонической эпилепсии с рваными красными волокнами (MERRF) и сиалидоза [12]. Болезнь Лафоры отличается от болезни Унферрихта–Лундборга более поздним дебютом, наличием фокальных приступов со зрительными нарушениями. Кроме того, отличительными особенностями болезни Лафоры являются: отсутствие подкоркового неэпилептического миоклонуса, возникновение атонических приступов, выраженные экстрапирамидные нарушения, развитие деменции, замедление основной активности фона, наличие региональной эпилептиформной активности на ЭЭГ и быстрое прогрессирование заболевания с летальным исходом [1].

Клинический случай болезни Лафоры у пациента И. 17 лет

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Роды в срок, физиологические. До начала заболевания развивался без отклонений. Наследственный анамнез не отягощен, родители здоровы и в родстве не состоят, ребенок в семье единственный.

Впервые в 13 лет у мальчика на фоне гипертермии до 39°C появилась сильная боль в области живота с последующей утратой сознания и клоническими подергиваниями конечностей, продолжительностью до 1 мин. Пациент находился без сознания около 20 мин. В связи с отсутствием каких-либо изменений по результатам параклинического обследования лечение назначено не было. В 16 лет во время бодрствования отмечался генерализованный судорожный приступ, длительностью около 1 мин с постприступным сном. В течение дня после эпилептического припадка пациента беспокоила длительная головная боль выраженной интенсивности. После проведенного в ДГБ № 8 обследования, включая видео-ЭЭГ-мониторинг, был поставлен диагноз: идиопатическая генерализованная эпилепсия с изолированными судорожными приступами. По результатам видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна было зарегистрировано умеренное замедление основной активности. При бодрствовании, особенно при проведении проб на ритмическую фотостимуляцию и гипервентиляцию, отмечена эпи-

лептиформная активность высокого индекса: генерализованные разряды из недостаточно регулярных комплексов пик-, полипик-медленная волна амплитудой до 150–300 мкВ с амплитудным преобладанием в лобных областях альтернирующей латерализации длительностью до 1–2 с с тенденцией к частоте 3–4 Гц (рис. 1, 2). Эпилептические припадки во время исследования не зафиксированы. Пациенту была назначена вальпроевая кислота в дозе 23 мг/кг.

В дальнейшем на фоне регулярного лечения вальпроевой кислотой приступов не было в течение 8 мес, однако наблюдались побочные эффекты в виде повышения уровня аминотрансфераз, тромбоцитопении. Появившийся тремор рук также был расценен как побочный эффект терапии. Спустя несколько месяцев присоединились пароксизмы внезапных падений, каскадные приседания с ощущением «удара» под колени, а впоследствии – замирания, вздрагивания с выпадением предметов из рук, усилился тремор в руках. Появились жалобы на снижение массы тела при нормальном сбалансированном питании.

После проведенного видео-ЭЭГ-мониторинга с учетом присоединившихся миоклоний, замираний был установлен диагноз: юношеская миоклоническая эпилепсия. К лечению был подключен левитирацетам. На фоне снижения дозы вальпроевой кислоты до 14 мг/кг и повышения дозы левитирацетама до 25 мг/кг произошло учащение приступов. Далее вследствие отсутствия эффекта левитирацетам

заменен на топирамат. На фоне регулярной терапии вальпроевой кислотой (14 мг/кг), топираматом (2 мг/кг) приступы сохранялись, отмечались жалобы на снижение аппетита, заторможенность, ухудшение памяти, тремор в руках, в анализах крови по-прежнему регистрировалась тромбоцитопения и повышение уровня аминотрансфераз. Замена топирамата на ламотриджин также не способствовала контролю припадков. В течение следующего года постепенно манифестировали проблемы с передвижением из-за постоянных атонически-астатических приступов с падениями, усилился тремор в руках. Отмечалось снижение памяти, ухудшение речи, потеря массы тела, общая слабость, подавленное настроение, заторможенность.

При осмотре в 17 лет предъявлялись жалобы на замирания до нескольких раз в день, многократные вздрагивания в руках, во всем теле в течение дня, общую слабость, снижение массы тела. Помимо этого отмечались частые состояния в виде «удара» под колени, с приседанием, падением, генерализованные судорожные припадки во время ночного сна с частотой до нескольких раз в неделю. В когнитивной сфере: ухудшение памяти, речи, заторможенность.

Объективно: высокий, пониженного питания, в соматическом статусе изменений не найдено. В неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы без патологии. В двигательной сфере: мышечная сила не снижена, парезов нет, тонус мышц диффузно

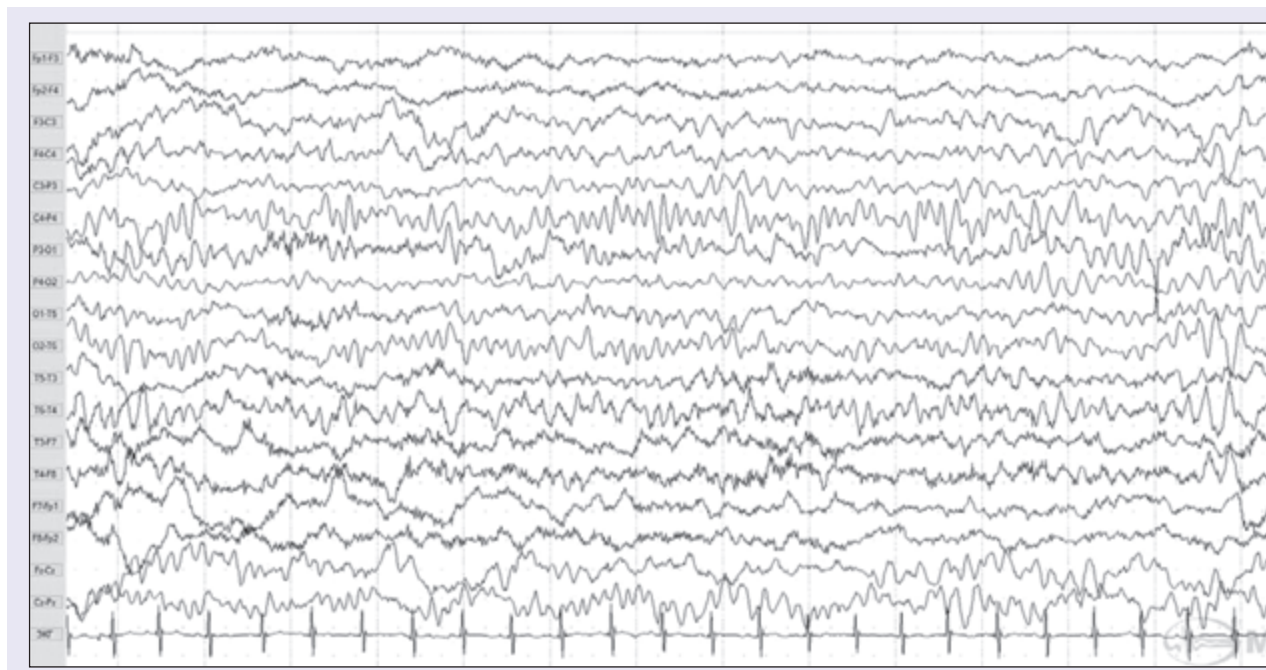


Рис. 1. Видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования (фрагменты). Пациент И., 16 лет.

а – дезорганизация и умеренное замедление фоновой активности; б – дезорганизация основного ритма и генерализованная эпилептиформная активность

Fig. 1. Video-EEG-monitoring of wakefulness (fragments). Patient I., 16 years old.

а – disorganization and moderate slowdown of background activity; б – disorganization of the main rhythm and generalized epileptiform activity

снижен, сухожильные рефлексы высокие, равные. Однако двигательная активность ограничена из-за частых миоклоний. В чувствительной сфере нарушений не выявлено. Неустойчив в позе Ромберга. Координаторные пробы выполняет неточно, с умеренной интенцией, походка атактическая. Дизартрия. Снижение когнитивных функций.

При осмотре офтальмолога патологии не обнаружено.

Нейропсихолог выявил грубые нарушения когнитивных функций: модально-неспецифические нарушения памяти, снижение внимания и зрительно-пространственного гнозиса, регуляторной функции.

При записи суточного видео-ЭЭГ-мониторинга корковая ритмика в состоянии бодрствования уме-

ренно замедлена и дезорганизована. В состоянии бодрствования с высоким индексом и со снижением индекса во сне зарегистрирована мультирегиональная и генерализованная эпилептиформная активность. В состоянии бодрствования и во сне зарегистрировано множество генерализованных эпилептических миоклонических приступов разной степени выраженности до тотального миоклонуса в различных группах мышц. Вздрагивания сопровождались появлением на ЭЭГ генерализованных разрядов сгруппированных пиков и комплексов пик-волна.

При проведении МРТ головного мозга GE Signa 3 T на серии T2 FSE, T1 IR, FLAIR, T1-, T2-взвешенных томограмм головного мозга очаговых и объемных образований головного мозга не обнаружено.

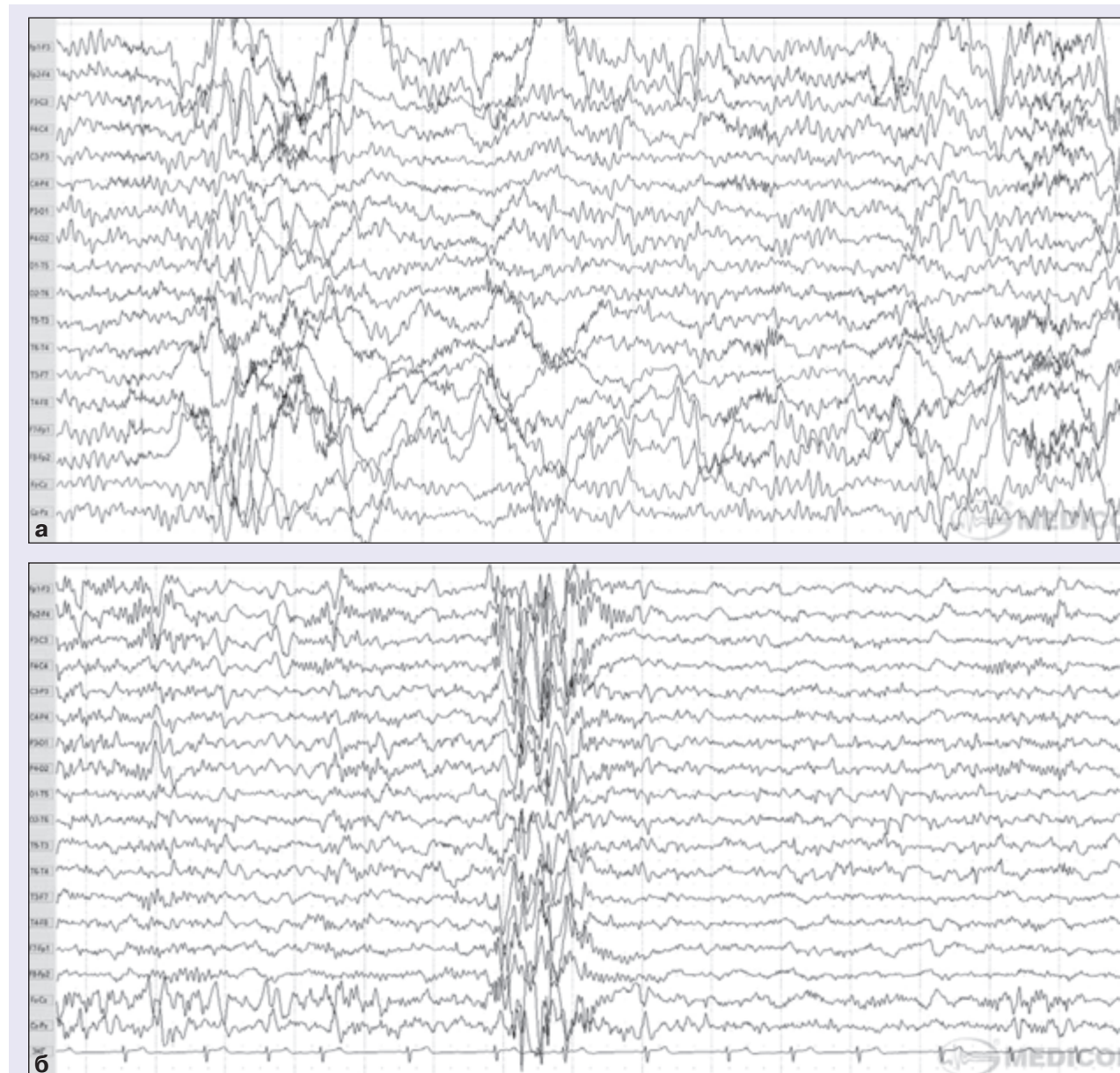


Рис. 2. Видео-ЭЭГ-мониторинг сна (фрагмент): генерализованная эпилептиформная активность во II стадию сна. Пациент И., 16 лет.

Fig. 2. Video-EEG-monitoring during sleep (fragment): generalized epileptiform activity in II stage of sleep. Patient I., 16 years old.

Учитывая прогрессирование заболевания, совокупность клинических и параклинических данных, фармакорезистентность, прогрессирующее ухудшение когнитивных функций, пациенту было решено провести молекулярно-генетическое исследование. По результатам ДНК-секвенирования методом NGS (next-generation sequencing) с использованием панели «Наследственные эпилепсии» выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 1-м экзоне гена *EPM2A* в гомозиготном состоянии, приводящий к появлению сайта преждевременной терминации в 86-м кодоне. Мутации гена *EPM2A* в гомозиготном состоянии описаны у пациентов с аутосомно-рецессивной прогрессирующей миоклонической эпилепсией Лафоре. Выявленный вариант мутации у пациента И. нарушает синтез полноразмерного белка. Мутация определена как патогенная, имеющая отношение к фенотипу пациента.

Таким образом, по результатам комплексного обследования, включая генетический тест, установлен диагноз: прогрессирующая миоклонус-эпилепсия (болезнь Лафоре).

В настоящее время пациент принимает вальпроевую кислоту в дозе 2000 мг/сут (28 мг/кг), клоназепам в дозе 3 мг/сут. После начала приема клоназепама отмечено уменьшение тремора, вздрагиваний в руках. Однако сохраняются замирания, генерализованные судорожные припадки, приступы с приседанием и падением.

Обсуждение

Яркие клинические и ЭЭГ-особенности болезни Лафоре, казалось, должны были способствовать ранней диагностике. Однако учитывая редкость заболевания, необходимо констатировать недостаточность опыта и знаний практикующих врачей-неврологов в отношении прогрессирующей миоклонус-эпилеп-

сии. Генетический скрининг остается дорогостоящим, назначение молекулярно-генетических исследований должно быть четко обосновано и базироваться на однозначных клинических и ЭЭГ-доказательствах [13].

Подтверждение диагноза с помощью молекулярно-генетического теста в настоящее время пока не открывает новых путей лечения, но избавляет больных от других диагностических обследований и, главное, позволяет предупредить повторные случаи болезни в отягощенных семьях путем дородовой ДНК-диагностики [13]. В случае недоступности генетического исследования либо неокончательного его ответа возможно проведение биопсии кожи, скелетных мышц, протоков потовых желез в подмышечной области с целью обнаружения телец Лафоре. Результаты анализа биоптата с выявлением телец Лафоре считаются окончательным диагностическим критерием, но исследование требует высококвалифицированного патологоанатома.

Таким образом, несмотря на редкость заболевания необходимо помнить о повсеместной распространенности болезни Лафоре. Поэтому в работе невролога-эпилептолога следует быть настороженным в случае появления у пациента с симптомами юношеской миоклонической эпилепсии негативного миоклонуса, когнитивных нарушений, положительных мозжечковых, экстрапирамидных симптомов, фармакорезистентности. Следует обратить внимание на особенности ЭЭГ-картины: замедление основной активности, выраженная фотосенситивность и появление региональной эпилептиформной активности. При подозрении у пациента болезни Лафоре необходимо выполнить оценку видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике, провести нейропсихологическое тестирование, нейровизуализацию с более высокой разрешающей способностью и в конечном счете решить вопрос о генетическом тестировании.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М: АртСервис Лтд. 2011; 669–673. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtService Ltd. 2011; 669–673. (in Russ)]
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М: Медицина 2010; 248. [Karlova V.A. Epilepsy in children and adult females and males. Manual for the Physician. Moscow: Meditsina 2010; 248 (in Russ)]
3. Minassian B.A., Lee J.R., Herbrick J.A., Huizenga J., Sylvia S., Mungall A.J. et al. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 1998; 20(2): 171–174. DOI:10.1038/2470
4. Chan E.M., Bulman D.E., Paterson A.D., Turnbull J., Andermann E., Andermann F. et al. Genetic mapping of a new Lafora progressive myoclonus epilepsy locus (EPM2B) on 6p22. *J Med Genet* 2003; 40(9): 671–675. DOI: 10.1136/jmg.40.9.671
5. Lafora G.R., Glueck B. Contribution to the histopathology and pathogenesis of myoclonic epilepsy. *Bull Gov Hosp Insane* 1911; 3: 96–111.
6. Minassian B.A. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr Neurol* 2001; 25(1): 21–29. DOI:10.1016/S0887-8994(00)00276-9
7. Striano P., Zara F., Turnbull J., Girard J.M., Ackerley C.A., Cervasioet M. et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type, a case report. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(2): 106–111. DOI:10.1038/ncpneu0706
8. Genton P., Striano P., Minassian B.A. The History of Progressive Myoclonus Epilepsies. *Epileptic Disord* 2016; 18 (Suppl 2): 3–10. DOI:10.1684/epd.2016.0834
9. Franceschetti S., Michelucci R., Canafoglia L., Striano P., Gambardella A., Magaudda A. et al. Progressive myoclonus epilepsies – definitive and still undetermined causes. *Neurology* 2014; 82: 405–411. DOI:10.1212/WNL.0000000000000077
10. Genton P., Escueta A.V., Serratosa J.M., Bureau M. Progressive myoclonus epilepsies. In: *Epileptic syndromes in infancy,*

childhood and adolescence (5-th edition with video). M. Bureau, P. Genton, Ch. Dravet et al. (eds). France: John Libbey, 2012; 584.

11. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М: Альварес Паблишинг 2004; 265–276. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Glukhova L.Yu. Epilepsy. Atlas of electro-clinical diagnosis. Moscow: Alvarez Publishing 2004; 265–276. (in Russ)]
12. Villanueva V., Alvarez-Linera J., Gómez-Garre P., Gutiérrez J., Serratos J.M. MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease. *Epilepsia* 2006; 47(4): 788–792. DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00526.x

13. Turnbull J., Tiberia E., Striano P., Genton P., Carpenter S., Ackerley C.A. et al. Lafora disease. *Epileptic Disord* 2016; 18(S2): 38–62. DOI:10.1684/epd.2016.0842
14. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Карпин С.Л., Учаев Д.А. Миоклонус-эпилепсия Лафоры: описание наблюдения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск 2010; 110(3): 11–16. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu., Karpin S.L., Uchaev D.A. Myoclonus epilepsy Laphora: case description. S.S. Korsakov J Neurology Psych. Special releases 2010; 110(3): 11–16. (in Russ)]

Поступила 12.07.18

Received on 2018.07.12

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096.

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project №17-29-09096.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинический случай неонатального тиреотоксикоза

М.Р. Шайдуллина^{1,2}, А.Р. Шакирова³, А.А. Зинатуллина^{1,2}

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

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия;

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия

Clinical Case of Neonatal Thyrotoxicosis

M.R. Shaydullina^{1,2}, A.R. Shakirova³, A.A. Zinatullina^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia

Неонатальный тиреотоксикоз встречается в 1% случаев тиреотоксикоза у пациентов детского и подросткового возраста и чаще всего обусловлен болезнью Грейвса у матери. Наиболее опасными для ребенка проявлениями неонатального тиреотоксикоза являются внутриутробная задержка развития, тахикардия, нарушение сердечного ритма. В связи с высоким риском фатального нарушения сердечной деятельности в острую фазу заболевания и его серьезными последствиями для организма своевременная диагностика и старт лечения имеют большое значение. Представлен клинический случай с неонатального тиреотоксикоза, диагностированного лишь в возрасте ребенка 1 мес жизни, несмотря на отягощенный анамнез со стороны матери. Представлен план диагностического поиска и тактики ведения ребенка.

Ключевые слова: дети, неонатальный тиреотоксикоз, тиреотропный гормон, тиреостимулирующие антитела, антитела к рецептору тиреотропного гормона, болезнь Грейвса, диагностика, лечение.

Для цитирования: Шайдуллина М.Р., Шакирова А.Р., Зинатуллина А.А. Клинический случай неонатального тиреотоксикоза. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 183–187. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-183-187

Neonatal thyrotoxicosis is 1% of all cases of thyrotoxicosis in children and adolescents and it is mostly determined by the mother's Graves' disease. The most dangerous manifestations of neonatal thyrotoxicosis are intrauterine growth retardation, tachycardia, and heart rhythm disturbances. Timely diagnostics and beginning of treatment are of great importance due to the high risk of fatal cardiac disruption in the acute phase of the disease and its serious consequences for the body. The article presents a clinical case of a patient with neonatal thyrotoxicosis diagnosed only at the age of 1 month, despite the mother's burdened anamnesis; it contains a plan for diagnostic search and tactics of child management.

Key words: children, neonatal thyrotoxicosis, thyroid-stimulating hormone, thyroid stimulating antibodies, antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor, Graves' disease.

For citation: Shaydullina M.R., Shakirova A.R., Zinatullina A.A. Clinical Case of Neonatal Thyrotoxicosis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 183–187 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-183-187

Около 1% случаев тиреотоксикоза у пациентов детского и подросткового возраста приходится на так называемый фетальный и неонатальный тиреотоксикоз. Смертность при этом состоянии составляет 12–20% и обусловлена, как правило, сердечной недостаточностью, компрессией трахеи, нарушением в системе гемостаза вследствие тяжелой тромбоцитопении, генерализованными инфекциями [1].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Шайдуллина Мария Рустемовна – к.м.н., доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, гл. внештатный детский специалист – эндокринолог Минздрава Республики Татарстан, врач-детский эндокринолог отделения эндокринологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2783-5759

Зинатуллина Айгуль Альбертовна – асс. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр приемного отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-8713-712X

420064 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Шакирова Алмазия Раисовна – асс. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии, врач-гастроэнтеролог, диетолог, ORCID: 0000-0001-9975-3632

420012 Казань, ул. Муштарии, д. 11

В подавляющем большинстве случаев заболевание является следствием изменения состояния щитовидной железы матери ребенка при болезни Грейвса, которая представляет собой системное аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза. Значительно реже тиреотоксикоз у детей связан с активирующей мутацией гена *GNAS*, ведущей к образованию аномальной структуры α -субъединицы G-белка (синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайтцева) [2], мутацией генов рецепторов к тиреоидным и тиреотропным гормонам (ТТГ), передозировкой препаратов левотироксина, назначенных по поводу гипотиреоза новорожденному, йодной интоксикацией во время беременности и в период новорожденности (чаще приводит к развитию гипотиреоза у ребенка) [3]. Биохимический неонатальный гипертиреоз (повышение уровня трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) свободных, подавление секреции ТТГ без каких-либо клинических знаков тиреотоксикоза) может наблюдаться на фоне приема препаратов, содержащих биотин [4]. Сообщают о возможности развития нео-

натального тиреотоксикоза у ребенка вследствие зоба Хашимото у матери во время беременности [5].

Тиреостимулирующие антитела (стимулирующие антитела к рецептору ТТГ), уровень которых достаточно высок у женщин, наблюдающихся по поводу болезни Грейвса, имеют структуру, идентичную структуре иммуноглобулина G, и легко проникают через плаценту. Около 10% вышеупомянутых антител доступны для плода уже на 17–22-й неделе гестации, к 28–32 нед эта цифра достигает 50%, и к моменту родов содержание тиреостимулирующих антител в крови ребенка превышает материнский уровень. Рецептор ТТГ на тиреоцитах плода способен взаимодействовать с антителами уже на 21-й неделе внутриутробного развития, чаще всего фетальный тиреотоксикоз приобретает клиническое значение на 26–28-й нед гестации. К проявлениям этого состояния относят выкидыши, внутриутробную смерть плода, внутриутробную задержку развития, тахикардию (более 160 ударов в минуту), нарушение сердечного ритма плода, водянку, ускорение процессов дифференцировки костной ткани, краниостеноз и микроцефалию [3].

Сообщения о риске развития неонатального тиреотоксикоза при болезни Грейвса на фоне беременности достаточно разноречивы — указывают на риск от 1 до 8%, что, вероятно, зависит от активности аутоиммунного процесса и выраженности тиреотоксикоза у принимающих участие в исследовании женщин. Описаны случаи фетального и неонатального тиреотоксикоза у детей, матери которых находились на момент наступления беременности в длительной ремиссии после консервативного лечения, тиреоидэктомии или облучения радиоактивным йодом [6, 7]. Показаниями для исключения неонатального тиреотоксикоза считаются: повышенный уровень стимулирующих антител к рецепторам ТТГ у матери во время настоящей беременности на сроке 20–24 нед (более чем 3,7-кратное) [6, 8], развитие фетального или неонатального тиреотоксикоза во время предшествующих беременностей, увеличение объема тиреоидной ткани, выявленное пренатально, тахикардия плода или внутриутробная задержка роста, наличие у ближайших родственников мутации рецепторов ТТГ [9].

В связи с высоким риском фатального нарушения сердечной деятельности в острую фазу заболевания и его серьезными последствиями (краниостеноз, микроцефалия, задержка интеллектуального развития) своевременный старт лечения имеет большое значение. Основа терапии — назначение тиреостатиков, препаратом выбора среди которых, с учетом высокой гепатотоксичности пропилтиоурацила, считается метимазол в дозе 0,2–0,5 мг/кг в сутки в 1–3 приема в зависимости от тяжести состояния и выраженности клинической симптоматики. Как правило, супрессивный эффект развивается через 1–2 нед от начала лечения, а продолжительность тиреостатической терапии, определяемая клинической симптоматикой,

уровнем тиреоидных гормонов и персистенцией тиреостимулирующих аутоантител, составляет 1–2 мес [6, 10]. Однако при начале терапии важно помнить о необходимости мониторинга побочных эффектов препарата — транзиторной лейкопении, повышении уровня печеночных ферментов, кожных высыпаниях, появляющихся в 28% случаев, и следует учитывать 0,05% риск развития опасных для жизни состояний — агранулоцитоза, гепатита, васкулита, синдрома Стивенса–Джонсона [11].

Наличие тахикардии, артериальной гипертензии и пониженного питания считается большинством авторов показанием для назначения пропранолола в дозе 2 мг/кг в сутки в два приема. С целью профилактики гемодинамических и дыхательных расстройств, сердечной недостаточности к лечению могут быть подключены глюкокортикоиды (из расчета на преднизолон 2 мг/кг в сутки в 1–2 приема). Допустимым считается пероральное назначение раствора Люголя 1 капля (0,05 мл) 3 раза в день или раствора калия йодида 1 капля в день как дополнение к тиреостатической терапии [6]. Сторонники применения схемы «блокируй и замещай» при неонатальном тиреотоксикозе немногочисленны, однако убедительные доказательства ее неэффективности либо потенциальной опасности на сегодняшний день не найдены [10]. Несмотря на отсутствие сомнений в проникновении тиреостимулирующих антител в грудное молоко [12], существуют рекомендации сохранения грудного вскармливания при неонатальном тиреотоксикозе и назначения тиреостатических препаратов кормящей матери даже в случае ее эутиреоидного статуса — до 300 мг в сутки пропилтиоурацила и 20 мг в сутки метимазола [13].

Приводим клинический случай.

Родители мальчика Г., 1 мес жизни, обратились за консультативной помощью к детскому эндокринологу с жалобами на прогрессирующее снижение массы тела ребенка, частые срыгивания (рис. 1).

Ребенок от четвертой беременности, третьих родов в срок. Беременность у матери протекала на фоне тиреотоксикоза матери, диагностированного за полгода до наступления беременности. Компенсация заболевания не была достигнута, в течение беременности неоднократно изменялась доза пропилтиоурацила, вплоть до его отмены в связи с подавлением свободного тироксина по результатам гормонального исследования; предпринимались попытки назначения препаратов тиамазола. На 24–25-й неделе беременности проведена оценка уровня антител к рецепторам ТТГ в крови матери, результат составил 126,4 МЕ/мл (норма 0,00–1,75 МЕ/мл).

Масса ребенка при рождении 2560 г, длина тела 49 см. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Из родильного дома ребенок выписан на 4-е сутки после родов в удовлетворительном состоянии с диагнозом «хроническая внутриутробная гипоксия плода, период адаптации. Задержка внутриутробного развития по типу

гипотрофии II степени». Даны рекомендации оценки тиреоидного статуса в возрасте 1 мес жизни.

За первый месяц жизни длина тела ребенка увеличилась на 2 см, потерял в массе составила 360 г. Находился на смешанном вскармливании, получал грудное молоко и смесь по требованию. Мать на фоне лактации продолжала прием тиреостатических препаратов — пропилтиоурацил 300 мг в сутки в 3 приема. При оценке функции щитовидной железы у ребенка выявлено значимое повышение уровня свободного T_4 (13,8 нг/дл при норме 0,92–1,84 нг/дл), уровень ТТГ находился ниже определяемых значений (0,000 мМЕ/л).

Объективно: длина тела 51 см (SDS –1,59), масса 2200 г (SDS –4,99), индекс массы тела 8,33 кг/м² (SDS –6,66). Площадь поверхности тела 0,17 м². Кожные покровы и видимые слизистые: чистые, физиологической окраски, сухие. Тургор тканей значительно снижен. Мышечный тонус в норме, рефлексы выражены, симметричные. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. Половое развитие по Таннеру: наружные половые органы сформированы по мужскому типу, оба яичка в мошонке. Дыхание ритмичное, пузрыльное. Тоны сердца глухие, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 180 в минуту, тахикардия. Живот мягкий, в объеме не увеличен. Мочеиспускание не нарушено. Стул регулярный 8–10 раз в сутки, переваренный.

Состояние ребенка расценено как тяжелое за счет белково-энергетической недостаточности, и он по неотложным показаниям госпитализирован в отделение эндокринологии детского стационара



Рис. 1. Внешний вид ребенка при поступлении в возрасте 1 мес (Собственное наблюдение)

Fig. 1. Appearance of the child on admission at the age of 1 month (Own observation)

с диагнозом: неонатальный тиреотоксикоз, тяжелой степени; белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени (маразм).

В связи с многократно превышающим референсный интервал уровнем тиреостимулирующих антител в крови матери, сведениями об их трансплацентарном переносе и проникновении в грудное молоко [12], ребенок был переведен на искусственное вскармливание, с учетом выраженной дистрофии выбрана смесь на основе белкового гидролизата. С целью восполнения потребности в жидкости и энергетическом субстрате назначена инфузионная терапия (5%-й раствор глюкозы 150 мл внутривенно капельно).

Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: общий объем 1,61 мл. Толщина перешейка: 2,2 мм. Контуры нечеткие, неровные. Эхоструктура рыхлая, гипоехогенная. Васкуляризация значимо повышена (больше III степени) с обеих сторон. Повторная оценка тиреоидного статуса подтвердила наличие аутоиммунного гипертиреоза у ребенка: свободный T_4 3,3 нг/дл (норма 0,89–2,2 нг/дл), свободный T_3 15,51 пг/мл (норма 2,24–4,94 пг/мл), антитела к рецепторам ТТГ 12,54 МЕ/мл (норма 0,00–1,75 МЕ/мл).

В связи с высокой вероятностью относительного гипокортицизма назначен перорально гидрокортизон 7 мг/м² в сутки — 1,25 мг утром, во время кормления. С целью купирования тахикардии был рекомендован прием пропранолола 1 мг/кг в сутки — 1 мг 2 раза в день. Назначение глюкокортикостероидов и бета-блокаторов было обосновано также их торможением периферической конверсии T_4 в T_3 .

Несмотря на отсутствие сомнений в наличии тиреотоксикоза, выраженность дефицита питания заставила направить диагностический поиск на выявление сопутствующей патологии или осложнений тиреотоксикоза, усугубляющих течение основного заболевания. Вероятность значимой сопутствующей соматической патологии (вплоть до злокачественной кахексии) стала основанием для отсрочки старта тиреостатической терапии в связи с достаточно высоким риском развития побочных эффектов [11].

Проведено обследование.

Анализ крови — клинически незначимые тромбоцитопения (139,0·10⁹/л при норме 180,0–400,0·10⁹/л), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (59,4 Е/л при норме до 40 Е/л) и общего билирубина (69,7 мкмоль/л при норме 17–68 мкмоль/л).

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, тахикардия. ЧСС 181–210 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца (вариант нормы).

Эхокардиограмма: «ложные» хорды левого желудочка. Тахикардия.

УЗИ гепатолиенальной системы, почек и надпочечников: без патологии.

Нейросонография: гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС. Перивентрикулярное кровоизлияние I-й степени слева.

Однако на фоне проводимой терапии, несмотря на прекращение срыгиваний, продолжалось прогрессирующее снижение массы тела пациента — 1990 г на 4-й день пребывания в стационаре. В связи с этим было принято решение о назначении парентерального питания — аминовен 10% 47 мл внутривенно капельно со скоростью 10 мл/ч, солувит Н 2,0 разведенного раствора + 100 мл 5% глюкозы внутривенно капельно со скоростью 10 мл/ч, что потребовало установки центрального венозного катетера. Лечение проводилось под ежедневным многократным измерением артериального давления, ЧСС, температуры тела, еженедельным определением уровня тиреоидных гормонов, проведением ЭКГ, клинического и биохимического анализов крови. На фоне парентерального введения питательных веществ отмечена положительная динамика в состоянии ребенка — началась прибавка массы (2250 г на 10-й день госпитализации), наметилась тенденция к нормализации ЧСС, уменьшилась кратность дефекации.

Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга — томографическая картина в пределах нормы. Специалистами (кардиолог, гастроэнтеролог, невролог, хирург, нейрохирург) сделано заключение об отсутствии у пациента значимой сопутствующей патологии. В связи с достигнутым улучшением в состоянии ребенка, значимым снижением уровня свободного T_3 в динамике и тенденцией к снижению концентрации в крови свободного T_4 и тиреостимулирующих антител принято решение об отказе от назначения тиреостатической терапии.

На 11-й день госпитализации появились жалобы на гипертермию до 39°C , изменения в анализах крови — лейкоцитоз до $14,2 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 36 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка (3,66 мг/дл при норме до 0,5 мг/дл) и уровня прокальцитонина (0,387 нг/мл при норме до 0,15 нг/мл). В связи с признаками воспалительного процесса выполнена рентгенография органов грудной полости — инфильтративных изменений не выявлено, дистальный отдел центрального венозного катетера в правом предсердии. Риск развития катетеризационного сепсиса заставил отказаться от парентерального питания, центральный венозный катетер был удален, возобновлено кормление смесью на основе гидролизата белка в комбинации с высокобелковой, высококалорийной лечебной смесью «Инфантрини».

Несмотря на безуспешность энтерального питания на старте терапии, после прекращения парентерального введения питательных веществ ребенок продолжал стабильно прибавлять в массе (22-й день госпитализации — 3300 г), отмечались нормализация частоты стула и снижение ЧСС. Купирование тиреотоксикоза подтверждалось нормализацией уровня тиреоидных гормонов (см. таблицу). Начато постепенное снижение дозы гидрокортизона и пропранолола. В возрасте 2 мес ребенок выписан домой

в удовлетворительном состоянии (рис. 2) с рекомендациями амбулаторного наблюдения и продолжения снижения дозы гидрокортизона и пропранолола до полной отмены препаратов.

Уровень тиреостимулирующих антител нормализовался только через 2 мес после госпитализации и отмены грудного вскармливания. С целью подтверждения стойкости достигнутого эффекта проведена оценка тиреоидного статуса через 2 мес после выписки из стационара на фоне длительной отмены препаратов, способных оказывать влияние на активность аутоиммунного процесса и метаболизм тиреоидных гормонов. Все показатели оставались в рамках референсных значений. Дальнейшее динамическое наблюдение за ребенком позволило констатировать отсутствие отклонений в его нервно-психическом развитии и сроках приобретения моторных навыков.

Представленный случай демонстрирует несвоевременность диагностики достаточно редкого, но опасного для жизни ребенка заболевания. Поздняя диагностика, вероятно, была связана с отсутствием документов, регламентирующих диагностическую и терапевтическую тактику в отношении таких пациентов и недостаточным уровнем информированности врачебного сообщества о последствиях аутоиммунного тиреотоксикоза на фоне беременности. Несмотря на выявление значительного повышения уровня тиреостимулирующих антител в крови матери в декретированный срок (20–24 нед гестации), отсутствовала настороженность в плане развития фетального и неонатального тиреотоксикоза у ребенка.



Рис. 2. Внешний вид ребенка при выписке — возраст 2 мес. (Собственное наблюдение)

Fig. 2. Appearance of a child at discharge — 2 months old (Own observation)

Таблица. Динамика гормонального профиля
Table. Dynamics of the hormonal profile

День от момента госпитализации	ТТГ, мкМЕ/мл (N 0,88– 5,42 мкМЕ/мл)	Т ₄ свободный, нг/дл (N 0,89–2,2 нг/дл)	Т ₃ свободный, пг/мл (N 2,24–4,94 пг/мл)	Антитела	
				к рецепторам ТТГ, МЕ/мл (N 0,00–1,75 МЕ/мл)	к тиреопероксидазе, ЕД/мл (N 0,00–5,61 ЕД/мл)
4-й	—	3,30 ↑	15,51 ↑	12,54 ↑	0,08 N
10-й	—	3,06 ↑	7,15 ↑	11,96 ↑	—
15-й	—	—	—	8,68 ↑	—
21-й	—	2,1 ↑	8,66 ↑	—	—
24-й	0,000 ↓	2,43 ↑	5,94 ↑	5,68 ↑	—
30-й	—	2,05 N	4,41 N	—	—
60-й	1,23 N	1,78 N	3,54 N	1,05 N	—
104-й	1,76 N	1,33 N	3,61 N	1,00 N	—

Примечание. N – норма.

Опыт ведения ребенка с неонатальным тиреотоксикозом показал отсутствие абсолютной необходимости в назначении тиреостатической терапии. По нашим данным, к моменту ожидаемого супрессивного эффекта от назначения препаратов этой группы (через 1–2 нед от старта лечения) происходит спонтанное снижение уровня тиреоидных гормонов в крови ребенка на фоне прекращения грудного

вскармливания (см. таблицу). Кроме того, настоящий опыт заставляет сомневаться в эффективности рекомендации по пролонгации грудного вскармливания ребенка в комбинации с назначением женщине тиреостатических препаратов, поскольку развернутая клиника тиреотоксикоза сформировалась в условиях приема матерью максимально рекомендованных доз пропилтиоурацила на фоне лактации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chandar M.B. Fetal and neonatal thyrotoxicosis. Indian J Endocrinol Metab 2013; 17(Suppl 1): S50–S54. DOI: 10.4103/2230-8210.119505
2. Lourenço R., Dias P., Gouveia R., Sousa A.B., Oliveira G. Neonatal McCune-Albright syndrome with systemic involvement: a case report. J Med Case Rep 2015; 9: 189.
3. Kurtoglu S., Özdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism Turk Pediatr Ars 2017; 52: 1–9. DOI: 10.5152/TurkPediatr-Ars.2017.2513
4. Bulow Pedersen I., Laurberg P. Biochemical hyperthyroidism in a newborn baby by interaction from biotin intake. Eur Throid J 2016; 5: 212–215.
5. Kiefer F.W., Klebermass-Schrehof K., Steiner M., Worda C., Kasprian G., Diana T. et al. Fetal/Neonatal Thyrotoxicosis in a Newborn From a Hypothyroid Woman With Hashimoto Thyroiditis. J Clin Endocrinol Metabol 2017; 102(1): 6–9. DOI: 10.1210/jc.2016-2999
6. Van der Kaay D.C., Wasserman J.D., Palmert M.R. Management of neonates born to mothers with Graves' disease. Pediatrics 2016; 137(4). DOI: 10.1542/peds.2015-1878.
7. Levy-Shraga Y., Tamir-Hostovsky L., Boyko V., Lerner-Geva L., Pinhas-Hamiel O. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. Thyroid 2014; 24: 1032–1039.
8. van Dijk M.M., Smits I.H., Fliers E., Bisschop P.H. Maternal Thyrotropin Receptor Antibody Concentration and the Risk of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis: A Systematic Review. Thyroid 2018; 28(2): 257–264. DOI: 10.1089/thy.2017.0413
9. Besançon A., Beltrand J., Le Gac I., Luton D., Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. Eur J Endocrinol 2014; 170: 855–862.
10. Bahn Chair R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee M.C., Klein I., Laurberg P. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011; 21: 593–646. DOI: 10.1089/thy.2010.0417
11. Rivkees S.A., Stephenson K., Dinuer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. Int J Pediatr Endocrinol 2010; 2010: 176970. DOI: 10.1155/2010/176970
12. Törnhaage C.J., Grankvist K. Acquired neonatal thyroid disease due to TSH receptor antibodies in breast milk. J Pediatr Endocrinol Metab 2006; 19: 787–794.
13. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., Nixon A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011; 21: 1081–1125. DOI: 10.1089/thy.2011.0087

Поступила 30.07.18

Received on 2018.07.30

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

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

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

Хирургические аспекты целиакии

А.Р. Шакирова^{1,2}, А.А. Камалова³, Р.Я. Яфясов¹, Р.А. Низамова¹

¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия

Surgical Aspects of Celiac Disease

A.R. Shakirova^{1,2}, A.A. Kamalova³, R.Ya. Yafasov¹, R.A. Nizamova¹

¹Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia

В доступной литературе имеются публикации, касающиеся ассоциации целиакии с инвагинацией и кишечной непроходимостью у взрослых. Хотя инвагинация является наиболее распространенной причиной непроходимости кишечника у детей, она редко рассматривается в связи с целиакией. Представлены клинические случаи редкой манифестации целиакии острой хирургической патологией – острой кишечной непроходимостью, обусловленной инвагинацией кишечника, и обтурационной непроходимостью кишечника. Дети с инвагинацией без установленной этиологии должны быть обследованы на предмет целиакии, особенно когда у них имеются соответствующие симптомы – замедление роста, анемия, вздутие живота, увеличение уровня трансаминаз и другие проявления целиакии, а также, если возраст ребенка не совсем характерен для манифестации инвагинации.

Ключевые слова: дети, целиакия, инвагинация, острая кишечная непроходимость.

Для цитирования: Шакирова А.Р., Камалова А.А., Яфясов Р.Я., Низамова Р.А. Хирургические аспекты целиакии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 188–191. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–188–191

There are publications on the association of celiac disease with intussusception and intestinal obstruction in adults. Although intussusception is the most common cause of intestinal obstruction in children, it is rarely considered in association with celiac disease. The article presents clinical cases of a rare manifestation of celiac disease with acute surgical pathology – acute intestinal obstruction due to the intestinal intussusception and obstruction. Children with intussusception with non-established etiology should be examined for celiac disease, especially when they have the appropriate symptoms – growth retardation, anemia, bloating, increased transaminase levels and other manifestations of celiac disease, and in case the child's age is not entirely characteristic of the intussusception.

Key words: children, celiac disease, intussusception, acute intestinal obstruction.

For citation: Shakirova A.R., Kamalova A.A., Yafasov R.Ya., Nizamova R.A. Surgical Aspects of Celiac Disease. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(5): 188–191 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–188–191

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление белков клейковины (пшеницы, ржи, ячменя) у генетически предрасположенных индивидуумов. Для целиакии характерно наличие широкой комбинации глютензависимых клинических проявлений, специфических антител к тканевой трансглутаминазе (tTG), антител к эндомизию (ЕМА), антител к деамидированным пептидам

глиадина (DGP), HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и энтеропатии [1, 2]. По данным Всемирной ассоциации гастроэнтерологов, частота глютенной энтеропатии в различных популяциях колеблется от 1:100 до 1:300. Соотношение между диагностированными и недиагностированными случаями может достигать 1:5–1:13 [3, 4]. В настоящее время преобладают малосимптомные и атипичные формы заболевания, что существенно затрудняет своевременную постановку диагноза.

Инвагинация кишечника – самый частый вид острой кишечной непроходимости у детей. Она может возникать в любом возрасте. В 85–90% случаев инвагинация встречается в возрасте от 4 до 9 мес. Причиной инвагинации кишечника обычно является функциональное нарушение координации кишечной моторики с преобладанием сокращений циркулярного мышечного слоя кишечной стенки. К дисмоторике кишки могут привести изменения режима питания, введение прикорма, воспалительные заболевания кишечника. У детей старше года причиной инвагинации часто являются полипы, дивертикулы, опухоли кишечной стенки [5, 6].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Шакирова Алмазия Раисовна – заведующая педиатрическим отделением №5 Детской республиканской клинической больницы, асс. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-9975-3632

420012 Казань, ул. Мушгари, д.11

Камалова Азлита Асхатовна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-2957-680X

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Яфясов Ринат Явветович – к.м.н., зав. хирургическим отделением Детской республиканской клинической больницы

Низамова Раиля Альбертовна – зав. диагностическим отделением Детской республиканской клинической больницы, врач-педиатр, гастроэнтеролог

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Острая кишечная непроходимость, в том числе обусловленная инвагинацией, не относится к широко распространенным осложнениям целиакии. Впервые взаимосвязь целиакии и инвагинации кишечника у взрослых пациентов описали M. Ruoff и соавт. в 1968 г. [7]. В доступной литературе имеются публикации, касающиеся ассоциации целиакии с инвагинацией и другой хирургической патологией у взрослых [8–11] и детей [5, 12–20]. В отечественной литературе мы не встретили ни одной публикации по данному вопросу.

Клинический случай 1.

Девочка А., 1,5 года. Жалобы при первом обращении к гастроэнтерологу на вздутие живота, кашицеобразный, «непереваренный», обильный стул.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй нормально протекавшей беременности, своевременных родов. Масса при рождении 3400 г. С 1 мес жизни девочка была переведена на искусственное вскармливание, прикормы вводились согласно Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни, с 6 мес жизни ребенку начали давать сушки и сухари. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Масса ребенка в 1 год жизни — 10,7 кг, длина тела — 76 см. В возрасте 1 года 3 мес масса ребенка — 12 кг.

Анамнез заболевания. Со слов матери, 1,5 нед назад ребенок был выписан из хирургического отделения, куда поступил с подозрением на острую хирургическую патологию с жалобами на схваткообразные боли в животе, многократную рвоту и увеличение размеров живота. В условиях хирургического отделения были проведены лабораторные исследования. В общем анализе крови наблюдалась гипохромная анемия легкой степени, общий анализ мочи — без патологии. В биохимическом анализе крови: общий белок — 60,7 г/л (норма 64–83 г/л), аланинаминотрансфераза — 26 Е/л (норма 4–40 Е/л), аспартатаминотрансфераза — 46 Е/л (норма 4–40 Е/л), холестерин — 2,35 ммоль/л (норма 3,2–5,2 ммоль/л), ОЖСС* 74 мкмоль/л (норма 45–76 мкмоль/л), сывороточное железо — 6,2 мкмоль/л (норма 9,5–21,5 мкмоль/л), щелочная фосфатаза — 211 Ед (норма 400 Е), кальций — 2,51 ммоль/л (норма 2,15–2,57 ммоль/л), фосфор — 1,87 Е/л (норма 1–1,8 ммоль/л). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлен ультразвуковой признак инвагинации кишечника — симптом «мишени» — наличие на поперечном срезе двух колец низкой эхоплотности, разделенных гиперэхогенным кольцом. Диагностическая ценность УЗИ при подозрении на инвагинацию кишечника у детей подтверждена в многоцентровых контролируемых исследованиях [21, 22]. Ребенку была выполнена лапароскопия, в ходе которой выявлена тонко-тонкокишечная инва-

гинация и проведена дезинвагинация кишечника. Так как в послеоперационном периоде сохранялись жалобы на вздутие живота, хирургом была рекомендована консультация гастроэнтеролога.

Состояние при осмотре средней тяжести за счет диспепсии. Масса — 10,2 кг, длина тела — 79 см. Вялая, настроена негативно, плаксива. Кожные покровы бледные, сухие. Подкожный-жировой слой недостаточно развит. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный, доступен пальпации, вздут. Печень и селезенка не увеличены. Учитывая вышеизложенное, ребенок был обследован на предмет целиакии. Обнаружен высокий уровень антител IgA к тканевой трансглутаминазе и к деамидированным пептидам глиадина (более чем 10-кратное превышение референсных значений). По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), выявлены: резкое укорочение ворсинок, удлинение крипт, соотношение ворсинка/крипта 1:2; выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки; лимфоидно-клеточная инфильтрация эпителия — 110 межэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов. Кроме того, в общем анализе крови сохранялись признаки анемии легкой степени, в биохимическом анализе крови отмечалось 1,5-кратное повышение уровня трансаминаз.

На основании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных поставлен окончательный диагноз: целиакия, типичная форма. Рекомендована безглютеновая диета, на фоне которой отмечалось клиническое улучшение в виде нормализации стула, прибавки в массе и уменьшения вздутия живота.

Клинический случай 2.

Девочка 6 лет 7 мес. Жалобы на плохую прибавку массы и роста, непостоянные боли в животе, склонность к запорам, периодически вздутие живота.

Из анамнеза известно, что в возрасте 4,5 лет обращалась с аналогичными жалобами к гастроэнтерологу. В связи с подозрением на наличие у ребенка целиакии было проведено исследование в крови уровня IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе. IgA к тканевой трансглутаминазе составили более 200 отн. Е/мл (норма 20 отн. Е/мл). Для окончательной верификации диагноза атипичной формы целиакии была рекомендована эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией слизистой двенадцатиперстной кишки. В этот период ЭГДС не была проведена. Через неделю после обращения к гастроэнтерологу у ребенка ухудшилось состояние — усилились боли в животе и вздутие, отмечалась рвота желудочным содержимым. С подозрением на острую хирургическую патологию девочка была госпитализирована, в ходе рентгенографического исследования выявлены множественные уровни жидкости в верхнем этаже брюшной области. Выполнена лапароскопия. Серозная оболочка червеобразного отростка

* ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки

была умеренно гиперемирована, отечная. При ревизии 100 см тонкой кишки в просвете терминального отдела тонкой кишки отмечалось скопление непереваренных пищевых масс. Проходимость была восстановлена механическим путем. Заключение: обтурационная кишечная непроходимость; вторичный катаральный аппендицит. В течение 2 лет после операции ребенку не провели ЭГДС с биопсией, соответственно диагноз целиакии не ставился и диета не соблюдалась.

В настоящее обращение у ребенка вновь исследовали уровень специфических антител: обнаружено более чем 10-кратное повышение уровня IgA к тканевой транслугтаминазе и высокие показатели антител к дезамидированным пептидам глинадина. Морфологическое исследование биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки выявило отсутствие ворсин, глубокие крипты, увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов и обильную лимфоплазматическую инфильтрацию собственной пластинки. Полученные данные позволили поставить окончательный диагноз атипичной формы целиакии.

Обсуждение

Хотя инвагинация является наиболее распространенной причиной непроходимости кишечника у детей [23], а целиакия — нередкой причиной энтеропатии, эти состояния редко рассматриваются во взаимосвязи [5]. Диффузное воспаление и утолщение кишечной стенки при целиакии приводят к гиперперистальтике и расширению тонкой кишки, что в свою очередь может привести к инвагинации, которая развивается однократно или может рецидивировать, саморазрешается или требует оперативного вмешательства. Большинство работ по этому вопросу представляет собой описания случаев или серии случаев, отсутствуют исследования типа случай—контроль и рандомизированные клинические исследования. Так, R. Germann и соавт. [12] и S. Al Furaikh и соавт. выделили целиакию как необычную причину рецидивирующей инвагинации у детей [12,24]. По данным T. Gonda и соавт., распространенность инвагинации среди когорты пациентов с целиакией составила 14 на 880 пациентов (возраст $47 \pm 17,5$ лет, 50% женщин). Инвагинация была первым проявлением целиакии у 57% (у 8 из 14) пациентов и манифестировала болью в животе [9]. N. Reilly и соавт. [5] также обнаружили, что распространенность инвагинации среди детей с нелеченой целиакией гораздо выше, чем в детской популяции в целом. Среди 254 детей с целиакией 1,2% перенесли инвагинацию менее чем за 9 мес до постановки диагно-

ноза по сравнению с 0,07% всех детей, госпитализированных в клинику за тот же период. В другом исследовании значимая связь целиакии и инвагинации не была выявлена [8]. Тем не менее при использовании проспективного когортного подхода было обнаружено, что у 12 из 29 060 человек с целиакией развилась инвагинация после дебюта заболевания; выявлено умеренное, но значимое увеличение риска инвагинации после постановки диагноза целиакии (отношение рисков, OR = 1,95, доверительный интервал 95%, CI = 1,01–3,77; $P = 0,046$). В этом исследовании пациенты с бессимптомной целиакией не были обследованы, что, возможно, уменьшило абсолютное число пациентов с субклинической инвагинацией.

Поскольку инвагинация у пациентов с целиакией может быть хронической и безболезненной, вероятно, ее частота недооценивается. По данным литературы, инвагинация у пациентов с целиакией может разрешаться без оперативного вмешательства, в том числе и у детей [13, 17, 20]. V. Borkar и соавт. (2018) исследовали частоту и естественное течение инвагинации кишечника у 150 детей с впервые выявленной целиакией [20]. УЗИ брюшной полости проводилось до начала безглютеновой диеты и повторно у пациентов с диагностированной инвагинацией на 3-й день, а затем еженедельно до разрешения инвагинации. Средний возраст детей составил 72 мес (16–204 мес), 53% из них — мальчики. В 79% случаев диарея была ведущим симптомом. У 37 (25%) детей обнаружено 45 случаев инвагинаций. Из них 95% были тонко-тонкокишечными. У всех детей, за исключением одного, была бессимптомная инвагинация. На фоне соблюдения безглютеновой диеты инвагинация разрешалась спонтанно в течение 7 дней у 65%, в течение 14 дней — у 84% и в течение 28 дней — у 92%, и ни в одном случае не потребовалось хирургической или гидростатической дезинвагинации. На основании полученных результатов исследователями был сделан смелый вывод о том, что дети с целиакией и бессимптомной инвагинацией не должны подвергаться хирургическому или радиологическому вмешательству.

Таким образом, в настоящее время показано, что инвагинация и кишечная непроходимость могут быть связаны с целиакией. Дети с инвагинацией кишечника без установленной этиологии должны быть обследованы на предмет целиакии, особенно если у них имеются сопутствующие симптомы — замедление роста, анемия, вздутие живота, увеличение уровня трансаминаз и другие проявления целиакии и если возраст ребенка не совсем характерен для манифестации инвагинации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the

ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology committee. JPGN 2012; 54(1): 136–160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0

2. Боровик Т.И., Захарова И.Н., Потапов А.С., Бельмер С.В., Хавкин А.И., Ревнова М.О. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. М 2015; 22. [Borovik T.I., Zakharova I.N., Potapov A.S., Belmer S.V., Khavkin A.I., Reznova M.O. et al. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with celiac disease. Moscow 2015; 22. (in Russ)]
3. Bai J., Zeballos E., Fried M., Corazza G.R., Schuppan D., Farthing M.J.G. et al. WGO-OMGE Practice Guideline Celiac Disease, http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/ginet/texty/g_coeli.pdf
4. Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Альманах клинической медицины 2016; 44(6): 661–688. [Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Sabelnikova E.A., Krums L.M. et al. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. Al'manakh klinicheskoy meditsiny 2016; 44(6): 661–688. (in Russ)]
5. Reilly N.R., Agilar K.M., Green P.F. Should child invagination be screened for celiac disease? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56: 56–59. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31826a1099
6. Российская ассоциация детских хирургов. Клинические рекомендации: Инвагинация кишечника у детей. М 2016; 30. [Russian Association of Pediatric Surgeons Clinical recommendations: Invagination of the intestines in children. Moscow 2016; 30. (in Russ)]
7. Ruoff M., Lindner A.E., Marshack R.H. Intussusception in sprue. Am J Rentgenol Radium Ther Nucl Med 1968; 104: 525–528.
8. Ludvigsson J.F., Nordenskjöld A., Murray J.A., Olén O. A large nationwide population-based case-control study of the association between intussusception and later celiac disease. BMC Gastroenterol 2013; 13: 89. DOI: 10.1186/1471-230X-13-89
9. Gonda T.A., Khan S.U., Cheng J., Lewis S.K., Rubin M., Green P.H. Association of intussusception and celiac disease in adults. Dig Dis Sci 2010; 55: 2899–2903. DOI: 10.1007/s10620-009-1086-8
10. Thompson J.S., Thompson D.S., Meyer A. Surgical aspects of celiac disease Am Surg 2015; 81(2): 157–160.
11. Горгун Ю.В., Портянко А.С., Киселева Е.П., Михайлопуло К.И., Мараховский Ю.Х. Целиакия у взрослых: клиническая презентация и факторы риска. <http://lech-delo.by/archiv/zhurnal-lechebnoe-delo-4-za-2011-god.html> [Gorgun Yu.V., Portyanko A.S., Kiseleva E.P., Mikhaylopulo K.I., Marakhovsky Yu.Kh. Celiac disease in adults: clinical presentation and risk factors <http://lech-delo.by/archiv/zhurnal-lechebnoe-delo-4-za-2011-god.html> (in Russ)]
12. Germann R., Kuch M., Prinz K., Ebbing A., Schindera F. Celiac disease: an uncommon cause of recurrent intussusception. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25: 415–416.
13. Mushtaq N., Marven S., Walker J., Puntis J.W., Rudolf M., Stringer M.D. Small bowel intussusception in celiac disease. J Pediatr Surg 1999; 34: 1833–1835.
14. Hizal G., Gürakan F., Balamtekin N., Uslu Kizilkan N. Celiac disease presenting with intestinal obstruction: report of two cases. Turk J Gastroenterol 2012; 23: 416–417. DOI: 10.4318/tjg.2012.0481
15. Fishman D.S., Chumpitazi B.P., Ngo P.D., Kim H.B., Lightdale J.R. Small bowel intussusception in celiac disease: revisiting a classic association. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50(3): 237. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c15f19
16. Gheibi S. Association between Celiac Disease and Intussusceptions in Children: Two Case Reports and Literature Review. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2013; 16(4): 269–272. DOI: 10.5223/pghn.2013.16.4.269
17. Fernandes V.P.I., Lomazi E.A., Bellomo-Brandão M.A. A rare association of intussusception and celiac disease in a child. Sao Paulo Med J 2016; 134(5): 457–460. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0092220616
18. Martinez G., Israel N.R., White J.J. Celiac disease presenting as entero-enteral intussusception. Pediatr Surg Int 2001; 17: 68–70. DOI: 10.1007/s003830000395
19. Lastennet F., Piloquet H., Camby C., Moussally F., Siret D. Acute intestinal invagination revealing celiac disease in a 9-month-old infant. Arch Pediatr 2002; 9: 151–154. DOI: 10.1016/S0929-693X(01)00724-2
20. Borkar V.V., Poddar U., Thakral A., Agarwal J., Srivastava A., Yachha S.K. et al. Intussusception in celiac disease: Is it a common feature in children? J Gastroenterol Hepatol 2018; 33(2): 380–384. DOI: 10.1111/jgh.13865
21. Ko H.S., Schenk J.P., Tröger J., Rohrschneider W.K. Current radiological management of intussusception in children. Eur Radiol 2007; 17(9): 2411–2421. DOI: 10.1007/s00330-007-0589-y
22. Hryhorczuk A.L., Strouse P.J. Validation of US as a first-line diagnostic test for assessment of pediatric ileocolic intussusception. Pediatr Radiol 2009; 39(10): 1075–1079. DOI: 10.1007/s00247-009-1353-z
23. Kennedy M., Liacouras C.A. Intussusception. In: Nelson textbook of pediatrics. R.M. Kliegman, W.E. Nelson (eds). 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011; 1087–1089.
24. Al Furaikh S., Al Zaben A.A. Recurrent small bowel intussusceptions: an uncommon presentation of celiac disease in an Arab child. Trop Gastroenterol 2005; 26: 38–39.
25. Grados A., Bernard F., Coquet-Reinier B., Rossi P., Bagnères D., Demoux A.L., et al. Acute bowel intussusception revealing celiac disease: a new case and literature review. Rev Med Interne 2011; 32: 628–632. DOI: 10.1016/j.revmed.2011.03.334
26. Wong C.W., Chan I.H., Chung P.H., Lan L.C., Lam W.W., Wong K.K., Tam P.K. Childhood intussusception: 17-year experience at a tertiary referral centre in Hong Kong. Hong Kong Med J 2015; 21(6): 518–523. DOI: 10.12809/hkmj144456
27. Altaf M.A., Grunow J.E. Atypical presentations of celiac disease: recurrent intussusception and pneumatosis intestinalis. Clin Pediatr (Phila) 2008; 47: 289–292. DOI: 10.1177/0009922807307922

Поступила 27.07.18

Received on 2018.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными: по данным городского центра катамнеза г. Казани

А.И. Сафина¹, Е.В. Волянюк², М.В. Потапова², Т.С. Фишелева¹

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;

²ГБУЗ «Городская детская больница № 1», г. Казань, Россия

State of Health of Premature Children: According to the Data of Kazan City Catamnesis Center

A.I. Safina¹, E.V. Volyanyuk², M.V. Potapova², T.S. Fischeleva¹

¹Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;

²City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia

Представлен анализ состояния здоровья на первом году жизни детей, родившихся недоношенными. Проведено сравнение показателей заболеваемости за пять лет работы отделения катамнеза г. Казани. Наиболее высокая заболеваемость установлена у глубоконедоношенных детей, причем чаще имеет место патология ЦНС, органов дыхания, глаз и анемия недоношенных. В 2017 г. у глубоконедоношенных детей отмечено снижение частоты и тяжести заболеваний органов дыхания (бронхолегочной дисплазии с хронической дыхательной недостаточностью – в 1,6 раза), нервной системы (тяжелых ишемических и гипоксически-геморрагических поражений ЦНС – в 2,7 раза), глаза и его придаточного аппарата (осложненной ретинопатии недоношенных – в 1,7 раза).

Ключевые слова: преждевременные роды, недоношенные дети, анатомо-физиологические особенности, катамнез, заболеваемость.

Для цитирования: Сафина А.И., Волянюк Е.В., Потапова М.В., Фишелева Т.С. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными: по данным городского центра катамнеза г. Казани. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 192–196. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–192–196

The article presents the analysis of the health status of children born prematurely during the first year of their life. There is the comparison of morbidity rates for five years of the operation of the catamnesis center of Kazan. Profoundly premature children demonstrated the highest level of morbidity with more frequent pathologies of the central nervous system, respiratory organs, eyes and anemia of premature children. In 2017 there was a decrease in the frequency and severity of respiratory diseases (bronchopulmonary dysplasia with chronic respiratory insufficiency 1.6 times), the nervous system (severe ischemic and hypoxic-hemorrhagic lesions of CNS 2.7 times), eyes and its adnexa (a complicated retinopathy of premature children 1.7 times) in extremely premature infants.

Key words: premature delivery, premature children, anatomical and physiological features, catamnesis, morbidity.

For citation: Safina A.I., Volyanyuk E.V., Potapova M.V., Fischeleva T.S. State of Health of Premature Children: According to the Data of Kazan City Catamnesis Center. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 192–196 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–192–196

Актуальность здоровья детей, родившихся недоношенными, значительно возросла в последние годы в связи с ростом количества преждевременных родов [1]. Ежегодно в мире 15 млн детей рождаются до полных 37 нед беременности. В 184 странах показатели преждевременных родов варьируются от 5 до 18% от числа рожденных детей. По официальным данным статистики, в России в 2016 г родились живыми 6645 недоношенных детей с массой тела

500–999 г, 11 868 детей с массой тела 1000–1499 г, 23 637 детей с массой 1500–1999 г и 69 111 детей с массой 2000–2499 г [2]. В последние годы выживаемость детей, рожденных с массой тела меньше одного килограмма, в России достигла 85%, а в перинатальных центрах – до 90%. Этому способствовало введение новых методов терапии и реанимации новорожденных, включающих применение современной дыхательной аппаратуры, использование неинвазивных диагностических и лечебных процедур, современной медикаментозной терапии. Тем не менее данная категория пациентов является основной группой риска по перинатальной и младенческой смертности, а также по развитию в будущем тяжелых инвалидизирующих состояний [3].

Глубокая незрелость организма, инфекционные осложнения в антенатальном и постнатальном периодах нередко являются причиной формирования хронической патологии у недоношенных детей на первом году жизни. Наиболее часто страдают ЦНС, органы дыхания, зрительные и слуховые анализаторы [4].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Сафина Асия Ильдусовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Волянюк Елена Валерьевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, рук. Городского центра катамнеза недоношенных детей Детской городской больницы №1
Фишелева Татьяна Сергеевна – очный аспирант кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии
420012 Казань, ул. Мушгари, д. 11

Потапова Марина Вадимовна – к.м.н., гл. врач Детской городской больницы №1

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125а, корп. 1

Незрелый головной мозг с его широкими межполушарным и субарахноидальными пространствами, полостью Верге, а также еще сохраняющейся зоной герминального матрикса определяет особую структуру неврологической патологии в раннем неонатальном периоде: субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния [5, 6]. В научных исследованиях С.А. Тупиковой, Л.И. Захаровой (2014) [7] показан современный патоморфоз перинатальных поражений ЦНС в виде нарастания частоты внутрижелудочковых кровоизлияний из-за увеличения числа детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Он связан как с ранним рождением, так и с установлением новых повреждающих факторов. Среди них — комбинации факторов относительного риска в материнском анамнезе, гестационные особенности показателей мозгового кровотока и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в динамике раннего неонатального периода. Кроме явной и уже известной морбидной и танатогенной роли внутрижелудочковых кровоизлияний II и III степени с прорывом крови в желудочки мозга, установлена корреляция внутрижелудочковых кровоизлияний I степени с минимальными мозговыми дисфункциями, вегетовисцеральными синдромами, низким коэффициентом речевого, когнитивного развития в разные периоды скорректированного возраста [5]. Незрелость легких проявляется кардиореспираторной дисадаптацией, развитием респираторного дистресс-синдрома, что в последующем может трансформироваться в бронхолегочную дисплазию. Хроническая дыхательная недостаточность, кислородозависимость, характерные для бронхолегочной дисплазии, нередко становятся причиной инвалидности ребенка, могут привести к тяжелым обострениям на фоне респираторных вирусных инфекций.

Незавершенность васкуляризации сетчатки глаза — особенность преждевременно рожденных детей, однако это основной фактор риска развития ретинопатии недоношенных. Экстраретинальный рост новообразованных сосудов сетчатки и следующая за ним пролиферация фиброзной ткани являются основной причиной тракционных отслоек сетчатки. При несвоевременной хирургической коррекции ребенок может потерять зрение. Но и после лазеркоагуляции сетчатки существует риск развития глаукомы, астигматизма, миопии и др.

Таким образом, недоношенный ребенок имеет высокую частоту и комплексность соматической патологии, которая не проходит к моменту выписки из стационара.

Критериями успеха современной перинатальной медицины являются не только сохранение жизни недоношенного ребенка, но и возможность его дальнейшего нормального развития, полноценное участие в общественной деятельности [8]. Но в настоящее время существует большой разрыв между

высокотехнологичной помощью на этапах выхаживания и постнеонатальным наблюдением и реабилитацией. Это логически подразумевает включение следующего этапа наблюдения и коррекции — этапа катамнеза. Катамнез — совокупность сведений о состоянии больного и дальнейшем течении болезни после установления диагноза и выписки из стационара. Катамнез собирают через определенное время после первоначального наблюдения за больным, его нахождения в лечебном учреждении и после перенесения им болезни (или приступа болезни). Это позволяет проследить в будущем дальнейшую судьбу пациентов после применения различных методов лечения, дает возможность уточнить диагностику, эффективность лечения в стационаре и последующего амбулаторного лечения и реабилитации. С 2013 г. на базе ГАУЗ «Городская детская больница №1» г. Казани функционирует городское отделение катамнеза, в котором осуществляется амбулаторное наблюдение за недоношенными детьми после выписки со второго этапа выхаживания [9].

Цель настоящей работы: оценка показателей здоровья недоношенных детей на первом году жизни в зависимости от срока гестации, а также сравнение динамики заболеваемости детей за пятилетний период работы отделения катамнеза.

В центре катамнеза наблюдаются дети с момента выписки из стационара до 3 лет. Ежемесячное наблюдение осуществляют педиатр, окулист, невролог.

При каждом визите проводится физикальное обследование, антропометрия и оценка физического развития с помощью центильных кривых ИНДР Американской ассоциации Академии педиатрии по физическому развитию недоношенных детей в соответствии с их скорректированным возрастом. Для оценки психомоторного развития недоношенных детей первых трех лет жизни используется шкала «КАТ/КЛАМС» (от англ. CAT/CLAMS — The Clinical Adaptive Test /Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), которая разработана профессором А. Capute (США, 1984). Шкала позволяет отдельно оценить развитие навыков 1) макро- и микромоторики, 2) решения наглядных (КАТ) и 3) речевых задач (КЛАМС). При сопоставлении возраста развития с фактическим и скорректированным рассчитывается коэффициент развития в процентах отдельно по каждому из трех описанных выше параметров. С учетом возраста и нутритивного статуса осуществляется коррекция питания, назначаются препараты для профилактики и лечения анемии, рахита. Решается вопрос об индивидуальном графике вакцинации ребенка. Дети с бронхолегочной дисплазией, врожденными пороками сердца получают профилактику респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции в виде ежемесячной инъекции паливизумаба во время сезона РСВ-инфекции — с октября по март.

Анализ обращаемости в центр катмнеза в период 2013–2017 гг. выявил двукратное увеличение потока недоношенных детей: 103, 150, 187, 195, 199 детей по годам соответственно. Распределение детей в зависимости от срока гестации демонстрирует увеличение доли глубоконедоношенных. Так, если в 2013 г. она составляли 13,6%, то в 2017 г. — 24,1% (табл. 1). Начиная с 2013 г. отмечено увеличение доли недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (табл. 2).

Изучение вскармливания недоношенных детей за период с 2013 по 2017 г. показало, что в основном они получали искусственное и смешанное вскармливание. Количество детей, находившихся на грудном вскармливании, не превышало 20%, причем не отмечено тенденции к росту. Среди основных причин перевода ребенка на искусственное и смешанное вскармливание — отсутствие молока у матери, нарастание гипотрофии (табл. 3)

Физическое развитие детей к году скорректированного возраста находилось в тесной корреляции со сроком гестации при рождении. Значительно чаще отставание показателя массы (менее 10-го центиля) отмечалось в группе детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (табл. 4).

Изучение структуры заболеваемости показало, что у глубоконедоношенных детей намного чаще диагностировались бронхолегочная дисплазия с хронической дыхательной недостаточностью, гипоксически-геморрагические поражение ЦНС, тяжелая ретинопатия и анемия (табл. 5). При сравнении показателей заболеваемости за пять лет наблюдения отмечено уменьшение количества детей, страдающих бронхолегочной дисплазией с хронической дыхательной недостаточностью. Положительная динамика также прослеживалась и в уменьшении числа тяжелых гипоксических поражений ЦНС с развитием перивентрикулярной лейкомаляции, а также гипоксически-геморрагических поражений — интра- и перивентрикулярных кровоизлияний III степени. Сохраняется высокий процент вентрикулярных кровоизлияний II–I степени. Уменьшилось количество тяжелых ретинопатий, требовавших лазерокоагуляции. Количество детей с анемией недоношенных практически не изменилось (табл. 6). Как представлено на рисунке, в течение всего периода наблюдения наиболее высокая частота заболеваний на первом году жизни отмечалась у глубоконедоношенных детей.

Таким образом, за период пятилетнего наблюдения за недоношенными детьми отмечена позитивная динамика в показателях заболеваемости (см. рисунок): снижение тяжелых поражений ЦНС, осложненных форм ретинопатии недоношенных в 1,7 раза, бронхолегочной дисплазии с хронической дыхательной недостаточностью в 1,6 раза. Очевидно, позитивную роль в этом сыграло широкое использование щадящих режимов вентиляции на первом этапе выхаживания,

Таблица 1. Распределение детей с разными сроками гестации по годам, абс (%)

Table 1. Distribution of children with different gestational age by years

Период	Срок гестации			
	≤28 нед	29–32 нед	33–34 нед	≥35 нед
2013 г.	14 (13,6)	25 (24,4)	36 (34,9)	28 (27,1)
2014 г.	23 (15,3)	33 (22)	53 (35,3)	41 (27,4)
2015 г.	23 (12,2)	64 (34,3)	68 (36,4)	32 (17,1)
2016 г.	47 (24,1)	72 (36,9)	57 (29,3)	19 (9,7)
2017 г.	48 (24,1)	81 (41,3)	47 (23,4)	23 (11,2)

Таблица 2. Распределение недоношенных детей по массе тела, абс (%)

Table 2. Distribution of children by body weight

Период	Масса тела			
	1000 г и менее	1001–1500 г	1501–2000 г	≥2001 г
2013 г.	7 (6,8)	21 (20,2)	41 (39,9)	34 (33,1)
2014 г.	15 (10,2)	36 (24,3)	64 (42,6)	35 (22,9)
2015 г.	27 (14,4)	56 (29,7)	59 (31,6)	45 (24,3)
2016 г.	25 (12,6)	70 (36,3)	64 (32,4)	36 (18,7)
2017 г.	27 (13,6)	71 (35,7)	58 (29,1)	43 (21,6)

Таблица 3. Вид вскармливания недоношенных детей, абс (%)

Table 3. Type of feeding of premature infants

Период	Грудное вскармливание	Смешанное вскармливание	Искусственное вскармливание
2013 г.	22 (21,3)	29 (28,1)	52 (50,5)
2014 г.	29 (19,3)	37 (24,6)	84 (56)
2015 г.	34 (18,1)	46 (24,5)	107 (57,2)
2016 г.	41 (21)	34 (17,4)	120 (61,5)
2017 г.	35 (17,6)	55 (27,6)	109 (54,7)

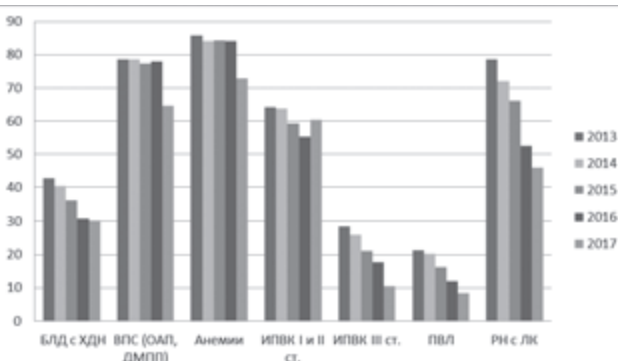


Рисунок. Динамика заболеваемости детей, родившихся на сроке гестации ≤ 28 нед, в 2013–2017 г. (Составлено авторами)

[Обозначения см. Примечание к табл. 5]

Figure. Dynamics of morbidity in children born at gestation ≤ 28 weeks, in 2013–2017 (Compiled by the authors)

Таблица 4. Показатели физического развития к 12 мес скорректированного возраста у недоношенных детей в зависимости от срока гестации

Table 4. Indicators of physical development by 12 months of corrected age in preterm infants depending on gestational age

Показатель физического развития	Срок гестации			
	≤28 нед (n=107)	29–32 нед (n=194)	33–34 нед (n=214)	≥35 нед (n=120)
Масса тела, г	8136±954,2	8594,0±1001,1	9146,0±1024,2	9588,0±112,8
Длина тела, см	71,6±2,8	72,5±1,9	73,9±3,1	75,8±3,7

Таблица 5. Структура заболеваемости недоношенных детей на первом году жизни в 2013 г., абс (%)

Table 5. The structure of premature infants's morbidity in the first year of life in 2013

Нозология	Срок гестации			
	≤ 28 нед (n=14)	29–32 нед (n=25)	33–34 нед (n=36)	≥35 нед (n=28)
БЛД с ХДН	6 (42,8)	5 (20,0)	4 (11,1)	2 (7,1)
ВПС (ОАП, ДМПП)	11 (78,5)	17 (68,0)	21 (58,3)	15 (53,5)
Анемия	12 (85,7)	19 (76,0)	11 (30,5)	5 (17,8)
ИПВК I и II степени	9 (64,2)	17 (68,0)	22 (61,1)	11 (39,2)
ИПВК III степени	4 (28,5)	4 (16,0)	2 (5,5)	0
ПВЛ	3 (21,4)	4 (16,0)	0	0
РН с ЛК	11 (78,5)	8 (32,0)	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 6 и на рисунке: БЛД – бронхолегочная дисплазия; ХДН – хроническая дыхательная недостаточность; ВПС – врожденный порок сердца; ОАП – открытый артериальный проток; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ИПВК – интра- и перивентрикулярное кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; РН – ретинопатия недоношенных; ЛК – лазерокоагуляция.

Таблица 6. Структура заболеваемости недоношенных детей на первом году жизни в 2017 г., абс (%)

Table 6. The structure of premature infants's morbidity in the first year of life in 2017

Нозология	Срок гестации			
	≤ 28 нед (n=48)	29–32 нед (n=81)	33–34 нед (n=47)	≥35 нед (n=23)
БЛД с ХДН	13 (27,1)	11 (13,5)	2 (4,3)	0
ВПС (ОАП, ДМПП)	31 (64,5)	46 (56,7)	12 (25,5)	7 (30,4)
Анемии	35 (72,9)	39 (48,1)	15 (31,9)	4 (17,4)
ИПВК I и II степени	29 (60,4)	28 (34,5)	18 (38,3)	5 (21,7)
ИПВК III степени	5 (10,4)	2 (2,4)	0	0
ПВЛ	4 (8,3)	1 (1,2)	0	0
РН с ЛК	22 (45,8)	14 (17,2)	0	0

оптимизация вскармливания, минимизация сенсорных воздействий и постнеонатальный контроль показателей здоровья и развития в соответствии со сроком гестации. Тем не менее сохраняется высокий уровень неврологической патологии, дыхательной недоста-

точности, анемии недоношенных, патологии органа зрения. Необходима последовательная коррекция выявленных нарушений при регулярном динамическом наблюдении с целью снижения хронической патологии и инвалидизации в раннем возрасте.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Фомина И.В., Кукарская И.И., Полякова В.А., Кукарская Е.Ю. Преждевременные роды: изменения к лучшему. Современные проблемы науки и образования 2017; 5: 107–111. [Fomina I.V., Kukarskaja I.I., Poljakova V.A., Kukarskaja E.Yu. Premature labors: changes for the better. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2017; (5): 107–111. (in Russ)]
2. Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. Под ред. Г.К. Оксенойт, С.Ю. Никитина. М: Стат. сб. Росстат 2017; 170. [Health care in Russia 2017. Statistical

- compendium. G.K. Oksenojt, S.Yu Nikitin (eds). Moscow: Stat.sb. Rosstat 2017; 170 (in Russ)]
3. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Павлюкова Е.В. Комплексная реабилитация детей первого года жизни с последствиями перинатальной патологии: взгляд неонатолога. Комплексная реабилитация младенцев с перинатальной патологией в условиях педиатрической практики: современные возможности и перспективы развития. Альманах института коррекционной педагогики РАО, 2016; 27–1 (27): 7–19. [Davydova I.V., Jacyk G.V., Pavljukova E.V. Complex rehabilitation of infants of the first year of life with the consequences of perinatal pathology: view of neonatologist. Comprehensive rehabilitation of infants with perinatal pathology in pediatric practice: current opportunities and prospects for development. Al'manah instituta korrekcionnoj pedagogiki RAO 2016; 27–1 (27): 7–19. (in Russ)]
 4. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59(1): 40–45. [Saharova E.S., Keshishjan E.S. Principles of organization of help to premature infants in the post-neonatal period. Ros vestn perinatol i pediatri (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(1): 40–45. (in Russ)]
 5. Захарова Л.И., Кольцова Н.С., Тупикова С.А., Куликова Н.И. Недоношенный ребенок – мультидисциплинарная проблема и особенности ее решения на современном этапе. Практическая медицина. Педиатрия 2016; 8(100): 19–22. [Zaharova L.I., Kol'cova N.S., Tupikova S.A., Kulikova N.I. A premature infant is a multidisciplinary problem and features of its solution at the present stage. Prakticheskaja meditsina. Pediatrija 2016; 8(100): 19–22. (in Russ)]
 6. Захарова Л.И., Тупикова С.А. Возможности нейропротективной терапии в перинатологии. Ульяновский медико-биологический журнал 2017; 3: 62–68. [https://DOI: 10.23648/UMBJ.2017.27.7077](https://DOI:10.23648/UMBJ.2017.27.7077) [Zakharova L.I., Tupikova S.A. Possibilities of neuroprotective therapy in Perinatology. Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal 2017; 3: 62–68. (in Russ) [https://DOI: 10.23648/UMBJ.2017.27.7077](https://DOI:10.23648/UMBJ.2017.27.7077)
 7. Тупикова С.А., Захарова Л.И. Особенности мозгового кровотока у глубоконедоношенных детей в динамике раннего неонатального периода. Медицинский альманах. Педиатрия 2014; 2(32): 111–114. [Tupikova S.A., Zakharova L.I. Features of cerebral blood flow in deeply premature infants in the dynamics of the early neonatal period. Meditsinskij al'manakh. Pediatrija 2014; 2 (32): 111–114. (in Russ)]
 8. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. «Недоношенность» как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 43–48. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-43-48 [Saharova E.S., Keshishjan E.S., Aljamovskaja G.A. "Prematurity" as the medical and social health problem. Part 3. Follow-up system for premature babies. Ros vestn perinatol i pediatri (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(5): 43–48. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-43-48
 9. Волянюк Е.В., Сафина А.И., Хузиева Г.М., Потапова М.В. Последующее наблюдение недоношенных детей в городском центре катамнеза г. Казани. Практическая медицина. Педиатрия 2016; 08(16): 38–41. [Voljanjuk E.V., Safina A.I., Huzieva G.M., Potapova M.V. Follow-up of preterm infants in the city center of catamnesis of Kazan. Prakticheskaja meditsina. Pediatrija 2016; 08(16): 38–41. (in Russ)]

Поступила 27.07.18

Received on 2018.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Натальные повреждения висцеральных органов

В.И. Морозов^{1,2}, А.А. Подшивалин², Г.Е. Чигвинцев², Г.А. Юльметов¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия

Natal Injuries of Visceral Organs

V.I. Morozov^{1,2}, A.A. Podshivalin², G.E. Chigvintsev², G.A. Yulmetov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia.

Рассмотрены хирургические заболевания у новорожденных, перенесших травму центральной нервной системы в перинатальном периоде. Подробно описана диагностическая и лечебная тактика при травмах внутренних органов. Представлен клинический случай натальной травмы, приведшей к тяжелой полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Ключевые слова: новорожденные дети, ЦНС, перинатальная травма, поражение внутренних органов, хирургические заболевания.

Для цитирования: Морозов В.И., Подшивалин А.А., Чигвинцев Г.Е., Юльметов Г.А. Натальные повреждения висцеральных органов. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 197–201. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-197-201

The article describes surgical diseases of newborns after a trauma of central nervous system in the perinatal period. There is a detailed diagnostic and therapeutic tactics for injuries of internal organs. There is a clinical case of natal injury, leading to severe multi-organ failure and death.

Key words: newborns, CNS, perinatal trauma, injury of internal organs, surgical diseases.

For citation: Morozov V.I., Podshivalin A.A., Chigvintsev G.E., Yulmetov G.A. Natal Injuries of Visceral Organs. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 197–201 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-197-201

Патологические состояния перинатального периода жизни новорожденных, сопровождающиеся различными поражениями нервной системы, имеют значительный удельный вес в структуре младенческой смертности [1]. Как показали наши многолетние наблюдения [2], в отдельных случаях при тяжелых травматических и гипоксических поражениях ЦНС перинатального периода у новорожденных могут возникать такие хирургические осложнения, как травматические поражения висцеральных органов, требующие неотложных диагностических и лечебных мероприятий. Данную патологию периода новорожденности можно отнести к группе редких заболеваний у детей. Однако тяжесть осложнений и их последствия диктуют необходимость обсуждения проблемы с целью привлечения внимания врачей, практикующих в этой области педиатрии.

Известно, что, наряду с травматическими повреждениями ЦНС, в процессе патологических разрывов могут повреждаться кости черепа новорожденного с образованием кефалогематомы, позвоночник (преимущественно шейный его отдел), ключица, кости верхних и нижних конечностей. Реже наблюдаются травматические повреждения внутренних органов, которые по сути своей представляют сочетанную травму с механическими повреждениями ЦНС. И в том и другом случае в основе патологии лежит травматическое воздействие на различные отделы ЦНС и висцеральные органы в процессе родового акта. Описание родовых повреждений костей черепа, позвоночника, верхних и нижних конечностей у новорожденных можно найти в немногочисленной специальной литературе, тогда как описание натальных повреждений висцеральных органов у новорожденных практически отсутствуют, за исключением отдельных упоминаний [3–7].

Под нашим наблюдением в отделении новорожденных и хирургии новорожденных Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) Минздрава Республики Татарстан за последние 12 лет находились 15 новорожденных детей (11 мальчиков, 4 девочки) с различными натальными повреждениями висцеральных органов. По нозологии варианты повреждений внутренних органов были следующими:

- разрыв печени — у 5 детей;
- разрыв желудка — у 1;
- забрюшинная гематома — у 3;

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Морозов Валерий Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, шеф-куратор хирургического отделения №1 Детской республиканской клинической больницы

Юльметов Гариф Алмазович — врач-ординатор кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49

Подшивалин Андрей Александрович — зав. отделением детей раннего возраста Детской республиканской клинической больницы
Григорий Евгеньевич Чигвинцев — детский хирург Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

- травма надпочечника — у 5;
- разрыв яичка — у 1.

У всех 15 детей отмечался отягощенный акушерский анамнез: патологическое предлежание плода — у 5, акушерское пособие — у 5, асфиксия в родах — у 15 детей. Имели место клинические признаки асфиксии различной степени тяжести, низкая оценка по шкале Апгар (от 2 до 7 баллов); данные параклинических методов обследования — кранио и спондилографии (рис. 1), ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) головного мозга, офтальмоскопии, эхоэнцефалографии свидетельствовали о перенесенной натальной травме ЦНС (головного или шейного отдела спинного мозга). Четверо новорожденных родились с большей массой тела (более 4000 г), 8 — родились маловесными (1500 — 2700 г), в 6 наблюдениях роды были преждевременными.

В связи с тяжестью общего состояния новорожденных после родов диагностика повреждений внутренних органов у них была весьма затруднительной. В большинстве случаев у детей отмечалась анемия неустановленной этиологии (чаще всего педиатры предполагали наличие внутриутробной инфекции).

Ведущая роль в процессе диагностики повреждений висцеральных органов отводилась параклиническим методам исследования: УЗИ брюшной полости (рис. 2), КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости (рис. 3), а в последующие годы — лапароскопии (рис. 4). Результаты УЗИ брюшной полости были решающими в постановке клинического диагноза. Кроме того, использовали лабораторные методы исследования крови (определение уровня гемоглобина, свертывающей системы крови, печеночные и почечные биохимические пробы).

Показанием к оперативному лечению были: травма висцерального органа с внутрибрюшным кровотечением (экстренная операция в 1–2-е сутки жизни ребенка) или осумкованная гематома, как правило, забрюшинного пространства в области надпочечника или оболочек яичка (рис. 5). В последних случаях новорожденные были оперированы на сроке от 3 до 10 сут после рождения. 6 из 11 оперированных (в экстренном порядке) новорожденных экзистировали в раннем послеоперационном периоде. На аутопсии клинический диагноз был полностью подтвержден. В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Новорожденный М., 01.08.2011 г. рождения, от шестой беременности, вторых родов в срок. Родился в Центральной республиканской больнице (ЦРБ) с массой тела 3680 г, длиной 55 см, окружностью головы 35 см. Матери 34 года: хроническая фетоплацентарная недостаточность, гидронефроз правой почки, низкое прикрепление плаценты, железодефицитная анемия. Роды в головном предлежании, быстрые (5 ч), амниотомия, «выдавливание» плода в родах, обвитие пуповины вокруг туловища.

Ребенок родился в асфиксии (6–7 баллов по шкале Апгар), состояние при переводе в детское отделение средней степени тяжести. Общий анализ крови: Hb 158 г/л, эр. $4,73 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $334 \cdot 10^9$ /л, л. $17,9 \cdot 10^9$ /л, гематокрит 47%.

2.08.2011 г. в 8.30. Состояние ближе к удовлетворительному. Ребенка передали матери для кормления грудью.

2.08.2011 г.: 11.00. Состояние резко ухудшилось на фоне снижения всех витальных функций — кожа цианотична, приглушено сердцебиение, ослаблено дыхание, брадикардия меньше 100 ударов в минуту.



Рис. 1. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника новорожденного ребенка З. в возрасте 2 дней

Уменьшение высоты тела C_{III} позвонка (компрессионный перелом) и захождение костей черепа по венечному шву
Fig. 1. X-ray of the cervical spine of the newborn child Z. 2 days. Reduction of the body height C_{III} of the vertebrae (compression fracture) and the bones of the skull on the coronal suture



Рис. 2. УЗИ брюшной полости ребенка М. в возрасте 5 дней (гематома надпочечника)

Fig. 2. Ultrasound of the abdominal cavity in the child M. 5 days (adrenal hematoma)

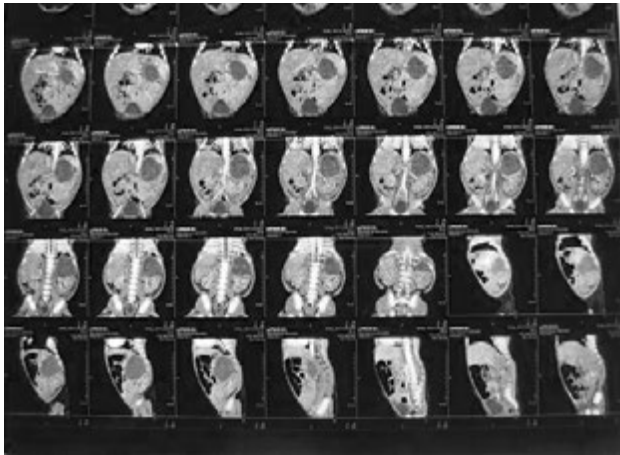


Рис. 3. МРТ брюшной полости ребенка М. в возрасте 7 дней (забрюшинная гематома в области левого надпочечника)
Fig. 3. MRI of the abdominal cavity in the child M. 7 days (retroperitoneal hematoma in the region of the left adrenal gland)

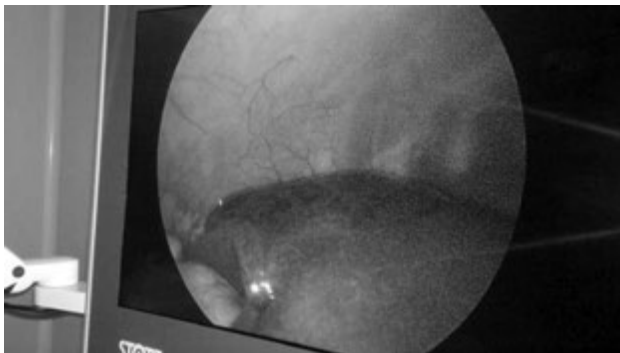


Рис. 4. Лапароскопия (подкапсулярная гематома диафрагмальной поверхности печени) у ребенка Л. в возрасте 10 дней
Fig. 4. Laparoscopy (subcapsular hematoma of the diaphragmatic surface of the liver) in the child L. 10 days



Рис. 5. Гематома оболочек левого яичка ребенка З. в возрасте 2 дней
Fig. 5. Hematoma of the left testis membranes in the child Z. 2 days

Вызван консультант-детский реаниматолог ДРКБ: интубация, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), установлен пупочный катетер для перфузии. Начата инфузионная, гемостатическая терапия, перелито 80+30 мл эритроцитной массы.

2.08.2011 г.: 19.45. Состояние крайне тяжелое: не в сознании, находится на ИВЛ, зрачки широкие, периодические клонико-тонические судороги. Живот вздут, увеличен в размерах, выражен сосудистый рисунок на коже. Газы не отходят, стула нет, мочи нет. Общий анализ крови: Нб 57 г/л, л. $12,9 \cdot 10^9$ /л, эр. $1,76 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $231 \cdot 10^9$ /л, гематокрит 18%. Через час: Нб 46 г/л, эр. $1,39 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит 46%. Консультирован дежурным хирургом ЦРБ, рекомендован перевод в ДРКБ г. Казани, продолжение инфузионной, гемостатической терапией.

2.08.2011 г. вечер. УЗИ печени: контуры четкие ровные, структура однородная. В надпеченочной области слева и справа определяется свободная жидкость в количестве 50 мл.

3.08.2011 г.: 17.40. Транспортировка в ДРКБ г. Казани продолжительностью 1 час. В 18.41 ребенок поступает в отделение реанимации ДРКБ. Состояние очень тяжелое, находится на ИВЛ, по назогастральному зонду геморрагическое отделяемое, живот вздут, мочи нет, газы не отходят. Осмотрен неонатологом, поставлен диагноз: подкапсулярная гематома печени. Осложнения: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с массивным внутрибрюшным кровотечением, кровоизлияния в надпочечники. Постгеморрагическая анемия. Ишемическая нефропатия. Острая почечная недостаточность. Церебральная ишемия II степени, синдром дыхательных расстройств III степени.

3.08.2011 г.: 19.30–21.00. Консультация детского хирурга. Проведена обзорная рентгенография брюшной полости: тотальное затемнение. УЗИ брюшной полости: определяется большое количество жидкости (кровь?) в боковых каналах, гематома в паренхиме правой доли печени. Решено выполнить лапароцентез. По дренажной трубке из брюшной полости струйно выделилось 180 мл темной несверачивающейся крови. Продолжена инфузионная, гемостатическая терапия, переливание эритроцитной массы.

4.08.2011 г.: 2.00. Состояние очень тяжелое, диагностирован пневмоторакс справа. Плевральная пункция — удалено 20 мл воздуха. По зонду из брюшной полости скопилось 50 мл темной крови. Гемоглобин 78 г/л. Признаков продолжающегося кровотечения нет.

4.08.2011 г.: 8.00. Консилиум детских хирургов, заместителя главного врача по хирургии: показаний к оперативному вмешательству не выявлено.

4.08.2011 г.: 8.00–11.15. Состояние ребенка терминальное, кардиореспираторная депрессия. Артериальное давление не фиксируется. Проводятся реанимационные мероприятия. Состояние временно стабилизировалось.

4.08.2011 г.: 21.40. Вновь резкое ухудшение состояния, брадикардия до 64 ударов в минуту. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин безуспешны. В 22.10 зафиксирована смерть.

Диагноз при направлении на аутопсию (рис. 6): Подкапсульная гематома печени с разрывом капсулы, внутрибрюшное кровотечение. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) с кровоизлияниями в кожу, желудочно-кишечный тракт, надпочечники. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Шок. Полиорганная недостаточность. Ишемическая нефропатия. Острая почечная недостаточность. Церебральная ишемия тяжелой степени. Внутриутробная инфекция? Открытое овальное окно. Открытый артериальный проток. Гидроцефальный синдром. Транзиторная ишемия миокарда.

Родовая травма: подкапсульная гематома диафрагмальной поверхности правой доли печени (площадью 8×10 см, толщиной до 1,5 см), кровоизлияния в паранефральную клетчатку, забрюшинной клетчатке, вероятные кровоизлияния в капсуле селезенки (по данным медицинской документации — тугое обвитие пуповины вокруг туловища).

Разрыв капсулы печени в области гематомы у переднего края правой доли (размер дефекта 2,2×1,5 см) Кровоизлияние в брюшную полость (по данным секции жидкой крови 15 мл, сгустков 15 мл).

Дренирование брюшной полости.

Геморрагический шок: массивные некрозы паренхимы печени, распространенные кортико-медуллярные некрозы ткани почек, множественные некрозы (инфаркты) надпочечников с кровоизлияниями, перивентрикулярная лейкомаляция, локальный эпидермолиз в области голеностопного сустава слева. Расхождение костей черепа по сагиттальному шву — 6 мм.

Очаговые кровоизлияния в альвеолы легких, очаговый «белковый» альвеолярный отек легких. Небольшие очажки ацинарной пневмонии в зонах кровоизлияний.

Тромбофлебит пупочной вены с колониями микробов в стенках вены и тромбах.

Катетеризация яремной вены справа.

Кровоизлияния в мягких тканях волосистой части головы и в апоневроз. Кровоизлияния в твердой мозговой оболочке.

Дефект межпредсердной перегородки вторичный 1 мм, открытый артериальный проток 2 мм.

Клинико-патологоанатомический эпикриз.

Больной новорожденный М. 3 дней жизни, родился 1.08.2011 г. доношенным, с массой тела 3680 г, оценкой по шкале Апгар 6—7 баллов, с тугим обвитием пуповины вокруг туловища, на фоне которого развилась подкапсульная гематома правой доли печени. По мере увеличения размеров гемато-



Рис. 6. Данные аутопсии новорожденного М. в возрасте 4 дней: обширная гематома печени

Fig. 6. Data on the autopsy of a newborn M. 4 days: extensive hematoma of the liver

мы 2.08.2011 г. произошел разрыв капсулы печени и развилось массивное внутрибрюшное кровотечение. В условиях тяжелой кровопотери, геморрагического шока, органических циркуляторных расстройств с гипоксией возникли распространенные некрозы паренхимы печени, почек, очаговые инфаркты надпочечников, перивентрикулярная лейкомаляция в головном мозге. Смерть больного наступила 4.08.2011 г. в 22.10 в условиях нарастающей полиорганной недостаточности.

Необходимо отметить, что в данном клиническом наблюдении была допущена достаточно грубая тактическая ошибка со стороны прежде всего хирурга взрослой клиники, консультировавшего новорожденного. Следовало не рекомендовать перевод ребенка в ДРКБ (с учетом тяжести его состояния), а вызвать по сито на себя бригаду врачей (хирурга-неонатолога и анестезиолога-реаниматолога из отделения реанимации новорожденных ДРКБ) для проведения оперативного вмешательства на месте пребывания новорожденного.

Вывод

1. Новорожденных детей с отягощенным акушерским анамнезом, неврологической и сопутствующей хирургической (урологической) симптоматикой необходимо обследовать при консультативном участии врачей смежных педиатрических специальностей: детского невропатолога (нейрохирурга), педиатра-неонатолога, детского хирурга.
2. Новорожденные (особенно с крупной массой тела и недоношенные) с отягощенным акушерским анамнезом и анемией неустановленной этиологии должны осматриваться детским хирургом (с проведением УЗИ брюшной полости) на предмет травматического повреждения висцеральных органов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Барашичев Ю.И.* Перинатальная медицина и инвалидность с детства. *Акушерство и гинекология* 1991; 1: 12–18. [Barashnev Yu.I. Perinatal medicine and disability since childhood. *Akusherstvo i ginekologiya* 1991; 1: 12–18. (in Russ)]
2. *Морозов В.И., Рашитов Л.Ф., Морозов Д.В.* Нейрогенные дисфункции висцеральных органов у детей (Хирургические и педиатрические аспекты). Казань: Отечество 2008; 152. [Morozov V.I., Rashitov L.F., Morozov D.V. Neurogenic dysfunction of visceral organs in children (Surgical and pediatric aspects). Kazan: Otechestvo 2008; 152. (in Russ)]
3. *Морозов В.И., Подшивалин А.А., Чигвинцев Г.Е.* Редкий случай натальной травмы печени у новорожденного. *Вестник современной клинической медицины* 2012; 5(4): 29–31. [Morozov V.I., Podshivalin A.A., Chigvinsev G.E. An exceptional case of natal injury of the liver at the newborn. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny* 2012; 5(4): 29–31. (in Russ)]
4. *Воронин А.М.* Редкий случай натальной травмы печени у новорожденного. *Судебная медицина* 2017; 3(1): 32–34. [Voronin A.M. An exceptional case of natal injury of the liver in the newborn. *Sudebnaya meditsina* 2017; 3(1): 32–34. (in Russ)]
5. *Морозов В.И., Подшивалин А.А., Рашитов Л.Ф.* Хирургические заболевания у новорожденных с тяжелыми перинатальными поражениями нервной системы. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2011; 56(3): 66–70. [Morozov V.I., Podshivalin A.A., Rashitov L.F. Surgical diseases in newborns infants with severe perinatal nervous system injuries. *Ros vestn perinatol i pediater* (Russian Bulletin of perinatology and pediatrics) 2011; 56(3): 66–70. (in Russ)]
6. *Постолов М.П.* Изменения в некоторых внутренних органах при травмах спинного мозга (клинико-экспериментальное исследование). Ташкент 1963; 46–57. [Postolov M.P. Changes in some internal organs in spinal cord injuries (clinical and experimental study). Tashkent 1963; 46–57. (in Russ)]
7. *Постолов М.П.* Изменения в желудке и кишечнике при травмах спинного мозга. *Сб. науч. трудов.* Ташкент, 1968; 135–140. [Postolov M.P. Changes in the stomach and intestines with spinal cord injuries. *Collection of scientific papers.* Tashkent, 1968; 135–140. (in Russ)]

Поступила 29.07.18

Received on 2018.07.29

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анализ причин развития осложненных форм острого среднего отита у детей

В.Н. Красножен¹, И.Г. Андреева^{1,2}, Р.Н. Мамлеев^{2,3}, А.Д. Евдокимова³¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань, Россия;³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия.

Analysis of Causes of Developing Complicated Forms of Acute Otitis Media in Children

V.N. Krasnozhen¹, I.G. Andreeva^{1,2}, R.N. Mamleev^{2,3}, A.D. Evdokimova³¹Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;²Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia;³Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Частота осложненного течения острых средних отитов у детей, не привитых против *Streptococcus pneumoniae*, прогрессивно растет. До 95% детей переносят хотя бы один эпизод острого среднего отита за первые 7 лет жизни. Осложнения этого заболевания становятся тяжелым бременем как для пациентов, нередко приводя к инвалидизации, так и для здравоохранения в целом. Ошибки в антибактериальной терапии острых средних отитов на амбулаторном этапе продолжают оставаться серьезной проблемой. Нами представлен анализ причин осложнений острых средних отитов у детей и показаны пути решения этой трудной проблемы.

Ключевые слова: дети, острый средний отит, мастоидит, *Streptococcus pneumoniae*, антибиотикотерапия.

Для цитирования: Красножен В.Н., Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д. Анализ причин развития осложненных форм острого среднего отита у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 202–206. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-202-206

The complicated course of acute otitis media in children not vaccinated against *Streptococcus pneumoniae* is progressively increasing. Up to 95% of children suffer at least one episode of acute otitis media during the first 7 years of life. Complications of this disease become a heavy burden for both patients, often leading to disability, and healthcare in general. The errors in antibiotic therapy of acute otitis media at the outpatient stage continue to be a serious problem. We present an analysis of the complications of acute otitis media in children and demonstrate the ways of solving this difficult problem.

Key words: children, acute otitis media, mastoiditis, *Streptococcus pneumoniae*, antibiotic therapy.

For citation: Krasnozhen V.N., Andreeva I.G., Mamleev R.N., Evdokimova A.D. Analysis of Causes of Developing Complicated Forms of Acute Otitis Media in Children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 202–206 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-202-206

Острый средний отит является одним из самых распространенных заболеваний у детей. В РФ частота острого среднего отита достигает 25–40% в структуре всей детской ЛОР-патологии. У новорожденных ее поазатель составляет 3–5%, около 60% детей переносят острый средний отит на первом году жизни, до 80% – к 3 годам жизни [1]. До 95% детей переносят хотя бы один эпизод этого заболевания за первые 7 лет жизни. Около 42% рецептов на пер-

оральные антибиотики у детей выписываются по поводу острого среднего отита [2]. Возбудителями заболевания в 40–50% случаев являются *Streptococcus pneumoniae*, в 20–30% – *Haemophilus influenzae*, в 10–20% – *Moraxella catarrhalis*, в 5% случаев (на пике эпидемий гриппа) встречается *Staphylococcus aureus*. В США ежегодно регистрируется около 7 млн пневмококковых острых средних отитов, из них 5,1 млн – у детей в возрасте до 5 лет [1].

Основной путь проникновения инфекции в среднее ухо – тубогенный, что подчеркивает этиологическую значимость микрофлоры, колонизирующей носоглотку. Слуховая труба взрослого и ребенка характеризуется существенными различиями. В среднем длина слуховой трубы ребенка 6 мес жизни более чем в 2 раза короче, чем у взрослого, имеет менее выраженный перешеек между хрящевым и костным отделом; угол отклонения от горизонтальной плоскости слуховой трубы ребенка 6 мес жизни менее 10°, а у взрослого – 30–40°, в сагиттальной плоскости 45–50°. Слева диаметр хрящевого отдела слуховой трубы больше, чем справа, что может объяснять большую частоту левосторонних отитов [3].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Красножен Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой оториноларингологии Казанской государственной медицинской академии, гл. внештатный оториноларинголог г. Казани, ORCID: 0000-0002-1564-7726

Андреева Ирина Геннадьевна – заочный аспирант кафедры оториноларингологии Казанской государственной медицинской академии, врач-оториноларинголог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9669-2707

420012 Казань, ул. Муштаря, д. 11

Мамлеев Раушан Нурувич – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7849-3202

Евдокимова Алена Дмитриевна – студентка педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Мастоидит — наиболее частое и драматичное осложнение острого среднего отита, определяется как острое или хроническое деструктивное воспаление слизистой оболочки, периоста и костной основы ячеистой структуры сосцевидного отростка [4]. Различают классификации мастоидитов по этиологическому и патогенетическому признакам (первичный и вторичный мастоидит), по клиническому течению (острый и хронический), по преимущественной локализации воспалительного процесса в отростке. Однако при развитии мастоидита у детей разного возраста необходимо знать и понимать анатомо-физиологические особенности строения височной кости [5]. У ребенка грудного возраста элементы среднего уха находятся в состоянии формирования, имеется (эмбриональная) миксоидная ткань; воздухоносные полости не развиты; обращает внимание выраженная васкуляризация кости и склонность к экстравазации; швы на месте соединения костей состоят из массивного фиброзного слоя; соединительнотканые прослойки в костных стенках барабанной полости более выражены в силу незаконченного окостенения; барабанная перепонка более эластичная; имеются дегисценции в барабанной полости; воспалительная реакция протекает по типу остеомиелита; отмечается более тонкий кортикальный слой [6–8].

В ЛОР-отделении Детской республиканской клинической больницы Министерством здравоохранения Республики Татарстан в период с 2009 по 2017 г. произведено антромастотомий — 161: в 2009 г. — 10, в 2010 г. — 13, в 2011 г. — 16, в 2012 г. — 25, в 2013 г. — 17, в 2014 г. — 13, 2015 г. — 19, в 2016 г. — 22, в 2017 г. — 26. Очевидно увеличение операционной активности в последние годы не может не настораживать, поскольку свидетельствует о росте частоты осложненных острых средних отитов. В 46 случаях мастоидиты сопровождались субпериостальными абсцессами, в 4 — перисинуозными абсцессами, в 4 — тромбозом сигмовидного синуса, в 2 — абсцессом мозжечка, в 1 — эпидуральным абсцессом височной доли мозга. У 7 больных мастоидит сочетался с отогенным менингитом, у 2 больных мастоидит протекал на фоне острого лимфобластного лейкоза, у 1 больного — на фоне болезни Виллебранда, в 4 случаях отмечалась нейропатия лицевого нерва, у 9 пациентов мастоидит был двусторонним. В нашей практике встретились и атипичные формы болезни: мастоидит Муре, Бецольда, а также 2 случая петрозита [9–11].

Детально проведен анализ 43 случаев мастоидита (23 мальчика, 20 девочек); 27 пациентов были жителями г. Казани, 16 — жителями районов Татарстана. В 22 случаях имел место левосторонний процесс, в 15 — правосторонний, в 6 — двусторонний. Большую часть оперированных детей — 25 (58,1%) составили дети от 0 до 3 лет, в возрасте 4–7 лет

были 6 (13,9%) больных, от 8 до 15 лет — 12 (27,9%); самому младшему пациенту на момент операции было 3 мес.

Все больные имели в анамнезе ОРВИ и лихорадку; 79% жаловались на боль в ухе; у 30% отмечалось ночное беспокойство, что у детей грудного возраста может являться эквивалентом ушной боли; 60% детей имели оттопыренность ушной раковины и гиперемию заушной области, 21% — флюктуацию в заушной области, 6% — менингеальные знаки. У 25 (58%) пациентов наблюдался феномен «второй волны», когда на фоне проводимой консервативной терапии отмечалась положительная динамика и при окончании приема антибиотика произошло подвышение температуры и ухудшение общего состояния с резким прогрессированием симптомов отита и развитием осложнения. У 6 пациентов на догоспитальном этапе отмечался синдром «повторной рвоты», который был расценен участковыми педиатрами как острая кишечная инфекция, отравление, а не как проявление менингизма и отогенного менингита. Только 14 (33%) больных при поступлении в стационар имели оторею, а 29 (67,4%) перенесли миринготомию в условиях ЛОР-отделения.

Возникают вопросы: насколько миринготомия была проведена своевременно? Необходимо ли было выполнить парацентез барабанной перепонки раньше? Почему парацентез не сделан ранее, на догоспитальном этапе? На наш взгляд, отсутствие своевременной визуализации барабанной перепонки (отоскопии), особенно у детей раннего возраста, отсутствие своевременного парацентеза барабанной перепонки и назначение низких доз антибиотиков приводят к неэффективности терапии на догоспитальном этапе и осложненному течению острого среднего отита.

Поскольку значимыми возбудителями детских инфекций, вызывающих менингиты, пневмонию и острый средний отит, являются пневмококк и гемофильная палочка [12], ВОЗ призывает все страны мира к активной вакцинации против этих инфекций. По данным ВОЗ, на 2015 г. пневмококковая вакцинация введена в 129 странах (охват иммунизацией — 37%), Hib-вакцинация — в 191 стране (охват иммунизацией — 52%) [13]. Среди оперированных нами пациентов ни один не был привит против пневмококка, и это несмотря на то, что 13-валентная конъюгированная вакцина, содержащая 90% патогенных штаммов пневмококка (включая отитогенные штаммы, в том числе 19A), включена в Национальный календарь профилактических прививок с 2014 г.; все дети также не были вакцинированы против гемофильной инфекции и против гриппа.

Бактериологическое исследование секрета из операционной раны в 79% случаев не дало посева возбудителя. Мы считаем, что такой высокий процент

«ложноотрицательных» результатов обусловлен предшествующим лечением пациентов и/или дефектами забора материала (пневмококк имеет очень сложные «культуральные» характеристики). В 21% случаев высевались: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (последняя полностью лизировала барабанную перепонку у трехлетнего ребенка).

Среди операционных находок: в 90% случаев в полости сосцевидного отростка отмечался гной, грануляции; в 52% — деструкция кортикального слоя сосцевидного отростка, в основном над областью синодурального кармана; в 37% — деструкция наружного слухового прохода; в 27,6% — щелевидный антрум с блоком грануляций; в 9,2% — обнажение твердой мозговой оболочки; в 2,3% — обнаженный лицевой нерв.

Число койко-дней, проведенных пациентами в стационаре, составило от 9 до 44. В 37% случаев вторичные швы наложены отсрочено, на 3–5-й день. Шести пациентам произведена антромастотомия с одномоментным шунтированием барабанной перепонки и ушиванием раны, что позволило сократить сроки пребывания больного на койке до 9 дней. Двум больным с внутричерепными осложнениями потребовалось лечение в нейрохирургическом отделении. У 1 пациента в послеоперационном периоде развилась ветряная оспа, что усугубило течение основного заболевания и увеличило сроки нахождения в стационаре.

Особого внимания заслуживают дети, перенесшие кохлеарную имплантацию, у которых развился острый средний отит оперированного уха. Они угрожаемы по развитию внутричерепных осложнений, лабиринтита и потере импланта. Такие пациенты должны лечиться только в стационаре и антибиотики следует назначать в максимальных дозировках.

Отдельно следует остановиться на проблемах, связанных с антибиотикотерапией острого среднего отита. В 55% случаев до поступления в наш стационар пациенты получали следующие антибиотики: цефтриаксон — 40%, амоксициллин/клавуланат — 20%, цефотаксим — 20%, цефазолин — 13%, получили другие препараты (кларитромицин, азитромицин, ампициллин/сульбактам, метронидазол, левомицетин) — 7%. Длительность антибиотикотерапии до госпитализации в наш стационар составляла от 1 дня до 20 дней.

В Евразийских клинических рекомендациях «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» [14] препаратом «первой линии» для лечения острого среднего отита назван амоксициллин: пневмококк, как и все стрептококки, не образует β -лактамазы, поэтому чувствителен к амоксициллину и не нуждается в рутинном использовании клавулановой кислоты; кроме того, у гемофильной палочки

в РФ отмечается низкий уровень резистентности к пенициллинам (не более 5% штаммов). Важным является позиционирование «адекватных доз» амоксициллина, при этом для детей с «обычным» преморбидным фоном достаточны дозы 40–60 мг/кг в сутки, тогда как для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах требуются повышенные дозы — 60–90 мг/кг в сутки (циркуляция в этих популяциях пневмококков, умеренно-резистентных к пенициллинам, требует повышения суточной дозы амоксициллина). При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 мес, а также при отсутствии эффекта от приема амоксициллина или при тяжелом течении болезни актуальной для больного становится β -лактамазопродуцирующая флора (стафилококки, гемофильная палочка, моракселла, анаэробы и некоторые другие микробы), а препаратом «второй линии» становится амоксициллин/клавуланат.

К лекарственным средствам «второй линии» относится и цефтриаксон. Этот препарат должен применяться только при невозможности перорального приема или при тяжелом (осложненном) течении, когда нельзя исключить менингит (цефтриаксон хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер). С учетом роста штаммов пневмококка, умеренно-резистентных к пенициллину, эффективная доза цефтриаксона должна составлять не менее 75 мг/кг в сутки, а при трудной локализации (менингит, менингоэнцефалит, остеомиелит височной кости) доза достигает 100 мг/кг в сутки. Детям с нетяжелым острым средним отитом, которые могут принимать антибиотики внутрь, рутинное назначение цефтриаксона избыточно.

Ревизия антибиотикотерапии всегда сопряжена с анализом причин неэффективности предшествующего лечения. Мы можем выделить три основные причины неудачи стартовой антибиотикотерапии:

1. Применение низких доз (20–30 мг/кг в сутки) амоксициллина, создающих субоптимальные концентрации антибиотика в очаге воспаления;
2. Эмпирическое назначение пероральных цефалоспоринов третьего поколения (цефиксима и, особенно, цефтибутена), обладающих сниженной антипневмококковой активностью;
3. Назначение макролидов в качестве терапии «первой линии»: поскольку отмечается прогрессирующее снижение чувствительности пневмококков к 14- и 15-членным макролидам, назначаться препараты этой группы должны только при аллергии к β -лактамам.

Еще одной проблемой является неназначение дексаметазона при констатации отогенного менингита до начала антибиотикотерапии или одновременно с введением первой дозы антибиотика, что значительно влияет на прогноз заболевания и инвалидизацию (потеря слуха).

В двух наблюдениях дети несколько дней получали пероральные антибиотики в адекватной дозе на фоне повторной рвоты как первого симптома начинающегося менингита.

Заключение

Для профилактики развития осложненных форм острого среднего отита у детей (предотвращения деструктивных изменений в тканях среднего уха и возникновения внеушных осложнений) нам представляются важными следующие направления:

1. Необходимо осуществлять более раннюю постановку диагноза «Острый средний отит». Для этого целесообразно организовать для педиатров практические занятия по овладению навыками отоскопии, а администрации ЛПУ — выделять средства для приобретения достаточного количества отоскопов («шаговая» доступность);
2. Парацентез барабанной перепонки должен проводиться своевременно, т.е. еще на догоспитальном этапе;
3. Педиатрам и ЛОР-врачам следует весьма настойчиво относиться к синдрому рвоты (выявление менингеальных знаков, нейровизуализация) и феномену «второй волны» (отомикроскопия);
4. Необходимо неукоснительно следовать рекомендациям по назначению антибиотикотерапии острого среднего отита, основными требованиями которых являются следующие постулаты:

- стартовое назначение амоксициллина для эмпирической терапии;
 - использование амоксициллина и цефтриаксона в адекватных дозах;
 - разумная минимизация парентеральной антибиотикотерапии;
 - неназначение пероральных цефалоспоринов третьего поколения как стартовой терапии при отсутствии аллергии на пенициллины;
 - неназначение макролидов как стартовой терапии при отсутствии аллергии на все β -лактамы;
5. Важным является усиление микробиологической диагностики для целенаправленной антибиотикотерапии осложненных форм острого среднего отита (посевы отделяемого при оторее, из операционной раны, дренажных трубок, при люмбальной пункции; «шаговая» доступность качественных пробирок для бакпосева; наличие термостатов при невозможности немедленной отправки материалов в баклабораторию);
 6. Расширение мероприятий (в том числе создание лояльности у населения) по охвату детей раннего возраста вакцинацией от пневмококковой инфекции;
 7. Необходимо более раннее назначение антибиотиков лицам с документированными факторами высокого риска осложненного течения острого среднего отита (кохлеарные импланты, иммунодефицитные состояния).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. МАКМАХ 2010; 128. [Kozlov R.S. Pneumococci: lessons from the past — a view into the future. IACMAC 2010, 128. (in Russ)]
2. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. Под ред. С.В. Рязанцева СПб: Полифорум Групп 2014; 40. [Abdulkerimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshel V.I., Ryazantsev S.V., Svistushkin V.M. Etiopathogenetic therapy of acute otitis media. S.V. Ryazantsev (ed.). SPb: Poliforum Grupp 2014; 40. (in Russ)].
3. Бобошко М.Ю., Лопотко А.И. Слуховая труба. СПб: Диалог 2014; 384. [Boboshko M.Yu., Lopotko A.I. Auditory tube. SPb: Dialog 2014; 384. (in Russ)]
4. Чистякова В.Р. Отоанtritы у новорожденных и грудных детей. Детская оториноларингология. Руководство для врачей. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М: Медицина 2005; 459—494. [Chistyakova V.R. Otitis in newborns and infants. Pediatric otorhinolaryngology. Guide for doctors. M.R. Bogomilskiy, V.R. Chistyakova (eds). Moscow: Meditsina 2005; 459—494. (in Russ)]
5. Стратиева О.В. Клиническая анатомия уха. СПб: СпецЛит 2004; 271. [Stratiyeva O.V. Clinical anatomy of the ear. SPb: SpetsLit 2004; 271. (in Russ)]
6. Андреева И.Г. Особенности мастоидита у грудного ребенка с «обнаженным» лицевым нервом. Вестн оторинолар 2013; 5: 77—78. [Andreyeva I.G. Features of mastoiditis in a baby with a “naked” facial nerve. Vestn otorinolaryngolog 2013; 5: 77—78. (in Russ)]
7. Полунин М.М., Рахманова И.В., Матроскин А.Г. Хирургические особенности строения барабанной полости у детей от рождения до 3 лет. Вестн оторинолар 2012; 3: 24—25. [Polunin M.M., Rakhmanova I.V., Matroskin A.G. Surgical features of the structure of the tympanic cavity in children from birth to 3 years. Vestn otorinolaryngolog 2012; 3: 24—25. (in Russ)]
8. Полунин М.М., Иваненко А.М., Поляков А.А. Некоторые особенности клинического течения мастоидита у детей. Вестн оторинолар 2014; 6: 17—19. DOI: 10.17116/otorino2014617-19 [Polunin M.M., Ivanenko A.M., Polyakov A.A. Some features of the clinical course of mastoiditis in children. Vestn otorinolaryngolog 2014, 6: 17—19. DOI: 10.17116/otorino2014617-19 (in Russ)]
9. Eeten E., Faber H., Kunst D. Surgical treatment for Epstein-Barr virus otomastoiditis complicated by facial nerve paralysis: a case report of two young brothers and review of literature. J Int Adv Otol 2017; 13(1): 143—146. DOI: 10.5152/iao.2017.2788
10. Scherer A., Jea A. Pediatric otogenic sigmoid sinus thrombosis: case report and literature reappraisal. Glob Pediatr Health 2017; 3: 4: 2333794X17738837. DOI: 10.1177/2333794X17738837
11. Красножен В.Н., Андреева И.Г. Петрозит, осложненный тромбозом кавернозного синуса, менингитом. Вестн оторинолар 2015; 4: 44—46. DOI: 10.17116/otorino201580444-46 [Krasnozhen V.N., Andreyeva I.G. Petrositis complicated by cavernous sinus thrombosis, meningitis. Vestnik otorinolaryngologii 2015; 4: 44—46. (in Russ)]
12. Tawfik K., Ishman S., Tabangin M., Altaye M., Meinzen-Derr J., Choo D.I. Pediatric acute mastoiditis in the era

of pneumococcal vaccination. Laryngoscope 2018; 128(6): 1480–1485. DOI: 10.1002/lary.26968.

13. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. (17.06.2018).
14. Стратегия и тактика рационального применения анти-микробных средств в амбулаторной практике. Россий-

ские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М: Издательство Престо 2014; 121. [Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Russian practical recommendations. S.V. Yakovlev, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skij, T.B. Spichak (eds). M: Presto 2014; 121. (in Russ)]

Поступила 15.07.18

Received on 2018.07.15

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Опыт реализации образовательной программы для врачей педиатров по оказанию неотложной помощи детскому населению с применением мобильного симуляционного оборудования

Д.И. Садыкова, Р.Ш. Хасанов, Н.З. Юсупова, М.В. Белоусова, Т.В. Михайлова, Л.З. Сафина, И.И. Закиров, Ю.В. Марянина

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия

Experience in Applying Educational Program for Pediatricians on Emergency Care for Children Using Mobile Simulation Equipment

D.I. Sadykova, R.Sh. Khasanov, N.Z. Yusupova, M.V. Belousova, T.V. Mikhaylova, L.Z. Safina, I.I. Zakirov, Yu.V. Maryanina

Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia

Представлен опыт реализации образовательной программы «Неотложная педиатрия» с использованием симуляционных методик обучения, мобильного симуляционного оборудования, дистанционных образовательных технологий. Программа направлена на совершенствование профессиональных компетенций врачей по оказанию неотложной медицинской помощи детскому населению. Данный формат организации тренинга позволяет обучить наибольшее количество врачей в соответствии с международными стандартами оказания неотложной медицинской помощи, без отрыва от пребывания на рабочем месте. В рамках образовательной программы имеется возможность выявлять уровень начальных и итоговых знаний, проводить контроль профессиональных навыков, определять степень готовности врача к оказанию неотложной медицинской помощи детям. По результатам проведения входящего тестового контроля и оценки навыков базисной сердечно-легочной реанимации можно сделать вывод о недостаточной теоретической и практической подготовке врачей педиатров по вопросам оказания неотложной помощи. В качестве перспективного направления планируется создание Регистра по внезапной остановке сердца, Регистра по частоте выживаемости при внезапной остановке сердца у детей в условиях стационара и вне стационара, что позволит совершенствовать качество оказания экстренной и неотложной помощи детскому населению.

Ключевые слова: дети, неотложная помощь, симуляционные технологии обучения, сердечно-легочная реанимация, внезапная остановка сердца.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Хасанов Р.Ш., Юсупова Н.З., Белоусова М.В., Михайлова Т.В., Сафина Л.З., Закиров И.И., Марянина Ю.В. Опыт реализации образовательной программы для врачей педиатров по оказанию неотложной помощи детскому населению с применением мобильного симуляционного оборудования. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63;(5): 207–211. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-207-211

The article describes the experience of implementing the “Emergency pediatrics” educational program with the use of simulation training methods, mobile simulation equipment, and distance educational technologies. The program is aimed at improving the doctors’ professional competence in emergency medical care for children. This format of the training helps to train the largest number of doctors in accordance with the international standards for emergency medical care on-the-job. The educational program makes it possible to assess the level of initial and final knowledge, to monitor professional skills, to determine the degree of the doctor’s readiness for emergency medical care for children. Based on the results of the incoming test control and assessment of basic cardiopulmonary resuscitation skills, we can conclude that the pediatricians have insufficient theoretical and practical skills of emergency care. As a promising direction, we plan to create a Register for sudden cardiac arrest, the Register of survival after sudden cardiac arrest in children at hospital and outside the hospital, which improve the quality of emergency and urgent care for children.

Key words: children, emergency care, simulation training technologies, cardiopulmonary resuscitation, sudden cardiac arrest.

For citation: Sadykova D.I., Khasanov R.Sh., Yusupova N.Z., Belousova M.V., Mikhaylova T.V., Safina L.Z., Zakirov I.I., Maryanina Yu.V. Experience in Applying Educational Program for Pediatricians on Emergency Care for Children Using Mobile Simulation Equipment. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63;(5): 207–211 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-207-211

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии sadykovadi@mail.ru, тел. 88432362084

Хасанов Рустем Шамильевич — д.м.н., чл.-корр. РАН, директор Казанской государственной медицинской академии, зав. кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины

Юсупова Наиля Зуфаровна — д.м.н., доцент, зам. директора по учебной работе Казанской государственной медицинской академии, зав. кафедрой общей гигиены

Белоусова Марина Владимировна — к.м.н., доцент, нач. отдела мониторинга и координации образовательной деятельности Казанской государственной медицинской академии, доц. кафедры детской неврологии

Михайлова Татьяна Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-3632-220X

Сафина Луиза Закариевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии Закиров Игорь Ильдусович — асс. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии, зав. службой реанимации Детской республиканской клинической больницы, гл. внештатный специалист детский анестезиолог-реаниматолог Минздрава Республики Татарстан

Марянина Юлия Владимировна — к.м.н., нач. методического отдела Казанской государственной медицинской академии 420012 Казань, ул. Муштары, д.11

В практической деятельности врачи-специалисты нередко встречаются с состояниями, требующими оказания неотложной помощи. Основным критерием неотложного состояния является время до наступления летального исхода. Несвоевременное или неадекватное оказание соответствующего комплекса медицинских мер, направленных на лечение внезапно возникших, угрожающих жизни состояний, может стать причиной летального исхода. Смертельные исходы от предотвратимых причин, по данным ВОЗ, возникают у детей в 25% случаев, т.е. в каждом четвертом случае смерть ребенка является условно-предотвратимой. По эпидемиологическим данным, выживаемость пациентов в случае остановки сердца на догоспитальном этапе составляет 10,4%, в то же время на госпитальном этапе эта цифра у детей значительно выше — 36,8% [1]. Ежегодно от остановки сердца умирают более 3 млн человек во всем мире. Доказано, что высокая смертность является следствием неправильной и несвоевременной экстренной медицинской помощи. От времени начала и эффективности проведения базисной сердечно-легочной реанимации напрямую зависит выживаемость пациентов. Показано, что каждая минута бездействия повышает смертность на 7–10%, в то время как дефибрилляция, выполненная через 3–5 мин после остановки сердца, повышает уровень выживаемости больных до 50–70% [2, 3].

В рекомендациях Европейского Совета по реанимации 2015 г. подчеркнута принципиальная важность эффективной и координированной работы отдельных элементов цепи оказания экстренной помощи при внезапной остановке сердца: своевременное начало базисной сердечно-легочной реанимации, взаимодействие с диспетчером службы неотложной медицинской помощи, применение автоматической наружной дефибрилляции и последующая интенсивная неотложная медицинская помощь [4]. Международный альянс по реанимации, созданный с целью внедрения эффективных программ для улучшения качества сердечно-легочной реанимации и повышения выживаемости больных при остановке сердца, отмечает важность проведения регулярных тренингов для повышения качества сердечно-легочной реанимации и необходимость внедрения оценки эффективности профессиональной сердечно-легочной реанимации, а также отчетности и регистров случаев остановки сердца [5]. Формула Утштейна, являющаяся аналитическим инструментом для сопоставления сильных и слабых сторон в систематических подходах к улучшению результатов лечения пациентов, широко признана как способ предсказания выживания при внезапной остановке сердца. При моделировании гипотезы потенциальной выживаемости при внезапной остановке сердца используются три ключевых элемента: уровень медицинской науки, эффективность образования

и успешность реализации на местном уровне. Если бы каждый из этих трех элементов модели составлял 100%, то выживаемость приближалась бы к абсолютной, однако в реальности значения составляют примерно 80, 50 и 50%, что соответствует низкому уровню выживаемости. Таким образом, формула Утштейна показывает основные направления по координации усилий, способствующих массовому внедрению мер по оказанию помощи при внезапной остановке сердца для оптимизации уровня выживаемости [5].

Несомненно, актуальным является отбор наиболее эффективных методов оказания неотложной помощи (с учетом международного опыта и специфики отечественного здравоохранения) с последующей их стандартизацией. В настоящее время разработаны и внедряются международные стандарты неотложной помощи детям, отвечающие требованиям высокой эффективности и безопасности при различных urgentных состояниях. Проведенные исследования по «выживаемости знаний» и усвоению навыков сердечно-легочной реанимации у врачей через два года после прохождения симуляционного тренинга показали значительное снижение уровня компетентности по сравнению с результатами, полученными сразу после прохождения обучения, что свидетельствовало о необходимости актуализации сформированных навыков в рамках регулярных симуляционных курсов по сердечно-легочной реанимации [6, 7]. Решение этой задачи возможно с использованием ресурсов системы непрерывного профессионального образования врачей, которая позволяет осуществлять ежегодное повышение квалификации специалистов здравоохранения с целью актуализации знаний и сформированных ранее компетенций.

Формирование когнитивного/двигательного навыка, требуемого для оказания неотложной помощи, предусматривает целенаправленный процесс обучения, включающий специально отобранные, повторяющиеся действия, строго регламентированные и организованные в определенной последовательности. Одним из самых результативных и безопасных методов эффективного обучения является симуляция, или клиническое моделирование. Очевидными преимуществами симуляционной подготовки с помощью системы клинического моделирования неотложных состояний являются:

- 1) максимальная приближенность моделируемой ситуации к реальным условиям работы врача;
- 2) абсолютная безопасность для здоровья пациента;
- 3) возможность объективной оценки компетентности врача до начала работы с реальными пациентами;
- 4) безопасность процесса обучения для слушателей;
- 5) возможность моделирования острых состояний и отработки тактики их лечения;
- 6) возможность анализа результата работы врача, что служит одним из компонентов мотивации к дальнейшему изучению материала;

7) возможность проведения работы над ошибками и повторения клинических сценариев до достижения оптимальной отработки навыков;

8) оперативная и максимально информативная обратная связь между слушателем и преподавателем [6–8].

В современных условиях, в рамках реализации образовательных программ в вузах и учреждениях последипломной профессиональной подготовки врачей активно используются дистанционные образовательные технологии. Внедрение данных технологий в медицинское образование обусловлено не только интенсивным развитием цифровых и иных коммуникаций (вебинары, телемосты, Интернет-конференции и т.д.), но и запросами практического здравоохранения, заинтересованного в пребывании врача-специалиста на своем рабочем месте, что является особенно важным в условиях дефицита врачебных кадров.

С учетом потребностей практического здравоохранения для повышения квалификации врачей по наиболее актуальной проблеме – повышению качества оказания экстренной и неотложной медицинской помощи детскому населению, снижению детской смертности – кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (КГМА) была разработана образовательная программа «Неотложная педиатрия». Целью программы является совершенствование профессиональных компетенций по оказанию неотложной медицинской помощи детям. Программа имеет продолжительность 18 ч и предназначена для врачей-педиатров, врачей общей практики (семейных врачей), анестезиологов-реаниматологов, детских кардиологов, пульмонологов. Освоение образовательной программы «Неотложная педиатрия» предполагает проведение выездных циклов в медицинских организациях. Реализация программы проводится с 2017 г. в городах Республики Татарстан – обучено 160 врачей.

Обучение включает симуляционный модуль (с применением мобильного симуляционного оборудования) и дистанционный этап (обучение врачей с использованием дистанционных образовательных технологий). Дистанционное обучение в КГМА реализуется путем освоения теоретического модуля программы с применением электронных образовательных ресурсов, размещенных на сайте КГМА. Электронные образовательные ресурсы (презентация, дополнительные материалы, список рекомендуемой литературы, контрольно-измерительные материалы по каждому учебному модулю, реализуемому дистанционно) осваиваются слушателем самостоятельно в режиме оф-лайн. Идентификация личности производится путем присвоения персонального логина и пароля, формируемых для каждого слушателя цикла, согласно приказу на зачисление. Успешность освоения электронных образовательных

ресурсов оценивается в личном кабинете слушателя посредством проведения тестового контроля. Система управления дистанционным обучением автоматически фиксирует факт освоения электронных образовательных ресурсов и прохождения тестового контроля знаний слушателем по каждому учебному модулю. Итоговая аттестация проводится в очной форме. Данный формат организации занятий позволяет обучить наибольшее количество врачей без отрыва врача от пребывания на рабочем месте и способствует отработке необходимых навыков в соответствии с международными стандартами оказания неотложной медицинской помощи.

В учебную программу включены темы по наиболее актуальным и часто встречаемым в педиатрической практике неотложным состояниям:

1. Оказание неотложной помощи при острых аллергических состояниях у детей. Анафилактический шок. Отек Квинке. Крапивница.
2. Синдром гипертермии. Судорожный синдром. Инфекционно-токсический шок.
3. Синдром обструкции дыхательных путей.
4. Неотложные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей. Нарушение сердечного ритма и проводимости. Недостаточность кровообращения.
5. Острые отравления.
6. Дифференциальная диагностика и терапия коматозных состояний.
7. Неотложная помощь при электротравме, утоплении, ожогах, обморожении.
8. Обучающий симуляционный курс: сердечно-легочная реанимация в сочетании с электроимпульсной терапией (кардиоверсией/дефибрилляцией).

Для отработки практических мануальных навыков оказания неотложной помощи предусмотрено использование современного учебно-тренировочного оборудования. С этой целью в образовательном процессе применяется мобильный симуляционный образовательный модуль (автомобиль), который полностью укомплектован для оказания экстренной медицинской помощи. Оснащение автомобиля: тренажеры для отработки мануальных навыков проведения сердечно-легочной реанимации ребенка с функцией внутрикостного доступа, учебный автоматический наружный дефибриллятор, электрокардиограф, мешки дыхательные реанимационные для детей разных возрастов, инструменты для тренировки навыков оказания неотложной помощи позволяют овладеть технологией оротрахеальной и назотрахеальной интубации, закрытого массажа сердца, дефибрилляции, искусственной вентиляции легких, а также научиться проведению внутрикостных инъекций. Возможность отображения результатов на прикроватном мониторе позволяет контролировать действия обучающегося и проводить видеозапись для дальнейшего разбора ситуации.

В качестве наглядного материала, сопровождающего процесс обучения, используются плакаты с алгоритмами оказания неотложной помощи при различных состояниях, презентации, учебно-методические пособия.

В результате освоения образовательной программы по оказанию неотложной помощи у врачей-слушателей должны быть сформированы следующие компетенции, необходимые для дальнейшей профессиональной деятельности:

1. Умение выявлять клинические признаки жизнеугрожающих состояний, внезапного прекращения кровообращения и дыхания;
2. Умение определять объем и последовательность лечебных мероприятий при оказании медицинской помощи детям при неотложных состояниях;
3. Умение выполнять мероприятия базовой сердечно-легочной реанимации в сочетании с электроимпульсной терапией (кардиоверсией/дефибрилляцией);
4. Умение проводить оценку эффективности немедикаментозной и медикаментозной терапии у детей с неотложными состояниями.

Обязательным компонентом образовательной программы является система оценки знаний и умений слушателей с помощью входящего и итогового тестового контроля. Согласно международным требованиям по сердечно-легочной реанимации, авторами программы разработаны критерии оценки практических навыков в виде выполнения кейс-заданий (решение ситуационных задач).

Практические навыки проведения базисной сердечно-легочной реанимации оцениваются до и после симуляционного курса по пяти основным критериям:

1. Правильность соблюдения алгоритма действий;
2. Обеспечение проходимости дыхательных путей;
3. Своевременность вызова бригады скорой помощи;
4. Эффективность проведения непрямого массажа сердца (выбор метода непрямого массажа сердца, глубина компрессий, количество компрессий в каждом цикле, частота компрессий в минуту);
5. Эффективность респираторной поддержки (выбор метода в зависимости от возраста, количество, объем и длительность вдуваний в каждом цикле).

Проведенная авторами оценка теоретических знаний у 24 врачей-педиатров по итогам входящего тестового контроля показала удовлетворительный результат (более 70% правильных ответов) только у 37,5% врачей, а после цикла повышения квалификации — у 95,8% обучаемых. Приведенные данные свидетельствуют о неудовлетворительном уровне подготовки врачей по вопросам оказания неотложной помощи, а также о целесообразности и востребованности знаний и навыков в рамках данной образовательной программы.

Проведенное авторами изучение практических навыков врачей-педиатров по оказанию базисной сердечно-легочной реанимации также выявило низкий

уровень подготовленности врачей. Показатели неадекватного владения навыками в отношении соблюдения алгоритма реанимационных действий и правильности проведения манипуляций, полученные до начала обучения, существенно изменились после отработки манипуляций в рамках симуляционного курса. Так, до прохождения обучения правильную последовательность действий при проведении базисной сердечно-легочной реанимации соблюдали только 12,5% врачей; обеспечение проходимости дыхательных путей при помощи тройного приема Сафара было проведено врачами в 25,0% случаев; своевременно произвели вызов бригады скорой помощи только 8,3% врачей-педиатров; правильность респираторной поддержки (выбор метода вдуваний в зависимости от возраста ребенка, количество в каждом цикле, объем и длительность вдуваний) соблюдали 25,0% врачей. Наиболее часто встречаемые ошибки при проведении непрямого массажа сердца: прерывание компрессий грудной клетки (17,0% случаев), несоблюдение частоты компрессий (50,0%), сгибание рук при проведении компрессий грудной клетки (45,8%). При осуществлении респираторной поддержки важной ошибкой был низкий объем вдуваемого воздуха (37,5%).

После прохождения симуляционного курса обучения правильную последовательность действий при проведении базисной сердечно-легочной реанимации соблюдали 83,3% врачей; обеспечение проходимости дыхательных путей при помощи тройного приема Сафара было проведено врачами в 75,0% случаев; своевременно произвели вызов бригады скорой помощи 95,8% слушателей; правильность респираторной поддержки соблюдали 75,0% врачей.

Сотрудниками кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии продолжается активная учебно-методическая работа в тесном взаимодействии с практическим здравоохранением, планируется проведение выездных циклов повышения квалификации врачей Республики Татарстан по вопросам оказания экстренной и неотложной медицинской помощи у детей в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями, порядками и стандартами.

По запросу Министерства здравоохранения Республики Татарстан запланировано проведение аудита медицинских организаций Республики Татарстан на предмет выполнения соответствия стандарта оказания экстренной и неотложной медицинской помощи детям с формированием аналитического отчета. В качестве дальнейшего перспективного развития образовательной программы «Неотложная педиатрия» планируется создание Регистра по внезапной остановке сердца у детей в условиях стационара и вне стационара, создание Регистра по частоте выживаемости при внезапной остановке сердца у детей в условиях стационара и вне стационара.

Выводы:

1. Образовательная программа «Неотложная педиатрия» с использованием симуляционных методов обучения, мобильного симуляционного оборудования, дистанционных образовательных технологий направлена на совершенствование профессиональных компетенций врачей по оказанию неотложной медицинской помощи. Данный формат организации занятий позволяет обучить наибольшее количество врачей в соответствии с международными стандартами оказания неотложной медицинской помощи, без отрыва от пребывания на рабочем месте.
2. В рамках образовательной программы имеется возможность выявлять уровень начальных и итоговых знаний, проводить контроль профессиональных навыков, определять степень готовности врача к оказанию неотложной медицинской помощи детям.

3. По результатам проведения входящего тестового контроля и оценки навыков базисной сердечно-легочной реанимации можно сделать вывод о недостаточной теоретической и практической подготовке врачей педиатров по вопросам оказания неотложной помощи. Значительно более высокие показатели оценки знаний и умений, полученные после освоения программы обучения, свидетельствуют об эффективности и результативности образовательной программы.
4. Проведение аудита медицинских организаций Республики Татарстан на предмет выполнения соответствия стандарта оказания экстренной и неотложной медицинской помощи детям, создание Регистра по внезапной остановке сердца у детей в условиях стационара и вне стационара, Регистра по частоте выживаемости при внезапной остановке сердца у детей в условиях стационара и вне стационара позволят совершенствовать качество оказания экстренной и неотложной помощи детскому населению Республики Татарстан.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J., Turner M.B. Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(3): 28–292. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
2. Nolan J.P., Hazinski M.F., Billi J.E., Boettiger B.W., Bossaert L., de Caen A.R. et al. Part 1: executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010; 81: 1–25. DOI:10.1016/j.resuscitation.2010.08.002
3. Bhanji F., Finn J.C., Lockey A., Monsieurs K., Frengley R., Iwami T. et al. Part 8: Education, Implementation, and Teams: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2015; 132(16 Suppl 1): 242–268. DOI:10.1161/CIR.0000000000000277
4. Monsieurs K.G., Nolan J.P., Bossaert L.L., Greif R., Maconochie I.K., Nikolaou N.I. et al. Guidelines 2015 Writing Group European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015; 95: 1–80. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.038
5. Eisenberg M., Lippert F.K., Castren M., Moore F., Ong M., Rea T. et al. Improving Survival from Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Acting on the Call. 2018 Update from the Global Resuscitation Alliance Including 27 Case Reports. http://www.resuscitationacademy.org/wp-content/pdf/acting_on_the_call.pdf
6. Блохин Б.М., Гаврютина И.В. Симуляция как инновационный метод обучения неотложной педиатрии. Медицинское образование и профессиональное развитие 2011; 3(5): 112–119. [Blohin B.M., Gavryutina I.V. Simulation as an innovative method of teaching emergency pediatrics. *Meditinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie* 2011; 3(5): 112–119 (in Russ)]
7. Троицкая Н.Б., Блохин Б.М., Гаврютина И.В., Овчаренко Е.Ю., Стешин В.Ю. Симуляционные технологии в совершенствовании оказания неотложной помощи детям. *Кремлевская медицина* 2012; 1: 30–33. [Troickaya N.B., Blohin B.M., Gavryutina I.V., Ovcharenko E.Yu., Steshin V. Yu. Simulation technologies in improving the provision of emergency care for children. *Kremlevskaya meditsina* 2012; 1: 30–33. (in Russ)]
8. Горшков М.Д. Симуляционное обучение в медицине. Под ред. А.А. Свистунова. М: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 2013; 288. [Gorshkov M. D. Simulation training in medicine. A.A. Svistunov (ed.). Moscow: Izd-vo Pervogo MGIMU im. I.M. Sechenov 2013; 288 (in Russ)]

Поступила 25.07.18

Received on 2018.07.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом

А.А. Камалова¹, Р.Ф. Рахмаева²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Россия

Features of Nutritional Status Assessment in Children with Cerebral Palsy

A.A. Kamalova¹, R.F. Rahmaeva²¹Kazan State Medical University;²Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

Оценка нутритивного статуса детей с детским церебральным параличом представляет непростую задачу. Нарушение роста и развития этой категории детей имеет мультифакториальный генез, и подход к решению вопросов нутритивной коррекции пациентов должен быть всесторонним. Только комплексное решение с выверенным представленным алгоритмом оценки антропометрических показателей, знание особенностей физического развития, фактического питания, состава тела и лабораторных маркеров у детей с церебральным параличом может отразить реальное состояние нутритивного статуса пациента и помочь провести необходимую коррекцию.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, антропометрия, нутритивный статус.

Для цитирования: Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф. Особенности оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 212–216. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-212-216

It is quite a challenge to evaluate the nutritional status of children with infantile cerebral palsy. The violation of the growth and development of this category of children has a polyfactorial genesis, and the approach to nutritional correction must be comprehensive. Only a complex solution with a verified algorithm for evaluation of the anthropometric indicators, knowledge of the features of physical development, actual nutrition, body composition and laboratory markers in children with cerebral palsy can reflect the real patient's nutritional status and help to carry out the necessary correction.

Key words: children, infantile cerebral palsy, anthropometry, nutritional status.

For citation: Kamalova A.A., Rahmaeva R.F. Features of Nutritional Status Assessment in Children with Cerebral Palsy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 212–216 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-212-216

Детский церебральный паралич (ДЦП) — группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [1]. Двигательные нарушения при ДЦП часто сочетаются с чувствительными расстройствами, снижением когнитивных функций, речевыми и поведенческими нарушениями, эпилепсией и нейроортопедическими осложнениями [2, 3]. По разным данным, церебральный паралич развивается с частотой 2–3,6 на 1000 живых новорожденных и является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире. Среди недоношенных детей частота церебрального паралича составляет 1% [4].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлига Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-2957-680X

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Рахмаева Разиля Фохатовна — врач-невролог отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы Детской республиканской клинической больницы, ORCID 0000-0001-6107-2233

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Существуют различные классификации ДЦП [1]. В настоящее время широко используется Система классификации больших моторных функций — GMFCS (Gross Motor Function Classification System), предложенная R. Palisano и соавт. в 1997 г. [5]. Это система учитывает степень развития моторики и ограничения движений в повседневной жизни для пяти возрастных групп пациентов с ДЦП — до 2 лет, 2–4 года, 4–6 лет, 6–12 лет, 12–18 лет. В основе классификации лежит уровень двигательной активности ребенка и его способность к передвижению. Согласно GMFCS, выделяют пять уровней развития больших моторных функций: I — ходьба без ограничений; II — ходьба с ограничениями; III — ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения; IV — самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизованные средства передвижения; V — полная зависимость ребенка от окружающих — перевозка в коляске/инвалидном кресле [5]. Так, если ребенок с оценкой GMFCS I не имеет ограничений двигательной активности, передвигается на необходимые расстояния, может бегать, то больной с GMFCS V не может контролировать положение головы и передвигается только на инвалидном кресле с помощью ухаживающего лица [6].

Проблеме грамотной оценки нутритивного статуса и коррекции его нарушений у детей с неврологическими заболеваниями, в частности ДЦП, в последние годы уделяется особое внимание. Эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) в 2017 г. опубликовали «Клинические рекомендации по оценке и лечению желудочно-кишечных и нутритивных осложнений у детей с неврологическими нарушениями» [7]. В данном документе отражены основные проблемы и возможные решения на современном этапе, а именно: оценка и мониторинг нутритивного статуса; диагностика мальнутриции; определение пищевых потребностей; классификация гастроинтестинальных проблем, в том числе орофарингеальные дисфункции, моторная и сенсорная функции, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и запор; показания к нутритивной поддержке, включая энтеральное кормление и постановку чрескожной гастростомы/еюностомы; показания к хирургическим вмешательствам (фундопликация по Ниссену и др.); этические вопросы, связанные с проблемами питания и питания у детей с тяжелой неврологической патологией [7].

У детей с ДЦП мышечная спастичность или выраженная атония, гиперкинезы, проблемы с жеванием и глотанием пищи, псевдобульбарный синдром и бульбарные нарушения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сниженная физическая активность, сопутствующие заболевания (эпилепсия, частые респираторные инфекции и др.) приводят к быстрому прогрессированию макро- и микронутриентной недостаточности. Кроме того, для детей с ДЦП характерны повышенные энергозатраты, связанные с нарушением энергообмена и недостаточной регуляцией функций вегетативной нервной системы [7–10].

Оценка физического развития

Оценка физического развития ребенка является ключевым звеном и первым этапом выявления нутритивных нарушений. Оценка физического развития детей с ДЦП имеет свои особенности. Длина и масса тела — основные антропометрические показатели [7].

1. Измерение массы не представляет значительных затруднений, особенно при наличии специальных весов для взвешивания маломобильных пациентов, в том числе для взвешивания в положении сидя и в инвалидном кресле [8]. Возможно измерение в положении на руках у родителя или ухаживающего лица с последующим вычислением массы ребенка путем вычитания массы ухаживающего.

2. Длина тела представляет собой более специфичный и точный показатель, который отражает адекватность энергетического обеспечения в течение длительного времени [8]. При сохранной способности стоять на выпрямленных ногах измерение проводят привычным образом с помощью стадиометра. Часто

у детей с церебральным параличом имеются контрактуры коленных, голеностопных суставов, синдромы спастичности (hamstring-rectus-синдромы, динамический эквинус), скелетные нарушения (сколиозы, кифозы), а также слабость в нижних конечностях. В этих случаях проводят сегментарные измерения конечностей. Необходимо отметить, что определение предполагаемой длины тела с использованием сегментарных измерений используется у детей до 12 лет. С помощью скользящего калипера измеряют высоту колена и/или длину голени. У детей с гемипаретической формой ДЦП следует иметь в виду, что на стороне гемипареза могут быть гипотрофия мышц, укорочение конечностей, а также недостаточный подкожный жировой слой.

Техника измерения высоты колена (ВК): ребенок должен сидеть, голеностопный и коленный суставы согнуты под углом 90°, плоское лезвие калипера располагается под пяткой ребенка, верхнее лезвие — на 2 см позади надколенника над бедренными мышцами. Формула для определения предполагаемой длины тела ребенка: $P \text{ (см)} = (2,69 \times \text{ВК}) + 24,2$, где ВК (см) — расстояние между лопастями калипера; P — рост ребенка (см).

Длину голени (ДГ) измеряют следующим образом: ребенок может сидеть или лежать на спине, измерения проводятся на медиальной поверхности голени. Измеряется расстояние от места соприкосновения большеберцовой и бедренной костей до дистального края медиальной лодыжки. Формула для определения предполагаемой длины тела: $P \text{ (см)} = (3,26 \times \text{ДГ}) + 30,8$.

Допустимо применение обеих формул, однако использование данных с определением высоты колена считается более достоверным и имеет меньшее отклонение от истинной длины тела ребенка [11].

3. Вычисляется индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / (\text{длина тела (м)}^2)$.

4. Измерение толщины кожной складки над трицепсом (ТКСТ) на плече или под лопаткой (ТКСЛ) проводится с помощью калиперометра. По сравнению с ИМТ оценка толщины кожных складок дает более полное представление о процентном содержании жира в теле. L. Samson-Fang и R. Stevenson показали, что отношение массы к длине тела является недостоверным индикатором содержания жира в теле детей с ДЦП. Так, показатель масса/длина тела менее 10-го центиля в 45% случаев не выявил детей с выраженным истощением жировых запасов в теле. И наоборот, сниженные показатели ИМТ или «масса/длина тела» не всегда означают низкий уровень жировой массы тела, а могут отражать низкую мышечную массу [11–13].

При интерпретации результатов калиперометрии детей с ДЦП следует помнить о том, что распределение жира у данной группы происходит по центральному (абдоминальному), а не периферическому типу [12]. Существует уравнение M. Slaughter и соавт. (1988),

с помощью которого можно вычислить процентное содержание жира в теле на основании измерений ТКСТ и ТКСЛ: $\% \text{ жира в теле} = 1,21 * (\text{ТКСТ} + \text{ТКСЛ}) - 0,008 * (\text{ТКСТ} + \text{ТКСЛ}) * 2 - 1,7$ [14].

5. Измерение окружностей середины плеча и середины бедра проводится с помощью сантиметровой ленты. Эти показатели учитывают мышечную, костную и жировую массу плеча и бедра. Большой интерес представляет совокупная оценка окружности плеча и ТКСТ. Например, если у ребенка данные ТКСТ относятся к 25-му перцентилю, а окружность середины плеча — к 5-му перцентилю, то допустимо предположить, что больной имеет преимущественно дефицит мышечной, а не жировой массы. Это имеет большое значение при выборе метода нутритивной коррекции и назначения лечебного питания.

6. Пациенты с гемипаретическими формами ДЦП имеют свои особенности оценки антропометрических данных. Как показало исследование S. Day и соавт., результаты измерений толщины кожных складок, окружности плеча и минерализации костной ткани различны на правой и левой половинах тела пациентов с гемиплегиями [15]. Поэтому в настоящее время достоверно оценить нутритивный статус позволяет проведение биоимпедансометрии, которая является методом выбора для оценки состава тела детей с ДЦП [16–19].

Полученные антропометрические данные оцениваются по центильным таблицам. Первые центильные таблицы для детей с ДЦП предложены J. Krisk и соавт., они были разработаны специально для детей с тяжелой квадриплегией [20]. S. Day и соавт. разработали следующую серию таблиц, которые отражали соотношение антропометрических данных у детей с ДЦП с разным уровнем моторных навыков и типов питания [15]. Они же установили, что дети с ДЦП с высоким уровнем функционирования по показателям длины, массы тела и ИМТ были очень близки к общей популяции детей, в то же время имелись существенные различия между этими показателями у детей общей популяции и у больных с тяжелым неврологическим дефицитом [15].

В настоящее время для оценки физического развития пациентов с ДЦП в возрасте 2–20 лет используются специальные центильные таблицы, включающие показатели «длина тела/возраст», «масса/возраст» и «ИМТ/возраст» и учитывающие пол больного, уровень по системе GMFCS и тип питания — *per os* или через назогастральный зонд или гастростому (*tube feed*) [21]. Следует подчеркнуть, что указанные центильные таблицы можно применять не только для оценки и мониторинга нутритивного статуса, но и, в большей степени, для выделения пациентов с высоким риском развития сопутствующих заболеваний и повышенным риском смертности в случае попадания показателей в «затененную» область [22]. Таким образом, специальные

центильные таблицы для оценки антропометрических данных детей с ДЦП служат своеобразным «красным флагом» оценки качества жизни и риска неблагоприятных исходов [23].

Необходимость оценки физического развития пациентов с ДЦП с использованием специально разработанных для этой категории больных центильных таблиц подтверждается результатами A. Liubiana и соавт., которые исследовали физическое развитие 187 детей с ДЦП, анализируя показатели с использованием специальных таблиц для пациентов с ДЦП и центильных таблиц, предназначенных для условно здоровых детей [23]. Обнаружено, что при оценке с помощью стандартных центильных таблиц количество детей с мальнотрицией было преувеличено [23]. По результатам другого исследования нутритивного статуса 108 больных, дети со спастической формой церебрального паралича имели более высокие антропометрические показатели по сравнению с другими формами ДЦП [24].

Согласно рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), недостаточность питания у пациентов с ДЦП может быть констатирована при наличии хотя бы одного из представленных «красных флагов» [7]:

- показатель Z-скор масса/возраст ≥ -2 ;
- толщина кожной складки над трицепсом менее 10-го перцентиля по отношению к возрасту и полу;
- длина окружности середины плеча менее 10-го перцентиля;
- отсутствие прибавки в массе и/или отсутствие динамики длины тела;
- клинические симптомы недостаточности питания, такие как сухость кожных покровов, наличие пролежней у малоподвижных пациентов с ДЦП и плохое периферическое кровоснабжение.

Оценка антропометрических данных является удобным и доступным методом мониторинга нутритивного статуса детей с церебральным параличом в процессе нутритивной коррекции. Эксперты ESPGHAN рекомендуют проводить антропометрические измерения не реже 1 раза в 6 мес, а исследование микронутриентного состава не реже 1 раза в год. W. Wittenbrook считает, что пациенты с ДЦП являются «пациентами без возраста», так как, переходя во взрослую амбулаторную сеть, они не освобождаются от своих проблем, а напротив, по мере увеличения продолжительности жизни накапливают и приобретают новые. Поэтому нутритивный статус, в частности показатели физического развития, требует большего внимания. Так, во время нахождения пациента в стационаре или реабилитационном центре предлагается следующая кратность антропометрии: длина тела — при поступлении; масса — еженедельно; измерение толщины кожных складок — дважды в месяц; лабораторные маркеры

нутритивного статуса — в зависимости от диагноза при поступлении, назначенного лечения; оценка фактического питания с мониторингом толерантности к пероральному кормлению ежедневно с возможностью проведения энтеральной коррекции при необходимости [25].

Оценка состава тела у детей с ДЦП

Для более точной оценки нутритивного статуса детей с ДЦП часто требуется определение состава тела. Общепринятым является мнение, что пациент с ДЦП имеет сниженные показатели жировой, мышечной и тощей массы [15, 26]. Неврологические нарушения оказывают выраженное действие на процессы роста и нутритивный статус. Это влияние становится особенно заметным у детей с грубыми нарушениями моторной функции [13, 27]. Так, при сравнении состава тела больных с ДЦП и здоровых детей методом биоимпедансного анализа отмечались статистически достоверные различия по показателям внутриклеточной и внеклеточной жидкости, безжирового компонента, активной клеточной массы, удельного основного обмена, окружности талии и бедер. Установлено, что качественный состав тела больных детей достоверно отличается от состава тела группы контроля по исследованным показателям [28].

Известно, что у 10–15% детей с ДЦП диагностируется ожирение, причиной которого является несоответствие поступления энергии энергозатратам из-за сниженной физической активности [7]. С помощью

магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышц средней трети бедра группой ученых был выявлен феномен инфильтрации скелетной мускулатуры жировой тканью [29]. Оказалось, что при ДЦП в исследуемой области отмечалось в 2,3 раза больше жира, чем у здоровых детей аналогичного возраста; содержание же мышечной ткани у пациентов со спастическим тетрапарезом было меньше на 51%. Авторы предположили, что значительный уровень жировой инфильтрации скелетной мускулатуры при спастическом тетрапарезе ассоциирован со сниженной физической активностью пациентов [29].

Существуют следующие методики оценки состава тела — двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия [27], калиперометрия с последующим использованием специальной формулы М. Slaughter и соавт. для оценки содержания жировой массы тела [14], биоимпедансометрия [16–19, 29], которая является методом выбора.

Оценка нутритивного статуса детей с ДЦП представляет непростую задачу. Нарушение роста и развития этих детей имеет мультифакториальный генез, и подход к решению вопросов нутритивной коррекции у данной группы пациентов должен быть всесторонним. Только комплексный подход с выверенным представленным алгоритмом оценки антропометрических показателей, знание особенностей физического развития, фактического питания, состава тела и лабораторных маркеров у детей с ДЦП может отразить реальное состояние нутритивного статуса пациента и помочь провести необходимую коррекцию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Союз педиатров России, Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация экспертов по ДЦП и сопряженным заболеваниям, МООСБТ, Союз реабилитологов России. Детский церебральный паралич (ДЦП). М 2017; 62. [Union of Pediatricians of Russia, All-Russian Society of Neurologists, National Association of Cerebral Palsy and Associated Diseases, МЕРБТ, Union of Russian Rehabilitators. Children's Cerebral Palsy (Cerebral Palsy). Moscow 2017; 62. (in Russ)]
2. Novak I.N., McIntyre S., Morgan C., Campbell L., Dark L., Morton N. et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: State of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(10): 885–910. DOI: 10.1111/dmcn.12246
3. Stanley E., Blair E., Alberman E. How common are the cerebral palsies? MacKeith Press, London, 2000; 22–39.
4. Dan B., Mayston M., Paneth N., Rosenbloom L. Cerebral palsy: science and clinical practice. London: Mac Keith Press 2014; 692.
5. Palisano R., Rosenbaum P.L., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(4): 214–223. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
6. Morris C., Bartlett D. Gross Motor Function Classification System: impact and utility. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(1): 60–65. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2004.tb00436.x
7. Romano C., van Wynckel M., Hulst J., Broekaert I., Bronsky J., Dall'Oglio L. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646
8. Rempel G. The Importance of Good Nutrition in Children with Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2015; 26: 39–56. DOI: 10.1016/j.pmr.2014.009.01
9. Sullivan P.B. Nutrition and growth in children with cerebral palsy: setting the scene. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: S3–S4. DOI: 10.1038/ejcn.2013.222
10. Семенова Е.В., Ключкова Е.В., Коршикова-Морозова А.Е., Трухачева А.В., Заблоцкис Е.Ю. Реабилитация детей с ДЦП: обзор современных подходов в помощь реабилитационным центрам. М: Лепта Книга 2018; 584. [Semenova E.V., Klochkova E.V., Korshikova-Morozova A.E., Trukhacheva A.V., Zablotskis E.Yu. Rehabilitation of children with cerebral palsy: an overview of modern approaches to rehabilitation centers. Moscow: Lepta Kniga 2018; 584. (in Russ)]
11. García Iñiguez J.A., Vázquez-Garibay E.M., García Contreras A., Romero-Velarde E., Troyo Sanromán R. Assessment of anthropometric indicators in children with cerebral palsy according to the type of motor dysfunction and reference standard. *Nutr Hosp* 2017; 34(2): 315–322. DOI: 10.20960/nh.353

12. Kuperminc M.N., Gurka M.J., Bennis J.A., Busby M.G., Grossberg R.I., Henderson R.C. et al. Anthropometric measures: poor predictors of body fat in children with moderate to severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 824–830. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03694.x
13. Samson-Fang L.J., Stevenson R.D. Identification of malnutrition in children with cerebral palsy: poor performance of weight-for-height centiles. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 162–168. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2000.tb00064.x
14. Slaughter M.H., Lohman T.G., Boileau R.A., Horswill C.A., Stillman R.J., Van Loan et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988; 60: 709–723.
15. Day S.M., Strauss D.J., Vachon P.J., Rosenbloom L., Shavelle R.M., Wu Y.W. Growth patterns in a population of children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 167–171. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00167.x
16. Liu L.F., Roberts R., Moyer-Mileur L., Samson-Fang L. Determination of body composition in children with cerebral palsy: bioelectrical impedance analysis and anthropometry vs dual-energy x-ray absorptiometry. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 794–797. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2005.02.006>
17. Oeffinger D.J., Gurka M.J., Kuperminc M., Hassani S., Buhr N., Tylkowski C. Accuracy of skinfold and bioelectrical impedance assessments of body fat percentage in ambulatory individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 475–481. DOI: 10.1111/dmcn.12342
18. Rieken R., van Goudoever J.B., Schierbeek H., Willemsen S.P., Calis E.A., Tibboel D. et al. Measuring body composition and energy expenditure in children with severe neurologic impairment and intellectual disability. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 759–766. DOI: 10.3945/ajcn.110.003798
19. Azcue M.P., Zello G.A., Levy L.D., Pencharz P.B. Energy expenditure and body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 1996; 129:870–876. DOI: 10.1016/S0022-3476(96)70031-8.
20. Krick J., Murphy-Miller P., Zeger S., Wright E. Pattern of growth in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 680–685. DOI: 10.1016/S0002-8223(96)00188-5
21. <http://www.LifeExpectancy.org/Articles/NewGrowthCharts.shtml>
22. Brooks J., Day S., Shavelle R., Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics* 2011; 128: e299–e307. DOI:10.1542/peds.2010-2801
23. Araújo L.A., Silva L.R. Anthropometric assessment of patients with cerebral palsy: which curves are more appropriate? *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 307–314. DOI:10.1016/j.jpeds.2012.11.008
24. Melunovic M., Hadzagic-Catibusic F., Bilalovic V., Rahmanovic S., Dizdar S. Anthropometric Parameters of Nutritional Status in Children with Cerebral Palsy. *Mater Sociomed* 2017; 29(1): 68–72. DOI: 10.5455/msm.2017.29.68-72
25. Wittenbrook W. Nutritional Assessment and Intervention in Cerebral Palsy. <https://rampages.us/LENDfiles/WittenbrookArticle.pdf>
26. Arrowsmith F.E., Allen J.R., Gaskin K.J., Gruca M.A., Clarke S.L., Briody J.N. et al. Reduced body protein in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 613–618. DOI: 10.1093/ajcn.83.3.613
27. Sullivan P.B., Juszcak E., Lambert B.R., Rose M., Ford-Adams M.E., Johnson A. Impact of feeding on nutritional intake and growth: Oxford Feeding Study II. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 461–467. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2002.tb00307.x
28. Ситникова Е.П., Леонтьев И.А., Сафонова Н.Г., Штатнюк М.Г., Ковина М.В. Оценка компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом методом биоимпедансного анализа. *Вопросы детской диетологии* 2015; 1: 11–19. [Sitnikova E.P., Leontiev I.A., Safonova N.G., Shtanyuk M.G., Kovina M.V. Evaluation of the component composition of the body in children with infantile cerebral palsy using bioimpedance analysis. *Voprosy detskoy dietologii* 2015; 1; 11–19. (in Russ)]
29. Johnson D.L., Miller F., Subramanian P., Modlesky C.M. Adipose tissue infiltration of skeletal muscle in children with cerebral palsy. *J Pediatr* 2009; 154(5): 715–720. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.10.046

Поступила 09.07.18

Received on 2018.07.09

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the the absence of financial or any other support / conflict of interests that need to be reported.

Управление качеством медицинской помощи детям с фенилкетонурией

Г.Р. Клетенкова¹, С.Я. Волгина², С.Ш. Яфарова³

¹ГАОУ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

³ГАОУ «Городская детская больница №1», г. Казань, Россия.

Quality Management of Medical Care for Children with Phenylketonuria

G.R. Kletenkova¹, S.Ya. Volgina², S.Sh. Yafarova³

¹Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

Обсуждаются современные сведения по организации оказания медицинской помощи при фенилкетонурии у детей. Приведены приказы и стандарты по организации неонатального скрининга, оказанию первичной и специализированной медицинской помощи пациентам с фенилкетонурией. Рассмотрена медико-социальная модель обеспечения специализированным питанием детей с фенилкетонурией. Отражены характеристики индикаторов качества медицинской помощи при фенилкетонурии.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, неонатальный скрининг, лечение, индикаторы качества медицинской помощи.

Для цитирования: Клетенкова Г.Р., Волгина С.Я., Яфарова С.Ш. Управление качеством медицинской помощи детям с фенилкетонурией. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 217–221. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–217–221

The article discusses modern data on medical care for children with phenylketonuria. There are the directives and standards for neonatal screening, primary and specialized medical care for patients with phenylketonuria. The authors consider medical and social model of providing specialized nutrition and the indicators of medical care quality for children with phenylketonuria.

Key words: children, phenylketonuria, neonatal screening, treatment, indicators of medical care.

For citation: Kletenkova G.R., Volgina S.Ya., Yafarova S.Sh. Quality Management of Medical Care for Children with Phenylketonuria. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(5): 217–221 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–217–221

Фенилкетонурия (ОМIM 261600) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма незаменимой аминокислоты фенилаланина. При естественном течении фенилкетонурии происходит воздействие токсичных метаболитов на ЦНС больного, что способствует развитию тяжелой умственной отсталости, формированию эпилептиформных пароксизмов, атаксии, гиперкинезов, тремора рук, парезов по центральному типу. Стойкое нарушение функций организма ребенка (прежде всего психических) при этом заболевании приводит к ранней детской инвалидности.

В истории медицины фенилкетонурия также известна как страдание, для ранней диагностики и лечения которого был внедрен неонатальный скрининг. В настоящее время для большинства стран мира

фенилкетонурия является управляемым заболеванием с ранней диагностикой и экономически обоснованным лечением [1, 2].

Регламентация медицинского вмешательства при фенилкетонурии охватывает в целом все составляющие процесса медицинской помощи, включая регулярный контроль уровня фенилаланина и обеспечение специализированными безфенилаланиновыми аминокислотными смесями. Повсеместно индикатором качества медицинской помощи обозначен факт проведения скрининга у новорожденных, который начался с теста Гатри, внедренного в 1962 г. До сих пор это наиболее распространенный метод идентификации фенилкетонурии при проведении неонатального скрининга, хотя в ряде программ он был замещен количественным флуориметрическим исследованием уровня фенилаланина в крови. В настоящее время представленные методы начинают вытеснять tandemная масс-спектрометрия, дающая меньше всего ложноположительных результатов в первые 24 ч жизни новорожденного [3].

В нашей стране сроки проведения неонатального скрининга установлены приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.03.2006 №185. Забор крови для неонатального скрининга, согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», утвержденному приказом МЗ РФ от 15.11.2012 № 921н, возложен

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Клетенкова Гэлнур Ривальевна — педиатр кабинета мониторинга редких болезней Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1499-3085

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, рук. кабинета мониторинга редких болезней Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4147-2309

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Яфарова Сабина Шамильевна — к.м.н., зав. педиатрическим отделением второго поликлинического отделения Городской детской больницы №1, ORCID 0000-0002-1858-3975

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125а.

на медицинские организации акушерского, неонатологического и педиатрического профиля.

Стандарт амбулаторно-поликлинической помощи (утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 250) регламентированы лечебно-диагностические мероприятия в детской поликлинике. Специализированная медицинская помощь в условиях стационара оказывается в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 737н. В 2017 г. вышла третья редакция Федеральных клинических рекомендаций по фенилкетонурии (см. таблицу).

Вопрос обеспечения детей, начиная с периода новорожденности и до 18 лет, специализированными аминокислотными смесями в настоящее время решен. Гарантирующим обстоятельством для обеспечения ребенка специализированным питанием является наличие инвалидности. В Распоряжении Правительства РФ от 8 ноября 2017 г. № 2466-р указано 28 вариантов смесей для пациентов с фенилкетонурией. Действующая медико-социальная модель признания гражданина (в том числе ребенка) инвалидом в настоящее время предполагает, что имеется:

- а) нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами;
- б) ограничение жизнедеятельности;
- в) необходимость социальной защиты, включая реабилитацию.

Успехи менеджмента фенилкетонурии привели к тому, что интеллектуальное развитие ребенка находится в социально приемлемых диапазонах безопасности. В контексте экологии детства приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17.12.2015 г. № 1024н позволяет принять экспертное решение о признании ребенка с фенилкетонурией инвалидом путем обоснования необходимости его социальной защиты. Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных фенилкетонурией, основывается на определении степени выраженности стойких нарушений психических функций, языковых и речевых функций, эндокринной системы и метаболизма, нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций. Также включены в оценку показатели нервно-психического, физического и речевого развития ребенка. Учитываются форма и течение заболевания, возможность достижения безопасного уровня фенилаланина для каждого возрастного периода. Решающим является учет возрастного периода, в котором невозможен самостоятельный контроль и расчет лечебного питания с систематическим контролем уровня фенилаланина в сыворотке крови.

Действие данного способа социальных гарантий заканчивается по достижении пациентом 18 лет.

С этого возрастного периода жизни мы имеем отставание социальных решений от потребностей пациента. При введении диетического лечения фенилкетонурии в 1954 г. H.Bickel предполагал, что строгая приверженность питанию с низким содержанием фенилаланина потребует только на период развития мозга ребенка. Вначале критическим возрастом определялся период до 3 лет, затем до 6 и 11 лет. Однако при дальнейших наблюдениях за пациентами более старшего возраста появились описания связи между когнитивными нарушениями и высоким содержанием фенилаланина в сыворотке крови. Также была подробно изучена разновидность заболевания, получившая название «материнская фенилкетонурия» [4]. Исследования, проведенные в последние годы, по изучению качества жизни взрослых, имеющих фенилкетонурию, показали необходимость соблюдения диеты и контроля уровня фенилаланина на протяжении всей жизни [5, 6].

Итак, можно предложить следующие индикаторы качества оказания медицинской помощи детям с фенилкетонурией:

1. Соответствие возраста проведения неонатального скрининга: 4-й день у доношенных, 7-й день у недоношенных детей;
2. Начало диетотерапии с низким содержанием фенилаланина (не позднее 14–16-го дня жизни);
3. Оптимальный уровень фенилаланина в сыворотке крови (в соответствии с возрастом ребенка).

Следует подчеркнуть, что в настоящее время обсуждается низкая чувствительность показателя общего сывороточного белка как кандидата на роль индикатора качества диетотерапии, так как доказана существующая вероятность измененного результата при повышении фракции глобулинов и гидратации [7]. Качество проводимой диетотерапии выявляется при мониторинговании нутритивного статуса пациентов. Среди пациентов, получавших гипофенилаланиновую диету с использованием несбалансированных продуктов лечебного питания, в 4 раза больше детей с избыточной массой тела и ожирением и в 12 раз больше — с недостаточностью питания по сравнению с больными, находившимися на лечении, включающем современные специализированные продукты на основе смеси аминокислот без фенилаланина. При позднем начале диетотерапии отмечают увеличение числа низкорослых детей в 10 раз, детей с недостаточностью питания в 6,5 раза, с ожирением в 7 раз по сравнению с группой пациентов, лечение которых было начато своевременно [8, 9].

На фоне неадекватной модели диетотерапии описаны дефициты микроэлементов (цинк, селен, железо, медь и магний), карнитина, ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, витаминов B₆, B₁₂, B₉ (фолиевая кислота). Многими исследованиями доказана высокая частота остеопении у больных фенилкетонурией по сравнению с общей популяцией [10].

Таблица. Стандарты качества оказания медицинской помощи детям с фенилкетонурией
 Table. Quality standards in pediatric assistance to children with phenylketonuria

Обследование	Стандарт амбулаторной помощи	Стандарт стационарной помощи	Федеральные клинические рекомендации
Антропометрия (рост, масса тела, индекс массы тела, окружность головы)	+	+	+
Оценка нервно-психического, речевого развития	+	+	+
Консультации специалистов			
Невролог	*	*	+
Диетолог	—	+	*
Гастроэнтеролог	—	*	*
Окулист	—	*	*
Психолог	+	*	+
Психиатр	*	*	*
Лабораторные методы			
Контроль уровня фенилаланина в крови	До 3 мес жизни — 1 раз в неделю, до 1 года жизни — 1 раз в 10 дней, с 1 года до 6 лет — 1–2 раза в месяц, с 7–12 лет — 1 раз в месяц, старше 12 лет — 1 раз в 2 мес		
Исследование уровня аминокислот в крови	+	+	+
Общий анализ крови	+	+	+
Биохимический анализ крови общетерапевтический	—	+	+
В том числе:			
общий белок	+	+	+
альбумин/глобулин	*	+	+
железо сыворотки	*	+	+
Кальций общий и ионизированный, фосфор	—	+	+(с 1 года жизни)
Остеокальцин в крови	—	—	+(с 1 года жизни)
Паратгормон в крови	—	—	+(с 1 года жизни)
Общий анализ мочи	+	+	+
Суточная экскреция кальция, фосфора с мочой	—	+	—
Инструментальные методы			
Электроэнцефалография	*	*	+
Электрокардиография	—	+	—
Эхокардиография	—	*	—
Ультразвуковое исследование внутренних органов комплексное	—	+	+
Магнитно-резонансная томография головного мозга	—	*	+
Рентген кисти	—	*	—
Рентген большеберцовой и малоберцовой костей	—	*	—
Денситометрия	—	—	+(Детям старше 13 лет ежегодно)

Примечание. + всем пациентам; * по показаниям; — не включено в стандарт.

Важно отметить, что в Российской Федерации расчеты потребности в белке проводятся в соответствии с принятыми возрастными нормами потребления основных ингредиентов питания в РФ (Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР-2.3.1.2432-08, утвержденные главным санитарным врачом РФ в феврале 2008 г.). В ряде исследований показано, что в развитых странах младенцы, находящиеся на искусственном вскармливании, потребляли избыточное количество белка. Исследованием, проведенным во Франции, выявлена взаимосвязь между количественной характеристикой прибавки массы в возрасте от 3 до 6 мес жизни и прогностическим фактором увеличения жировой массы в подростковом периоде [11].

Ретроспективные обсуждения с родителями, имеющими детей с фенилкетонурией, выявляют трудности переходного периода от естественного вскармливания к низкофенилаланиновой диете. Наиболее часто встречается увеличение разовых объемов пищи ребенка, так как имеются субъективные трудности контроля объема молока, полученного непосредственно из груди матери. Другой крайностью родительской приверженности диете были единичные случаи гипотрофии у детей [9].

В работах отечественных психологов изучено социальное поведение (или «поведение по преодолению», которое используется для характеристики способов поведения человека в различных трудных ситуациях) матерей, воспитывающих ребенка с диагнозом «фенилкетонурия». Особенности материнского отношения следует рассматривать как компонент, влияющий на развитие личности больного ребенка [12].

Заключение

В связи с жизненной необходимостью контролируемых расчетов рационов питания у пациентов модель медицинского вмешательства при данной патологии является практическим фрагментом медицинской науки, способствующим научному пониманию механизмов долговременного влияния ранней диетотерапии на развитие органной патологии и психических особенностей взрослого человека. Для успешного управления качеством оказания медицинской помощи детям с фенилкетонурией необходимо соблюдение сроков неонатального скрининга и контроль лечебного питания. Начало диетотерапии не позднее первых 14–16 дней жизни, адекватная информированность родителей вкупе с обеспеченностью пациента аминокислотными смесями без фенилаланина и низкобелковыми продуктами, сбалансированными по основным макро- и микронутриентам в соответствии с возрастом, являются вторым условием качественной медицинской помощи. Регулярный расчет рациона с учетом уровня фенилаланина в крови и индивидуальной чувствительности к этой аминокислоте можно назвать определяющим фактором качества физического и психического здоровья в дальнейшей жизни пациента с фенилкетонурией. По показаниям необходимо проведение пробы на чувствительность к сапроптерину. Крайне важным является применение общепринятых тестов контроля функционального состояния органов и систем ребенка, в том числе психологического состояния, междисциплинарной командой специалистов педиатрической сети.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Williams R.A., Mamotte D.S., Burnett J.R. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. Clin Biochem Rev 2008; 29(1): 31–41.
2. Hanley W.B. Phenylketonuria (PKU) — What Next? Mini-Review. J Genet Disor Genet Rep 2013; 2(2): 2–6. DOI:10.4172/2327-5790.1000108
3. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. Под ред. А.И. Карпищенко. М: ГЭОТАР-Медиа 2014, режим доступа: [http://www.studentlibrary.ru/book/ ISBN9785970429587.html](http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970429587.html). [Medical laboratory diagnostics. A. Karpischenko (ed.). Moscow: GEHOTAR-Media 2014. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970429587.html>. (in Russ)]
4. Diane B.P. Appendix 5. The History of newborn phenylketonuria screening in the US. <https://biotech.law.lsu.edu/research/fed/tfgt/appendix5.htm>.
5. van Wegberg A.M.J., MacDonald A., Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A.M., Burlina A. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(1): 162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2
6. Бушueva Т.В., Винарская И.В., Черников В.В. Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией. Вестник Российской академии медицинских наук 2014; 11/12: 39–45. [Bushueva T.V., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V. Evaluation of the life quality of children with phenylketonuria. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk 2014; 11/12: 39–45. (in Russ)]
7. Нетребенко О.К. Постнатальное программирование: белок в питании грудных детей. Педиатрия 2015; 1: 113–120. [Netrebenko O.K. Postnatal programming: protein intake in infant alimentation. Pediatra 2015; 1: 113–120. (in Russ)]
8. Cochrane B.K. Low protein staple foods, nutritional status and disease management in children and adults with phenylketonuria. Glasgow Theses Service, 2014; 174. <http://theses.gla.ac.uk/5724/>
9. Бушueva Т.В., Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Оценка физического развития у детей с классической фенилкетонурией. Вopr питания 2015; 84(2): 34–43. [Bushueva T.V., Borovik T.E., Ladodo K.S. Anthropometric development evaluation of children with classic phenylketonuria. Vopr pitaniya 2015; 84(2): 34–43. (in Russ)]
10. Coakley K.E., Felner E.I., Tangpricha V., Wilson P.W.F., Singh R.H. Impact of dietary intake on bone turnover in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. JIMD Rep 2017; 36: 67–77. DOI: 10.1007/8904_2016_39

11. van Spronsen F.J., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A.M. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 1: 1–14. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5
12. Буренинина С.М. Совладающее поведение матерей, воспитывающих детей с диагнозом «фенилкетонурия». Научные труды Московского гуманитарного университета 2017; 1:46–52. [Bureninina S.M. Coping behavior of mothers raising children with phenylketonuria. *Nauchnye trudy Moskovskogo gumanitarnogo universiteta* 2017; 1: 46–52. (in Russ)]

Поступила 18.07.18

Recived on 2018.07.18

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Участие врача-педиатра первичного звена в ранней диагностике и лечении tuberous sclerosis у детей

С.Я. Волгина¹, М.Ю. Дорофеева²

¹Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Казань, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Participation of A Primary Pediatrician in the Early Diagnostics and Treatment of Tuberous Sclerosis in Children

S.Ya. Volgina¹, M.Yu. Dorofeeva²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Туберозный склероз представляет собой полисистемное генетическое расстройство, вызванное нерегулируемой активацией мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), что приводит к росту гамартром в различных органах. Повреждения кожи, связанные с туберозным склерозом, часто развиваются в раннем возрасте, что является важным диагностическим критерием. Именно педиатры могут способствовать скорейшему диагностическому процессу, осуществлению разработки стратегии лечения и созданию последующего ухода за пациентами.

Диапазон возможных вариантов лечения поражений кожи при туберозном склерозе включает фармакологические (например, местные или системные ингибиторы mTOR) и нефармакологические (хирургическое удаление, лазерную терапию) методы.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, поражение кожи, ранняя диагностика, лечение.

Для цитирования: Волгина С.Я., Дорофеева М.Ю. Участие врача-педиатра первичного звена в ранней диагностике и лечении tuberous sclerosis у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 222–230. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-222-230

Tuberous sclerosis is a multisystem genetic disorder caused by unregulated activation of a mammalian rapamycin target (mTOR), leading to the growth of hamartomas in various organs. Skin lesions associated with tuberous sclerosis often develop at early age, which is an important diagnostic criterion. It is the pediatricians who can contribute to an early diagnostic process, to develop treatment strategy and create follow-up care for patients.

Possible treatment options for skin lesions due tuberous sclerosis include pharmacological (e.g. local or systemic mTOR inhibitors) and non-pharmacological (surgical removal, laser therapy) methods.

Key words: children, tuberous sclerosis, skin lesions, early diagnostics, treatment.

For citation: Volgina S.Ya., Dorofeeva M.Yu. Participation of A Primary Pediatrician in the Early Diagnostics and Treatment of Tuberous Sclerosis in Children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(5): 222–230 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-222-230

Туберозный склероз представляет собой полисистемное расстройство, которое диагностировано примерно у 1,5–2 млн человек во всем мире с частотой 1 на 10 000 (у новорожденных 1 на 6000) [1–3]. В Российской Федерации расчетное число пациентов – 14 000 [3, 4]. Мутации в генах опухолевого супрессора *TSC1* (кодирует гамартин) или *TSC2* (кодирует туберин) участвуют в патогенезе туберозного склероза через утрату ингибирования фермента, который является мишенью для рапамицина в организме млекопитающих

(mTOR – mammalian Target of Rapamycin), что вызывает последующий рост доброкачественных опухолей (гамартром) в различных органах, включая головной мозг (кортикальные туберы, субэпендимальные узлы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы), почки (почечная ангиомиолипома), легкие (лимфангиолейомиоматоз), сердце (кардиальные рабдомиомы) и кожу. Ингибирование mTOR приводит к блокировке нескольких специфических путей, по которым происходит передача сигнала [3, 5–9].

Кожные повреждения являются наиболее распространенными и легко определяемыми при туберозном склерозе. Более 90% пациентов имеют одно или несколько поражений кожи, которые обычно развиваются в раннем возрасте [5]. Для педиатров важно идентифицировать кожные проявления, связанные с туберозным склерозом, и рабдомиомы сердца для обеспечения быстрой диагностики, раннего начала лечения и наблюдения за различными осложнениями, связанными с заболеванием.

© С.Я. Волгина, М.Ю. Дорофеева, 2018

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, рук. кабинета мониторинга редких болезней Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4147-2309

420012 г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Дорофеева Марина Юрьевна, – к.м.н., вед. научн. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7879-315X

Диагностика tuberозного склероза

Клинический диагноз tuberозного склероза основан на сочетании больших и малых диагностических критериев, при этом кожные проявления заболевания составляют значительную их часть. К большим диагностическим критериям относятся гипопигментные пятна, ангиофибромы лица и фиброзные бляшки на голове, околоногтевые фибромы, участки «шагреневой кожи», к малым диагностическим признакам — пятна типа «конфетти» (табл.1) [10]. Кожные признаки заболевания обнаруживаются при тщательном осмотре кожи [11], но проявляться могут в различные возрастные периоды [12, 13].

Несомненный диагноз tuberозного склероза устанавливается на основании наличия двух больших критериев или одного большого и двух и более малых критериев; возможный диагноз — на основании наличия одного большого критерия, или одного большого и одного малого критериев, или двух (и более) малых критериев. Подтвержденная патогенная мутация *TSC1* или *TSC2* является главнейшим критерием, достаточным для постановки диагноза tuberозного склероза.

Гипопигментные пятна (рис.1) — наиболее частые кожные проявления tuberозного склероза (встречаются в 90% случаев) [3, 12–14]. Они являются одним из первых манифестных признаков заболевания и нередко обнаруживаются с рождения. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Гипопигментные пятна при tuberозном склерозе преимущественно локализуются на туловище, конечностях и ягодицах, реже — на лице. Характерной особенностью является асимметричность их расположения. Отмечена вариабельность числа, размера и формы этих пятен. Число гипопигментных пятен варьирует от 3–4 до 100 и более. Чаще всего встреча-

ются полигональные пятна, напоминающие отпечатки большого пальца руки, размером 0,5–3 см. Наиболее характерная форма пятен — овальная, похожая на лист ясеня, размер их варьирует от 1 до 12 см.



Рис. 1. Гипопигментные пятна.
(Предоставлено М.Ю. Дорофеевой)
Fig. 1. Hypomelanotic macules.
(Courtesy of the M.Yu. Dorofeeva)

Таблица 1. Клинические диагностические критерии tuberозного склероза [10]

Table 1. Clinical Diagnostic Criteria for Tuberous Sclerosis Complex [10]

Большие критерии (основные)	Малые критерии (второстепенные)
Гипомеланотические макулы (≥ 3), не менее 5 мм в диаметре	Пятна типа «конфетти» на коже
Ангиофибромы (≥ 3) или фиброзные бляшки на голове	Дефекты эмали зубов (>3)
Околоногтевые фибромы (≥ 2)	Фибромы полости рта (≥ 2)
Участки «шагреневой кожи»	Депигментированные пятна сетчатки
Множественные гамартомы сетчатки	Множественные кисты почек
Кортикальная дисплазия (≥ 3)*	Непочечная гамартомы
Субэпендимальные узлы (≥ 2)	
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	
Рабдомиома сердца	
Лимфангиолейомиоматоз легких**	
Ангиомиолипомы почек (≥ 2)**	

Примечание. * Сюда входят туберы и радиальные миграционные тракты в белом веществе головного мозга.

** Сочетания лимфангиолейомиоматоза легких и ангиомиолипомы без других признаков tuberозного склероза недостаточно для окончательного диагноза.

Гипопигментные пятна типа «конфетти» встречаются у 2,8–28% пациентов и могут проявляться в любой период жизни человека как у детей, так и у взрослых [10, 14–17]. Эти многочисленные, небольшие (приблизительно 1–3 мм в диаметре) пятна чаще располагаются на дистальных отделах конечностей.

Гипопигментные пятна, как правило, хорошо видны невооруженным глазом. Для лучшей визуализации применяется лампа Вуда (Wood's lamp), которая излучает пучок света длиной волны 360 нм, селективно поглощаемого меланиновыми клетками кожи. Под светом этой лампы здоровая кожа выглядит тусклой, а участки кожи, имеющие дефицит меланина, ярко светятся.

Белые пряди волос (полиозис — от греческого слова «poliosis» — «серый») ресниц и бровей (рис. 2), как и гипопигментные пятна, являются характерным признаком туберозного склероза [3, 4, 17].

Ангиофибромы лица (рис. 3) встречаются в 47–90% случаев у детей старше 5 лет. Ангиофибромы, как правило, развиваются после 2–5 лет. Внешне они представляют собой папулы 1–4 мм в диаметре с гладкой поверхностью розового или красного цвета. Ангиофибромы располагаются симметрично с двух сторон лица на щеках, носу, на подбородке по типу «крыльев бабочки». Иногда ангиофибромы образуют сливные участки [3, 4, 17].

Фиброзные бляшки (рис. 4) являются облигатным признаком туберозного склероза и встречаются у 20–40% больных. Они часто появляются уже на первом году жизни, иногда могут быть выявлены при рождении и служат одним из первых клинических симптомов заболевания. Чаще всего фиброзные бляшки локализуются на лбу, но иногда они встречаются на волосистой части головы. Фиброзные бляшки имеют бежевый цвет, они шероховатые на ощупь и несколько выступают над окружающей кожей. Размер и число бляшек может варьировать [3, 4, 14, 15, 18].

Участок «шагреневой кожи» (peau de chagrine — в переводе с французского «недубленая, грубая, жесткая кожа») представляет собой соединительнотканый невус, является облигатным признаком туберозного склероза и встречается у 50% больных (рис. 5). В большинстве случаев участки «шагреневой кожи» появляются на втором десятилетии жизни, они преимущественно располагаются в пояснично-крестцовой области, имеют плотную консистенцию, желтовато-коричневый или розовый цвет, умеренно выступают над поверхностью окружающей кожи. Количество участков «шагреневой кожи» варьируемо, но чаще они бывают единичными. Размер их колеблется от 1 до 10 см и более [3, 4, 14, 15, 18].

Околоногтевые фибромы (рис. 6) — облигатный признак туберозного склероза, который встречается у 17–52% больных. Они представляют собой тусклые, красные или мясного цвета папулы или узлы, растущие от ногтевого ложа или вокруг



Рис. 2. Седая прядь волос.
(Предоставлено М.Ю.Дорофеевой)
Fig. 2. Hypomelanotic hair (poliosis).
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)



Рис. 3. Ангиофиброма лица.
(Предоставлено М.Ю.Дорофеевой)
Fig. 3. Facial angiofibroma.
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)



Рис. 4. Фиброзная бляшка на лбу.
(Предоставлено М.Ю.Дорофеевой)
Fig. 4. Fibrous forehead plaques.
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)

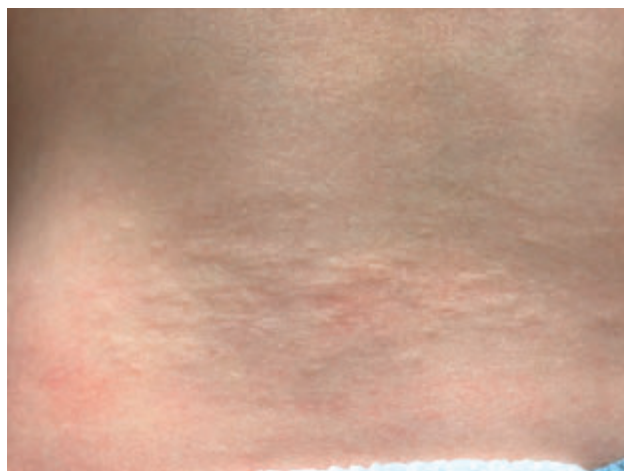


Рис. 5. Участок «шагреневой кожи».
(Предоставлено М.Ю. Дорофеевой)
Fig. 5. Shagreen patch.
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)



Рис. 6. Околоногтевая фиброма.
(Предоставлено М.Ю. Дорофеевой)
Fig. 6. Periungual fibroma.
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)

ногтевой пластины. В большинстве случаев околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни, чаще располагаются на пальцах ног. Наличие околоногтевых фибром более характерно для женщин. Размер их варьирует от 1 мм до 1 см в диаметре. Они склонны к прогрессирующему росту даже после их удаления [3, 4, 14, 15, 18].

Мягкие фибромы имеют место у 30% больных. Они представляют собой единичные или множественные мягкие образования на ножках, мешотчатой формы, растущие на шее, туловище и конечностях (*molluscum fibrosum pendulum*). Другой вариант мягких фибром представляет собой множественные, несколько приподнятые над поверхностью кожи (и такого же цвета) мелкие образования, размером меньше булавочной головки, располагающиеся на туловище и шее и напоминающие гусиную кожу [3, 4, 14, 15, 18].

Наиболее типичные нарушения, выявляемые при исследовании ротовой полости, — узловые опухоли,

фибромы или папилломы, главным образом локализующиеся на переднем крае десен, преимущественно на верхней челюсти, но также могут встречаться на губах, слизистой оболочке щек, спинке языка и небе [3, 4]. Дефекты эмали зубов чаще встречаются у взрослых пациентов. Типичны нарушения эмали зубов в виде кратерообразных углублений, число которых варьирует от 1 до 11 на каждом зубе [3, 4].

Лечение кожных изменений, связанных с туберозным склерозом. Согласно международным руководящим принципам консенсуса по лечению туберозного склероза, при любом быстропрогрессирующем симптоматическом поражении кожи рекомендуется использовать хирургические методы лечения, проводить лазеротерапию или применять топические ингибиторы mTOR [11].

В настоящее время продолжает изучаться эффективность и безопасность применения топических ингибиторов mTOR при кожных проявлениях, связанных с туберозным склерозом [19]. В соответствии с рекомендациями международного консенсуса применение топических ингибиторов mTOR является эффективным методом лечения ангиофибром лица. У детей с небольшими кожными проявлениями было достигнуто почти полное их исчезновение [20, 21]. Определение лучшего подхода к лечению кожных повреждений зависит от клинического течения заболевания, его тяжести и типа поражений [11, 22] (табл. 2).

У пациентов с растущей субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомой, ангиомиолипомой почек или лимфангиолейомиоматозом легких лечение должно проводиться системными ингибиторами внутриклеточного сигнального пути mTOR [3, 5, 13, 37–41]. Следует отметить, что в Российской Федерации ингибитор mTOR эверолимус (Афинитор) зарегистрирован для лечения осложнений туберозного склероза по следующим показаниям: субэпидимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов старше 1 года при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли диаметром ≥ 1 см; ангиомиолипомы почек, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов 18 лет и старше, диаметром 3 см и более; фармакорезистентная эпилепсия, ассоциированная с туберозным склерозом у пациентов с 2 лет [3, 5]. Топические ингибиторы с эверолимусом в Российской Федерации не зарегистрированы [3, 5].

Роль педиатра в диагностике и лечении туберозного склероза

Для своевременного выявления детей с туберозным склерозом педиатры должны быть хорошо осведомлены о диагностических критериях и кожных проявлениях этого заболевания. Следует помнить, что туберозный склероз является прогрессирующим заболеванием и степень выраженности симптомов

может меняться со временем. Для диагностирования новых симптомов или своевременного выявления осложнений болезни необходимо динамическое наблюдение за состоянием пациентов [3, 4, 13, 14].

Туберозный склероз — полисистемное заболевание, поэтому для комплексной оценки состояния и лечения пациенты нуждаются в наблюдении междисци-

плинарных специалистов — неврологов, психиатров, нефрологов, дерматологов, кардиологов, офтальмологов, пульмонологов, стоматологов [42]. Многие больные имеют нейropsychиатрические расстройства (нарушения поведения и обучения), для коррекции которых требуются занятия с дефектологами, психологами и нейропсихологами [3, 43, 44].

Таблица 2. Варианты лечения проявлений туберозного склероза, связанных с поражением кожи и полости рта [22]
Table 2. Treatment options of skin and oral pathology associated with tuberous sclerosis [22]

Состояние	Методы лечения	Результаты лечения, особые отметки	Дополнительное обсуждение
Ангиофибромы лица	Топические ингибиторы mTOR: рапамицин (сиролимуc) [20, 21, 23, 24] и эверолимуc [9, 25–27]	Быстрая ответная реакция через несколько недель после начала терапии Может быть более эффективным для небольших ранних поражений кожи, а также для предотвращения повторного возникновения после оперативного вмешательства. Хорошо переносится без проявления системной токсичности	Необходима дальнейшая терапия
	Лазерная хирургия сосудов [21, 23, 24]	Обратите внимание: импульсный лазер на красителе для эритематозных поражений. Эффект может быть усилен в сочетании с 5-аминолевулиновой кислотой	Временное улучшение
	Аблятивная лазерная хирургия [23]	Обратите внимание: фиброзные поражения кожи	Может потребоваться седация или общая анестезия
	Хирургическое иссечение [14, 23, 28, 29]	Обратите внимание на наличие симптоматических значительных поражений кожи. Обратите внимание на одиночное или небольшое количество фиброзных поражений	Возможно, потребует седация
Фиброзные бляшки на голове	Хирургическое вмешательство [23]	Подумайте, может ли быть ускоренная прогрессия и / или наступить обезображивающий эффект	Может потребоваться седация Хирургические риски
Мягкие фибромы (папилломы)	Хирургическое иссечение	Лечение обычно не требуется	Минимальный хирургический риск
Гипопигментные пятна	Топические ингибиторы mTOR [30–35]	Лечение обычно не требуется, но следует учитывать их расположение в области лица и необходимость проведения косметической коррекции	Может потребоваться долгосрочное лечение Высокая стоимость
Околоногтевые фибромы	Аблятивное лазерное хирургическое удаление [32, 36]	Обратите особое внимание, если поражение симптоматическое или размеры фибромы >3 мм	Может потребоваться повторное хирургическое удаление
Фиброма /папиллома полости рта	Хорошая гигиена полости	Для уменьшения раздражения	Нет
	Другие варианты	Если имеются обструктивные проблемы, рассмотрите электрокаутеризацию, аблятивную лазерную хирургию или хирургическое удаление	Может потребоваться седация
Дефекты эмали зубов (зубные ямки)	Хорошая гигиена зубов	—	Нет
	Восстановление	Подумайте, есть ли риск для развития кариеса зубов	Может потребоваться седация
Кисты челюсти	Кюретаж, хирургическое удаление	Обратите внимание на риск разрушения кости	Может потребоваться седация

Таблица 3. Клинические рекомендации по проведению диагностических процедур при первичном и динамическом обследовании пациента с туберозным склерозом [11]

Table 3. Clinical recommendations for conducting diagnostic procedures for primary and dynamic examination of the patients with tuberous sclerosis [11]

Органы и предрасположенность	Рекомендации	
	Основные действия при первично диагностированном ТС или при подозрении на ТС	Динамическое наблюдение пациента с ТС или подозрением на ТС
Наследственность	Сбор наследственного анамнеза в трех поколениях для определения риска развития ТС у остальных членов семьи. При необходимости генетическое тестирование / семейное консультирование	Генетическое тестирование / семейное консультирование лиц репродуктивного возраста
Головной мозг	МРТ головного мозга для выявления корковых туберозов, субэпендимальных узлов, миграционных трактов в белом веществе головного мозга и СЭГА.	МРТ каждые 1–3 года, если образования бессимптомны, в возрасте до 25 лет; МРТ 1 раз в 6–12 мес пациентов с бессимптомными СЭГА ≥ 1 см
	Нейропсихиатрический скрининг (TAND) при нарушениях поведения и обучения	Нейропсихиатрический скрининг (TAND) при нарушениях поведения и обучения — ежегодно Всесторонняя оценка нейрокогнитивных расстройств в ключевые моменты развития:
	Обучение родителей новорожденных с ТС своевременному выявлению фокальных эпилептических приступов (угроза инфантильных спазмов!)	в 0–3, 3–6, 6–9, 12–16 и 18–25 лет
	Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного/ночного сна для оценки субклинической эпилептиформной активности — ежемесячно на первом году жизни, каждые 2 мес — на втором году жизни	Регулярное проведение ЭЭГ у пациентов с подозрением или уже выявленной эпилептиформной активностью
Почки	При эпилептических приступах: ЭЭГ бодрствования/видео-ЭЭГ-мониторинг — продолжительность исследования по показаниям	
	УЗИ органов брюшной полости и почек МРТ брюшной полости для выявления ангиомиолипом и кист почек Измерение АД для скрининга гипертонии Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) для оценки функции почек	УЗИ органов брюшной полости и почек — ежегодно МРТ брюшной полости каждые 1–3 года на протяжении всей жизни пациента Измерение АД и СКФ ежегодно
Легкие	Исходное тестирование функции легких (ФВД), проведение теста 6-минутной ходьбы и компьютерной томографии легких высокого разрешения, если имеется риск развития ЛАМ (при нарушении ФВД) (обычно у женщин ≥ 18 лет)	Клинический скрининг симптомов ЛАМ (при усилении одышки) при каждом посещении клиники Постоянное консультирование пациентов по вопросам влияния курения и использования эстрогенов на риск формирования ЛАМ. Использование компьютерной томографии легких высокого разрешения каждые 5–10 лет при отсутствии кист («сотовые легкие») при базовом сканировании или каждые 2–3 года при наличии кист в легких. Ежегодное исследование функции легких и 6-минутной ходьбы при наличии кист легких на базовом уровне
Сердце	ЭКГ во всех возрастных группах для выявления основных дефектов проводимости и нарушений ритма сердца. Эхокардиография проводится при постановке первичного диагноза. Если рабдомиома сердца выявляются при УЗИ в пренатальный период, необходимо проведение эхокардиографии новорожденному сразу после родов для оценки риска формирования сердечной недостаточности	ЭКГ во всех возрастных группах при бессимптомном течении ежегодно (по показаниям — чаще). Эхокардиография проводится в возрасте 6 лет (до и после 6 лет — по показаниям). Может потребоваться более частая или расширенная диагностика для пациентов с наличием симптомов

Окончание таблицы 3

Кожа	Тщательный осмотр кожи	Динамический осмотр кожи ежегодно
Зубы	Детальный стоматологический осмотр	Детальный стоматологический осмотр каждые 6 – 12 мес. Панорамное рентгенологическое исследование зубов в 7 лет
Глаза	Полный офтальмологический осмотр для выявления повреждений сетчатки и дефектов полей зрения	Офтальмологическая оценка проводится ежегодно

Примечание. ТС – туберозный склероз; МРТ – магнитно-резонансная томография; СЭГА – субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы; ЭЭГ – электроэнцефалография; АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВД – функция внешнего дыхания; ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ЭКГ – электрокардиограмма; УЗИ – ультразвуковое исследование.

В соответствии с международными рекомендациями необходимо тщательное обследование пациентов с недавно диагностированным заболеванием или с подозрением на туберозный склероз, а также регулярное динамическое наблюдение больных с уже установленным диагнозом или подозрением на заболевание [3, 4, 11, 13] (табл. 3).

Руководящие принципы консенсуса рекомендуют тщательную базовую оценку состояния пациентов с недавно диагностированным заболеванием или с подозрением на туберозный склероз, за которой следует постоянный мониторинг лиц с определенным или вероятным диагнозом (см. табл. 3) [9].

Заключение

Туберозный склероз является полисистемным прогрессирующим заболеванием, при котором в течение жизни пациента в различных органах могут развиваться множественные доброкачественные опухоли. Ранняя диагностика туберозного склероза имеет первостепенное значение. Опухоли сердца могут быть выявлены при беременности или при рождении ребенка. Кожные симптомы могут быть выявлены при рождении ребенка

или развиваться в первые годы жизни. Именно врачу-педиатру отводится важная роль в ранней диагностике этого заболевания и предупреждении развития его осложнений. Совместно с междисциплинарной командой специалистов педиатр участвует в динамическом наблюдении за состоянием пациентов, в определении стратегии лечения и реабилитации детей.

Появление таргетной терапии ингибиторами mTOR оказалось многообещающим для лечения поражений кожи, связанных с туберозным склерозом. Хотя топические препараты ингибиторов mTOR, по-видимому, лучше переносятся при лечении кожных проявлений, чем лекарственные средства, предназначенные для системной таргетной терапии, необходимы дополнительные международные плацебо-контролируемые проспективные исследования для подтверждения их эффективности и безопасности. Ингибитор mTOR эверолимус (Афинитор), одобренный в РФ для лечения таких осложнений туберозного склероза, как субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома головного мозга, ангиомиолипома почки и фармакорезистентная эпилепсия, также эффективен для коррекции кожных проявлений заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Budde K., Gaedeke J. Tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: focus on mTOR inhibition. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(2): 276–283. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.10.013
- Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N.Y. Acad Sci* 1991; 615: 125–127. DOI:10.1111/j.1749-6632.1991.tb37754.x
- Туберозный склероз. Диагностика и лечение. Под ред. М.Ю. Дорофеевой. М: АДАРЕ 2017; 288. [Tuberous Sclerosis. Diagnosis and Treatment. M.Yu.Dorofeeva (ed.). Moscow: ADARE 2017; 288. (in Russ)]
- Волгина С.Я., Юров И.Ю., Белогурова М.Б., Белоусова Е.Д., Вахитов Х.М., Воинова В.Ю. и др. Редкие болезни у детей. Коллективная монография. Под общ. ред. С.Я. Волгиной, И.Ю. Юрова. Казань: Медицина 2018; 206. [Volgina S.Ya., Yurov I.Yu., Belogurova M.B., Belousova E.D., Vakhitov Kh.M., Voynova V.Yu. et al. Rare diseases in children. Monograph. S.Ya. Volgina, I.Yu. Yurov (eds). Kazan: Meditsina 2018; 206. (in Russ)]
- Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Пивоварова А.М., Катыева О.В., Дорофеева М.Ю. Таргетная терапия туберозного склероза. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(5): 106–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112. [Belousova E.D., Vlodavets D.V., Pivovarova A.M., Katysheva O.V., Dorofeeva M.Yu. Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(5): 106–112. (in Russ) DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112]
- Huang J., Manning B.D. The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J* 2008; 412: 179–190. DOI: 10.1042/BJ20080281
- Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657–668. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9
- Randle S.C. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatric Annals* 2017; 46(4): e166–e171. DOI: 10.3928/19382359-20170320-01
- Mills J.D., Iyer A.M., van Scheppingen J., Bongaarts A., Anink J.J., Janssen B. et al. Coding and small non-coding transcriptional landscape of tuberous sclerosis complex cortical tubers: implications for pathophysiology and treatment. *Sci Rep* 2017; 7(1): 8089. DOI: 10.1038/s41598-017-06145-8
- Northrup H., Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 Interna-

- tional Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.08.001
11. *Krueger D.A., Northrup H.* Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255–265. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.08.002
12. *Bolognia J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V.* *Dermatology*. 3rd edn. Elsevier, 2012; 2776.
13. *Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М.* Рекомендации по диагностике и лечению tuberous sclerosis. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114(3): 58–74. [Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova)* 2014; 114(3): 58–74. (in Russ.)] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24781229>
14. *Schwartz R.A., Fernández G., Kotulska K., Jóźwiak S.* Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 189–202. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.05.004
15. *Jóźwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K., Michalowicz R., Chmielik J.* Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998; 37: 911–917.
16. *Huggins R.H., Schwartz R.A., Janniger C.* Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005; 14: 137–145.
17. *Webb D.W., Clarke A., Fryer A., Osborne J.P.* The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 1–5.
18. *Oyerinde O., Buccine D., Treichel A., Hong C., Lee C.R., Moss J., Darling T.N.* Fibrous cephalic plaques in tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(4): 717–724. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.027
19. *Palmetun-Ekbäck M., Wiegleb-Edström D.* Topical rapamycin for angiofibromas in patients with tuberous sclerosis: how does it work in clinical practice? *Plast Aesthet Res* 2016; 3: 328–334. DOI: 10.20517/2347-9264.2016.60
20. *Cardamone M., Flanagan D., Mowat D., Kennedy S.E., Chopra M., Lawson J.A.* Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2014; 17: 631–638. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.05
21. *Park J., Yun S.K., Cho Y.S., Song K.H., Kim H.U.* Treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis complex: the effect of topical rapamycin and concomitant laser therapy. *Dermatology* 2014; 228: 37–41. DOI: 10.1159/000357033
22. *Teng J.M., Cowen E.W., Wataya-Kaneda M., Gosnell E.S., Witman P.M., Hebert A.A. et al.* Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1095–1101. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.938
23. *Balestri R., Neri I., Patrizi A., Angileri L., Ricci L., Magnano M.* Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 14–20. DOI: 10.1111/jdv.12665
24. *Bae-Harboe Y.S., Geronemus R.G.* Targeted topical and combination laser surgery for the treatment of angiofibromas. *Lasers Surg Med* 2013; 45: 555–557. DOI: 10.1002/lsm.2218
25. *Wataya-Kaneda M., Nakamura A., Tanaka M., Hayashi M., Matsumoto S., Yamamoto K., Katayama I.* Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2017; 153(1): 39–48. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.3545
26. *Franz D.N., Budde K., Kingswood J.C., Belousova E., Sparagana S., de Vries P.J. et al.* Effect of everolimus on skin lesions in patients treated for subependymal giant cell astrocytoma and renal angiomyolipoma: final 4-year results from the randomised EXIST-1 and EXIST-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; DOI: 10.1111/jdv.14964
27. *Jóźwiak S., Sadowski K., Kotulska K., Schwartz R.A.* Topical Use of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex—A Comprehensive Review of the Literature. *Pediatr Neurol* 2016; 61: 21–27. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.003
28. *Fischer K., Blain B., Zhang F., Richards L., Lineaweaver W.C.* Treatment of facial angiofibromas of tuberous sclerosis by shave excision and dermabrasion in a dark-skinned patient. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 332–335.
29. *Sener S., Sasmaz S.* Segmental tuberous sclerosis in a patient presenting as unilateral facial angiofibromas, periungual fibromas and Shagreen patch. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 980–982.
30. *Wataya-Kaneda M., Tanaka M., Nakamura A., Matsumoto S., Katayama I.* A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol* 2012; 148: 138–139. DOI: 10.1001/archderm.148.1.138
31. *Knöpfel N., Mañín-Santiago A., Bauza A., Hervás J.A.* Topical 0.2% rapamycin to treat facial angiofibromas and hypomelanotic macules in tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 802–803. DOI: 10.1016/j.ad.2013.09.013
32. *Muzic J.G., Kindle S.A., Tollefson M.M.* Successful treatment of subungual fibromas of tuberous sclerosis with topical rapamycin. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1024–1025. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.87
33. *Balestri R., Neri I., Patrizi A., Angileri L., Ricci L., Magnano M.* Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 14–20. DOI: 10.1111/jdv.12665
34. *Dill P.E., De Bernardas G., Weber P., Löscher U.* Topical everolimus for facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex. A first case report. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 109–113. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.016
35. *Tu J., Foster R.S., Bint L.J., Halbert A.R.* Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: follow up of a pilot study and promising future directions. *Australas J Dermatol* 2014; 55: 63–69.
36. *Liebman J.J., Nigro L.C., Matthews M.S.* Koenen tumors in tuberous sclerosis: a review and clinical considerations for treatment. *Ann Plast Surg* 2014; 73: 721–722. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31828d757d
37. *Nathan N., Wang J.A., Li S., Cowen E.W., Haughey M., Moss J., Darling T.N.* Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 802–808. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.07.018
38. *Franz D.N., Belousova E., Sparagana S., Bebin E.M., Frost M., Kuperman R. et al.* Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 125–132. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9
39. *Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E., Zonnenberg B.A., Frost M., Belousova E. et al.* Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 111–119. DOI: 10.1093/ndt/gfv249
40. *Goldberg H.J., Harari S., Cottin V., Rosas I.O., Peters E., Biswal S. et al.* Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783–794. DOI: 10.1183/09031936.00210714

41. Franz D.N., Agricola K., Mays M., Tudor C., Care M.M., Holland-Bouley K. et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. *Ann Neurol* 2015; 78: 929–938. DOI: 10.1002/ana.24523
42. Wataya-Kaneda M., Uemura M., Fujita K., Hirata H., Osuga K., Kagitani-Shimono K. et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *Int J Urol* 2017; 24(9): 681–691. DOI: 10.1111/iju.13390
43. de Vries P.J., Whittemore V.H., Leclezio L., Byars A.W., Dunn D., Ess K.C. et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 25–35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004
44. Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14: 733–745. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1

Поступила 07.08.18

Received on 2018.08.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Актуальные вопросы медико-биологического сопровождения детско-юношеского спорта

Н.В. Рылова¹, А.А. Биктимирова¹, А.А. Имамов¹, А.В. Жолинский²

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

²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, г. Москва, Россия

Topical Questions of Medical and Biological Support of Children's and Youth Sports

N.V. Rylova¹, A.A. Biktimirova¹, A.A. Imamov¹, A.V. Zholinsky²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

Эффективная система детско-юношеского спорта, отбора и подготовки спортивного резерва для сборных команд страны во многом предопределяет успех спортсменов на международных соревнованиях. Поэтому развитие медико-биологического обеспечения детского спорта является важным разделом спортивной медицины. Доказано, что при построении тренировочного процесса в разном возрасте необходимо учитывать процессы адаптации, а также энергообеспечения детского организма. На основании большого количества исследований можно сделать вывод, что в процессе энергообеспечения важнейшую роль играют митохондрии, а также карнитин — вещество, которое является переносчиком длинноцепочечных жирных кислот в цитозоль, активатором бета-окисления и цикла Кребса. Своевременное выявление факторов, отрицательно сказывающихся и ограничивающих физическую деятельность на макроуровне (перетренированность, несоответствие физических нагрузок возможностям организма) и микроуровне (дефицит карнитина), умение устранять эти факторы и адекватное применение средств коррекции помогают достичь высоких результатов в спорте и сохранить здоровье спортсмена.

Ключевые слова: дети, детско-юношеский спорт, физические нагрузки, карнитин, энергообмен, энергообеспечение.

Для цитирования: Рылова Н.В., Биктимирова А.А., Имамов А.А., Жолинский А.В. Актуальные вопросы медико-биологического сопровождения детско-юношеского спорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 231–236. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–231–236

An effective system of children's and youth sports, selection and preparation of a the reserve for national teams predetermines the success of athletes in international competitions. Therefore, the development of medical and biological support of children's sports is an important part of sports medicine. It is proved that when building a training process for different ages, it is necessary to take into account the adaptation processes, as well as the energy supply of the child's organism. Based on numerous studies, we can conclude that mitochondria play the most important role in the process of energy supply, as well as carnitine, a substance that is a carrier of long chain fatty acids into the cytosol, an activator of beta oxidation and the Krebs cycle. Timely detection of factors adversely affecting and limiting physical activity at the macro level (overtraining, incompatibility of physical activity with the body capabilities) and at the micro level (carnitine deficiency), the ability to eliminate these factors and the adequate use of correction tools help to achieve high results in sports and preserve the health of the athlete.

Key words: children, children's and youth sports, physical activity, carnitine, energy metabolism, energy supply.

For citation: Rylova N.V., Biktimirova A.A., Imamov A.A., Zholinsky A.V. Topical Questions of Medical and Biological Support of Children's and Youth Sports. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(5): 231–236 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–231–236

Медико-биологическое обеспечение детского и юношеского спорта

Сфера физической культуры и спорта всегда находится под пристальным вниманием широкого круга людей, однако в 90-е годы XX века стали на-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9248-6292

Биктимирова Алина Азатовна — к.м.н., асс. кафедры профилактической медицины и экологии человека Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9635-1301

Имамов Алмас Азгарович — д.м.н., проф., зав. кафедрой профилактической медицины и экологии человека Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1930-0770

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Жолинский Андрей Владимирович — к.м.н., директор Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, ORCID: 0000-0002-0267-9761

121059 Москва, ул. Б. Дорогомиловская, д. 5

блюждаться негативные тенденции в данной области. Наряду с улучшением социально-экономического положения страны в последнее десятилетие намечилось улучшение основных показателей развития физической культуры и спорта. Была реализована федеральная многолетняя целевая программа «Развитие физической культуры и спорта в Российской Федерации на 2006–2015 годы». По поручению правительства Российской Федерации разработана и успешно применяется Стратегия развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2020 г. (далее — Стратегия) [1].

Успехи спортсменов на самом высоком уровне (Олимпийских играх, чемпионатах мира и других международных стартах) во многом определяются совершенством организации детского и юношеского спорта. Одной из проблем, описанных в Стратегии, является отсутствие эффективной системы детско-юношеского спорта, отбора и подготовки резерва для спортивных сборных команд страны.

Следует, однако, отметить, что в современных условиях наблюдается активный рост популярности детско-юношеского спорта, спорта высших достижений. В связи с этим становится очень актуальным вопрос специализации детей и подростков в спорте, медицинского сопровождения, разработки адекватного тренировочного процесса, соревновательной деятельности и восстановления юного спортсмена [2, 3]. В детско-юношеском спорте общественно значимой целью является специальная подготовка учащихся для реализации ими своих способностей в заранее определенных двигательных действиях в соревновательной форме соответственно возрастным особенностям и последующей углубленной специализированной деятельности в области определенного вида спорта [4].

В связи с вышеизложенным одними из важнейших направлений Стратегии в области совершенствования подготовки спортсменов высокого класса и спортивного резерва являются: разработка перспективных научно-методических и медико-биологических технологий, направленных на совершенствование содержания и структуры тренировочного процесса спортсменов высокого класса; внедрение инновационных технологий подготовки спортсменов, включая медицинское обеспечение; проведение научных исследований и разработок в области теоретико-методических и медико-биологических основ системы подготовки спортивного резерва. Для этого необходимо создание научно-методической базы, повышение эффективности медико-биологического, а также антидопингового обеспечения в сфере физической культуры и спорта [1].

Медико-биологическое обеспечение подготовки юных спортсменов является отдельной специфической частью медицинской науки и практики [3]. Данная область медицины включает определение состояния здоровья и физического развития атлетов, а также диагностику, лечение и профилактику заболеваний и повреждений, связанных с занятиями физкультурой и спортом. Основная цель медико-биологического обеспечения детско-юношеского спорта — гармоничное развитие ребенка в рамках выбранного вида спорта с учетом его возрастных особенностей, функциональных возможностей, физического развития, в том числе полового созревания [5]. В этом должны быть заинтересованы тренеры, врачи-педиатры, спортивные врачи. Особое внимание следует уделять анализу динамики физического развития, особенностям функционирования ведущих систем организма. Врач совместно с тренером должен участвовать в медико-биологическом отборе в конкретные виды спорта, а также в организации тренировочного и восстановительного процессов с учетом специфики выполняемых упражнений. Медико-биологическая подготовка спортсмена является неотъемлемой частью как тренировочного,

так и соревновательного процессов. Поэтому важным разделом спортивной медицины, как клинической дисциплины служит оценка функционального состояния спортсмена — тренированности. Решение этой задачи помогает врачу, тренеру и самому спортсмену наметить наиболее рациональные пути совершенствования спортивного мастерства [6].

К сожалению, в детско-юношеском спорте существует ряд проблем, связанных с желанием достичь наивысших результатов в течение короткого времени. Очень раннее начало специализации детей (в возрасте 4–5 лет начинается отбор детей в таких видах спорта, как гимнастика, фигурное катание), желание тренеров и даже родителей получить быстрый результат нередко приводят к истощению резервов детского организма, росту травматизма среди юных атлетов, ухудшению состояния здоровья ребенка [7]. Попытка достичь успеха любым способом зачастую приводит к тому, что в процессе подготовки юных спортсменов начинают использовать различные фармакологические препараты и другие методы, относящиеся к допингу. Неадекватные нагрузки, которым подвергается ребенок, рост объема и интенсивности тренировок отрицательно сказываются на функциональном состоянии и здоровье спортсменов, задерживают физическое и половое развитие ребенка в силу физиологических особенностей организма [3, 7].

Своевременное выявление факторов, отрицательно сказывающихся и ограничивающих физическую деятельность, умение устранять эти факторы и адекватное применение средств коррекции помогают достичь высоких результатов в спорте и сохранить здоровье спортсмена. Применение различных способов, таких как физическое воздействие, фармакологические средства позволяет повышать работоспособность и способность к быстрому восстановлению ресурсов организма спортсмена после интенсивной физической нагрузки. При использовании различных средств, воздействующих на механизмы энергообеспечения, необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого спортсмена, его спортивные достижения и квалификацию. Неправильное использование этих приемов может оказаться малоэффективным или отрицательно повлиять на здоровье спортсмена [6, 8, 9]. Изучение механизмов срочной адаптации к интенсивной физической нагрузке является ключевым моментом адаптационного процесса, так как переход от срочного этапа к долговременному делает возможным формирование состояния, обеспечивающего увеличение функциональных возможностей организма в условиях максимальных нагрузок. Срочный этап адаптации нетренированного организма к физическим нагрузкам реализуется на основе готовых физиологических механизмов. Однако срочная адаптационная реакция организма, включающая разнообразные механизмы

регуляции и призванная поддерживать гомеостаз, оказывается, как правило, несовершенной при выполнении максимальных физических нагрузок [10].

Энергообеспечение физической нагрузки у юных спортсменов

Вопросы адаптации юных спортсменов к физической нагрузке и другим стрессовым ситуациям, повышения работоспособности и скорейшего восстановления организма после нагрузки привлекают внимание специалистов [10]. Важнейшим механизмом, определяющим эти процессы, является продуцирование энергии в клетках, в первую очередь за счет универсальных органелл — митохондрий [7, 11].

Доказано, что окислительная активность мышечной ткани определяется деятельностью окислительных ферментов, а также количеством митохондрий, которые способны образовывать конгломераты или претерпевать процесс деления. Однако в конечном счете клеточный метаболизм зависит от адекватности снабжения клеток тканями кислородом [7, 11–14]. В результате дефицита кислорода в клетках в процессе цикла трикарбоновых кислот происходит накопление промежуточных продуктов обмена свободных жирных кислот. Основным негативным последствием дефицита кислорода является угнетение пируватдегидрогеназы, вследствие чего пируват практически полностью превращается в лактат. Последний накапливается в цитозоле вместе с H^+ , что приводит к снижению внутриклеточного pH и нарушению функции клетки.

Промежуточные продукты обмена свободных жирных кислот затрудняют перенос макроэргических фосфатов через их мембрану, содействуя снижению энергодефицита и дальнейшей активации гликолиза. Выраженность этих процессов увеличивается по мере возрастания степени дефицита кислорода и способствует возникновению тяжелого ацидоза, что сначала приводит к функциональным нарушениям, повреждению мембран, а в итоге и к гибели клетки [8, 12]. Таким образом, повреждение клеточных структур происходит в следующей последовательности: истощение антиоксидантной системы, повреждение биологических мембран, а далее — формирование энергодефицитного состояния. Для устранения данного состояния, поддержания жизнедеятельности клетки в условиях энергодефицита и поддержания сохранности тканей необходимо такое вещество, как карнитин.

L-карнитин (активный стереоизомер карнитина, обнаруженный в природных источниках) — вещество из группы четвертичных аминов, витаминоподобная аминокислота, синтезирующаяся в организме. Данное вещество является стимулятором окисления жирных кислот в энергетическом центре клетки путем переноса свободных жирных кислот из цитозоля внутрь митохондрии. Суточная потребность организма в карнитине варьирует в широких

пределах (200–500 мг). Часть ее (25%) покрывается за счет эндогенного синтеза, а 75% — за счет поступлений извне [5, 13, 15, 16]. Основная доля карнитина поступает в организм с пищей (главным образом животного происхождения: молоко, мясо, рыба) в количестве 2–12 мкмоль/сут/кг. Биодоступность экзогенного L-карнитина составляет от 54 до 87% в зависимости от содержания в используемых продуктах. Неабсорбированный L-карнитин разрушается микроорганизмами в толстой кишке [17]. Ежедневный пищевой рацион, включающий в себя полноценное разнообразное питание, т.е. продукты как животного, так и растительного происхождения, обеспечивает около 25% потребности организма в L-карнитине. Нарушение питания, поражение гастродуоденальной системы, сопутствующие заболевания, различные стрессовые ситуации не только ухудшают всасывание, но и ускоряют выведение карнитина из организма. Поэтому при организации питания спортсменов необходимо учитывать белковую, энергетическую ценность продуктов, содержание жиров в рационе. Питание юных спортсменов с низким содержанием жиров истощает запас триглицеридов, что клинически выражается в раннем наступлении утомления в процессе тренировок.

Эндогенный синтез L-карнитина происходит в печени путем трансформации лизина, донатором метильных групп при этом служит метионин. Синтез карнитина снижается при гипотрофии, поражении печени и почек, нарушении физического развития. Источником лизина и метионина являются пищевые продукты, а также собственные белки мышечной ткани. В синтезе L-карнитина принимают участие витамины C, B₃, B₆, фолиевая кислота, железо, некоторые ферменты [18], а также незаменимые аминокислоты лизин и метионин. Поэтому наличие корреляции между содержанием карнитина и определенных аминокислот может играть важную роль при изучении работоспособности и восстановительных процессов у спортсменов.

Так, аргинин — условно заменимая аминокислота, которая принимает участие в синтезе креатина и является одним из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена. Имеются данные, что во время интенсивных физических нагрузок, стрессов, травм аргинин перестает синтезироваться и возникает необходимость его поступления извне. В то же время отмечается, что у детей и подростков уровень синтеза аргинина часто недостаточен. Считается, что L-изомер цитруллина способствует выработке организмом аргинина. В спортивном питании L-цитруллин используется для выведения молочной кислоты и аммиака, а также для восстановления запасов АТФ и креатинфосфата после тренировок.

Аминокислота глицин также участвует в синтезе креатина, который в свою очередь подвергается фосфорилированию с участием АТФ до образования креатинфосфата. Незаменимые аминокислоты с разветвленной

углеродной цепью — лейцин, изолейцин, валин, в отличие от других, метаболизируются не в печени, а в мышцах, поэтому считаются основным энергетическим субстратом для мышц. Кроме того, они препятствуют снижению уровня серотонина и служат одним из главных источников для синтеза тканей тела [19]. Таким образом, изучение содержания аминокислот и карнитина в крови позволит прогнозировать состояние работоспособности у юных спортсменов.

В стрессовой для клетки ситуации может возникнуть дефицит карнитина, так как при физических и психоэмоциональных нагрузках его содержание может снижаться в 4–20 раз. Данный факт в первую очередь отражается на внутриклеточном его содержании (концентрация карнитина в плазме становится менее 20 мкмоль/л, а в тканях менее 20% от нормы). В зависимости от причины дефицита карнитина выделяют первичный дефицит, обусловленный дефектом транспорта карнитина в клетки и ткани, который возникает при генетически детерминированном дефекте метаболизма карнитина и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген транспортера карнитина *SLC22A5* экспрессируется в сердце, почках и скелетных мышцах. Вторичная недостаточность карнитина характерна для группы наследственных заболеваний обмена веществ, в том числе для болезней транспорта и окисления жирных кислот, органических ацидезий — наблюдается преобладание потерь карнитина над его поступлением. При этих состояниях происходит активное выведение конъюгатов карнитина с токсичными органическими кислотами через мочу, что обуславливает низкий уровень карнитина в крови и тканях [11, 12]. Симптомы недостаточности карнитина разнообразны и неспецифичны. При этом нарушается работа трех основных систем организма: сердечной мышцы; ЦНС и скелетных мышц [5, 8, 20, 21].

В условиях гипоксии изменяется метаболизм жирных кислот, в том числе митохондриальное бета-окисление, что сопряжено со снижением уровня карнитина. В результате происходит внутриклеточное накопление жирных кислот, ацилкарнитинов, ацил-КоА. Повышенная концентрация последнего подавляет транспорт адениннуклеотидов в митохондриях, уменьшает активность ацил-КоА-синтетазы [22, 23]. Дефицит ферментов, осуществляющих транспорт карнитина и его соединений через митохондриальные мембраны, ведет к нарушению трансмембранного переноса длинноцепочечных жирных кислот в комплексе с карнитином и возникает дефицит ацетил-КоА, что уменьшает активность цикла Кребса [22].

Возможности коррекции энергодефицитных состояний

При уменьшении активности цикла Кребса и возникновении энергодефицитного состояния становится необходимым прием препаратов L-карнитина

для восстановления его уровня при интенсивных нагрузках [24]. При применении препаратов L-карнитина у юных спортсменов увеличивается длительность и интенсивность тренировок, повышается физическая выносливость, занятия становятся более эффективными [2]. Сочетанное применение L-карнитина с препаратами коэнзима Q_{10} приводит к активации митохондриального фермента сукцинат-дегидрогеназы, т.е. аэробного компонента энергообмена [9, 25]. В результате комплексного воздействия энерготропных препаратов снижается потребность в дополнительном компоненте образования энергии — анаэробном [26]. При длительной нагрузке в аэробных условиях высвобождаются свободные радикалы, которые негативно влияют на митохондрии, угнетая их деятельность, что сказывается на энергообеспечении всего организма [11]. Представления о роли нарушений клеточной энергетики в течении самых разнообразных процессов и возможности применения средств коррекции расширяются благодаря развитию метаболического направления в медицине [11, 12, 27].

Так как при физической нагрузке необходимо более интенсивное обеспечение мышечной деятельности энергией, это ведет к истощению ресурсов организма, переутомлению и развитию энергодефицитного состояния. Проявляться переутомление может общим упадком сил, дисфункциями отдельных органов или систем, нервно-психическим стрессом. Симптомы перенапряжения разнообразны и включают в себя висцеральные проявления: дисфункция сердечно-сосудистой системы в виде нарушения реполяризации миокарда; снижение реактивности иммунной системы в виде частых респираторных вирусных инфекций и аллергических реакций; уменьшение массы тела и мышечной массы; учащение травм и повреждений [5, 6, 27]. Несмотря на то что в такой ситуации организм человека может нормально функционировать, а спортсмен может демонстрировать неплохие результаты, в дальнейшем это приводит к негативным последствиям на психофизиологическом или соматическом уровне, а также к ухудшению спортивных показателей [19]. Становится очевидным, что состояние энергодефицита требует коррекции.

При назначении фармакологических средств необходимо соблюдать рекомендации по их употреблению. Следует обращать внимание на потребности органов и систем в соответствии с этапами подготовки спортсмена, возможность скорейшего приобретения качеств, присущих выбранному виду спорта (скорость, сила, выносливость, координация), необходимость получения эффекта суперкомпенсации для достижения максимального соревновательного результата [19]. Назначаемые фармакологические препараты должны повышать физическую работоспособность, психическую устойчивость и способность к быстрому восстановлению ресурсов организма и не выходить за рамки запрещенного

списка, регламентированного Всемирным антидопинговым агентством [2, 11].

Энерготропная терапия — комплекс лечебно-профилактических мероприятий, призванных решить проблемы нарушения внутриклеточных процессов энергообмена. Применение средств энерготропной терапии при различных патологических состояниях (поражение сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем), инфекционных заболеваниях, в том числе у детей, изучено достаточно подробно. Существует множество примеров успешного, патогенетически обоснованного применения средств коррекции энергодефицитных состояний в клинической практике врача-педиатра. Многими авторами также предпринимаются попытки изучить возможность применения средств метаболической коррекции для повышения адаптационных процессов у юных спортсменов, так как на сегодняшний день приоритетны вопросы оздоровления, формирования здорового образа жизни, привлечения детей и подростков к активным, регулярным занятиям физической культурой и спортом [10]. В отдельную группу вынесены рекомендации по применению энерготропных препаратов для: 1) повышения адаптационного потенциала организма при повышенных нагрузках; 2) реабилитационных мероприятий при различных заболеваниях и повышения компенсаторно-адаптационных возможностей организма.

Энерготропными препаратами называются метаболически активные средства, мишенью которых

служат механизмы энергетического обмена. Они оказывают воздействие на внутриклеточные процессы анаэробного и аэробного окисления [10, 16]. На биохимическом уровне потребность в них возникает при несоответствии уровня потребления тканями кислорода объему его доставки. К таким веществам относятся L-карнитин, коэнзим Q_{10} , тиамин, янтарная кислота, никотинамид, рибофлавин, малат, витамины группы А, Е, В, цитруллин и др. [5]. В зависимости от этапов клеточного метаболизма, на которые должно воздействовать вещество, выделяют несколько групп препаратов: переносящие электроны, кофакторы энергообмена, уменьшающие степень лактацидоза, антиоксиданты. Однако данное разделение является условным, так как представленные средства могут выполнять различные функции в метаболизме клетки [18].

В практике наиболее целесообразным считается применение комплексов энерготропных препаратов, которые обладают способностью воздействовать на несколько звеньев клеточного энергообмена. Это объясняется тем, что не всегда удается выявить точечное повреждение митохондриального метаболизма. Наличие эффективного диагностического инструментария, разработка клинических, биохимических, морфологических и молекулярно-генетических критериев митохондриальной недостаточности позволяют оценивать полисистемность нарушения клеточного энергообмена и воздействовать на него [25, 26].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Распоряжение правительства Российской Федерации об утверждении Стратегии развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2020 года от 7.08.2009 года № N 1101-р. <https://www.minsport.gov.ru/activities/federal-programs/2/26363/> [Order of the government of the Russian Federation about the approval of Strategy of development of physical culture and sport in the Russian Federation for the period till 2020 of 7.08.2009 No. 1101-p. <https://www.minsport.gov.ru/activities/federal-programs/2/26363/> (in Russ)]
2. Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Золкина Н.В., Сухоруков В.С. Особенности карнитинового обмена у юных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60(2): 105–108. [Biktimirova A.A., Rylova N.V., Zolkina I.V., Kulagina T.E., Sukhorukov V.S. Carnitine metabolic features in young athletes. Ros Vestn Perinatol i Pediat (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(2): 105–107. (in Russ)]
3. Спортивная медицина. Национальное руководство. Под ред. С.П. Миронова, Б.А. Поляева, Г.А. Макаровой. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 1184. [Sports Medicine. National leadership. S.P. Mironov, B.A. Polyayeva, G.A. Makarova (eds). Moscow: GEOTAR-Medi, 2013; 1184. (in Russ)]
4. Голов В.А. Детско-юношеский спорт в системе развития физической культуры учащейся молодежи. Успехи современного естествознания 2008; 1: 65–68. [Golov V.A. Youth sport in the system of development of physical culture of students. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya 2008; 1: 65–68. (in Russ)]
5. Рычкова Т.И., Остроухова И.П., Яцков С.А., Акулова Л.К., Васильева Т.М. Коррекция функциональных изменений сердечно-сосудистой системы препаратом L-карнитина у детей и подростков с сочетанной патологией. Лечащий врач 2010; 8: 104–108. [Rychkova T.I., Ostroukhova I.P., Yatskov S.A., Akulova L.K., Vasilyeva T.M. Correction of functional changes in the cardiovascular system with L-carnitine in children and adolescents with combined pathology. Lechashhij vrach 2010; 8: 104–108. (in Russ)]
6. Творогова Т.М., Захарова И.Н., Коровина Н.А., Тарасова А.А., Хрунова К.М. Коррекция кардиальных изменений при вегетативной дистонии у детей и подростков: акцент на эффективность энерготропной терапии. Consilium Medicum. Педиатрия 2009; 3: 109–114. [Tvorogova T.M., Zakharova I.N., Korovin N.Ah. Tarasova A.A., Khrunova K.M. Correction of cardiac changes in vegetative dystonia in children and adolescents: emphasis on the effectiveness of energy-stimulating therapy. Consilium Medicum. Pediatriya 2009; 3: 109–114. (in Russ)]
7. Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Самойлов А.С. Применение кардиореспираторного нагрузочного тестирования в медицине. Практическая медицина 2014; 3(79): 50–53. [Biktimirova A.A., Rylova N.V., Samoilov A.S. Application of cardiorespiratory exercise testing in sports medicine. Prakticheskaya meditsina 2014; 3(79): 50–53. (in Russ)]
8. Житникова Л.М. Триметазидин в метаболической терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Русский медицинский журнал 2012; 12: 718–723. [Zhitnikova L.M.

- Trimetazidine in metabolic therapy of cardiovascular diseases. *Russkij meditsinskij zhurnal* 2012; 12: 718–723. (in Russ)]
9. *Ostman B., Sjödin A., Michaëlsson K., Byberg L.* Coenzyme Q10 supplementation and exercise-induced oxidative stress in humans. *Nutrition* 2012; 28 (4): 403–417. DOI: 10.1016/j.nut.2011.07.010.
10. *Демидов В.А., Хаснутдинов Н.Ш., Мавлиев Ф.А., Мальцев Д.Н.* Половые особенности краткосрочной адаптации сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку. *Вестник ЮУрГУ – Серия Образование, здравоохранение, физическая культура* 2008; 19: 135–137. [Demidov V.A., Hasnutdinov N.S., Mavliev F.A., Malcev D.N. Gender features of short-term adaptation of the cardiovascular system to dosed physical activity. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo Gosudarstvennogo Universiteta* 2008; 19: 135–137. (in Russ)]
11. *Сухоруков В.С.* Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова* 2008; 6: 83–90. [Sukhorukov V.S. The mitochondrial pathology and problems of pathophysiology of mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova)* 2008; 6: 83–90. (in Russ)]
12. *Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С.* Митохондриальная медицина – проблемы и задачи. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 57(4): 2: 5–14. [Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S. Mitochondrial medicine: Problems and tasks. *Ros Vestn Perinatol i Pediat (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2012; 57(4): 2: 5–14. (in Russ)]
13. *Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Макаров Л.М., Маркелова И.А., Киселева М.И., Балашов В.П.* Перспективы метаболической терапии в детской спортивной кардиологии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского* 2009; 88(5): 7–13. [Balykova L.A., Ivjanskij S.A., Makarov L.M., Markelova I.A., Kiseleva M.I., Balashov V.P. Prospects of metabolic therapy in children's sports cardiology. *Pediatr. Journal named after G.N.Speransky* 2009; 88(5): 7–13. (in Russ)]
14. *Eynon N., Moran M., Birk R., Lucia A.* The champions' mitochondria: is it genetically determined? A review on mitochondrial DNA and elite athletic performance. *Physiological Genomics* 2011; 43: 789–798. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00029.2011
15. *Fatouros I.G., Douroudos I., Panagoutsos S., Pasadakis P., Nikolaidis M.G., Chatzinikolaou A., Sovatzidis A. et al.* Effects of L-carnitine on oxidative stress responses in patients with renal disease. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(10): 1809–1811. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181dbacab
16. *Orer G., Guzel N.* The effects of acute L-carnitine supplementation on endurance performance of athletes. *J Strength Cond Res* 2014; 28(2): 514–519. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3182a76790
17. *Асташкин Е.И., Глезер М.Г.* Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012; 6(2): 58–65. [Astashkin E.I., Glezer M.G. The role of l-carnitine in the energetic metabolism of cardiomyocytes and treatment of cardio-vascular diseases. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2012; 6(2): 58–65. (in Russ)]
18. *Яковлева Л.В., Безчаснюк О.М., Улесов О.В., Хомякова Л.Г., Шаповал О.М., Зборовська Т.В.* L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение. *Укр журн клін та лаб мед* 2011; 6(2): 17–24. [Yakovleva L.V., Bezchasnyuk O.M., Ulesov A.V., Khomyakova L.G., Shapoval O.N., Zborovskaya T.V. L-carnitine: characteristic, preparations, medicinal using. *Ukr zhurn klin ta lab med* 2011; 6(2): 17–24. (in Russ)]
19. *Алямовская Г.А., Золкина И.В., Кешишян Е.С.* Вторичная карнитиновая недостаточность у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г. в патогенезе энергетического дефицита на первом–втором году жизни и возможности ее коррекции. *Рос вестн перинатол педиатр* 2012; 4(2): 126–131. [Alyamovskaya G.A., Zolkina I.V., Keshishian E.S. Secondary carnitine deficiency in low birth weight (less than 1500 g) premature infants in the pathogenesis of energy deficiency during their first-second years of life and possibilities of its correction. *Ros Vestn Perinatol i Pediat (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2012; 4(2): 126–131. (in Russ)]
20. *Леонтьева И.В., Алимина Е.Г., Золкина И.А.* Клиническое значение оценки показателей карнитинового обмена при кардиомиопатиях у детей. *Практика педиатра* 2012; 10: 47–52. [Leont'eva I.V., Alimina E.G., Zolkina I.A. Evaluation of carnitine metabolism clinical aspects in children with cardiomyopathy. *Praktika pediatra* 2012; 10: 47–52. (in Russ)]
21. *Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С.* Эффективность Карнитона и Кудесана у подростков. Клинико-функциональное и психологическое исследование. *Практика педиатра* 2009; 2: 23–27. [Kljuchnikov S.O., Il'jashenko D.A., Kljuchnikov M.S. Efficiency of Carniton and Qudesan to adolescents. Clinical- functional and psychological research. *Praktika pediatra* 2009; 2: 23–27. (in Russ)]
22. *Бокова Т.А.* L-карнитин в комплексной терапии метаболического синдрома у детей. *Вопросы практической педиатрии* 2010; 5(4): 96–98. [Bokova T.A. L-carnitine in a complex therapy of metabolic syndrome in children *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2010; 5(4): 96–98. (in Russ)]
23. *Камчатнов П.П.* Применение карнитина (Элькар) и его производного ацетилкарнитина (Карниетин) в клинической практике. *Метод.пособие. Рос. мед. ун-т. Москва* 2010; 20 [Kamchatnov P.R. Application of carnitine (Elkar) and its derivative acetyl-l-carnitine (Carnicetin) in clinical practice. *Manual. Moscow* 2010; 20 (in Russ)]
24. *Николаева Е.А., Золкина И.В., Харабадзе М.Н.* Коррекция недостаточности карнитина у детей с митохондриальными заболеваниями. *Практика педиатра* 2011; 5: 44–48. [Nikolaeva E.A., Zolkina I.V., Kharabadze N.M. Correction of carnitine deficiency in children with mitochondrial diseases. *Praktika pediatra* 2011; 5: 44–48. (in Russ)]
25. *Mizuno K., Tanaka M., Nozaki S., Mizuma H., Ataka S., Tahara T., Sugino T. et al.* Antifatigue effects of coenzyme Q₁₀ during physical fatigue. *Nutrition* 2008; 24(4): 293–299. DOI: 10.1016/j.nut.2007.12.007
26. *Kreider R., Wilborn C., Taylor L., Campbell B., Almada A., Collins R., Cooke M. et al.* ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. *J Intern Soc Sports Nutr* 2010; 7: 7–11. DOI: 10.1186/1550-2783-7-7
27. *Sharma S., Black S.* Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2009; 6: 1–4: e31–e39. DOI: 10.1016/j.ddmcc.2009.02.001

Поступила 23.07.18

Received on 2018.07.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Выдающийся деятель отечественной педиатрии Е.М. Лепский (К 140-летию со дня рождения)

С.В. Мальцев, Л.З. Сафина, З.Р. Хабибрахманова

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия

Ye.M. Lepsky – The outstanding Domestic Pediatrician (to the 140th anniversary)

S.V. Maltsev, L.Z. Safina, Z.R. Khabibrakhmanova

Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia

Представлена врачебная, научная, педагогическая деятельность выдающегося казанского ученого, заслуженного деятеля науки РСФСР Ефима Моисеевича Лепского. Подчеркнута роль Е.М. Лепского не только в становлении казанской педиатрической школы, но и в развитии отечественной педиатрии.

Ключевые слова: дети, педиатрия, рахит, Ефим Моисеевич Лепский.

Для цитирования: Мальцев С.В., Сафина Л.З., Хабибрахманова З.Р. Выдающийся деятель отечественной педиатрии Е.М. Лепский (К 140-летию со дня рождения). Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 237–240. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-237-240

The article describes medical, scientific, pedagogical activity of the outstanding Kazan scientist, Honored Scientist of the RSFSR, Yefim Moiseevich Lepsky. Ye.M. Lepsky made a great contribution both to the development of the Kazan pediatric school and to the development of Russian pediatrics in general.

Key words: children, pediatrics, rickets, Yefim Moiseevich Lepsky.

For citation: Maltsev S.V., Safina L.Z., Khabibrakhmanova Z.R. Ye.M. Lepsky – The outstanding Domestic Pediatrician (to the 140th anniversary). Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(5): 237–240 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-237-240



Рис. 1. Ефим Моисеевич Лепский
(12.04.1879–03.03.1955)
Fig. 1. Yefim Lepskiy
(12.04.1879–03.03.1955)

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Мальцев Станислав Викторович – д.м.н., засл. деятель науки Российской Федерации и Республики Татарстан, чл.-корр. Академии наук Республики Татарстан, Почетный профессор Научного центра здоровья детей МЗ РФ, проф. кафедры педиатрии и перинатологии Казанской государственной медицинской академии
Сафина Луиза Закариевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии
Хабибрахманова Зульфия Рашидовна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии
420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

12 апреля 2019 г. исполнится 140 лет со дня рождения Ефима Моисеевича Лепского (1879 – 1955), выдающегося казанского ученого, педиатра, заслуженного деятеля науки РСФСР, заведующего кафедрами педиатрии Казанского государственного медицинского института и ГИДУВ им. В.И. Ленина, профессора, доктора медицинских наук, одного из основоположников советской витаминологии.

Е.М. Лепский (рис. 1) родился в местечке Златополье на Украине в 1879 г. в семье часового мастера. Окончив с золотой медалью местную гимназию, он в 1899 г. поступил на медицинский факультет Киевского университета. Однако в 1902 г. ему как участнику студенческой забастовки и демонстрации против реакционных мероприятий царского правительства пришлось эмигрировать в Германию. В 1905 г. Е.М. Лепский окончил медицинский факультет Берлинского университета. В последний год пребывания в Берлине, работая в детской клинике проф. Отто Хойбнера, он написал диссертацию (дипломную работу) о лечении рахита.

В 1906 г. Е.М. Лепский сдал государственные экзамены при Казанском университете и был оставлен ординатором на кафедре детских болезней, которую возглавлял профессор П.М. Аргутинский. После окончания ординатуры Ефим Моисеевич был избран ассистентом кафедры детских болезней; однако попечитель учебного округа не утвердил это решение ученого совета. Продолжая работать в детской клинике нештатным врачом, Е.М. Лепский одновременно

работал на кафедре патологической анатомии, где под руководством профессора Ф.Я. Чистовича выполнял докторскую диссертацию на тему «О связи эозинофилии с анафилаксией и о роли эозинофилов». В 1915 г. на ученом совете Казанского университета он успешно защитил докторскую диссертацию, которая не утратила своего значения до настоящего времени и цитируется в современных работах.

Е.М. Лепский принадлежал к числу передовых представителей отечественной педиатрии (А.А. Кисель, В. И. Молчанов, Г.Н. Сперанский, Н.Ф. Альтгаузен и др.), которые не могли оставаться посторонними наблюдателями большой детской смертности в дореволюционные годы. Он был активным членом Казанского общества по борьбе с детской смертностью, возглавлявшегося приват-доцентом В.К. Меньшиковым. Ефим Моисеевич проводил бесплатные приемы в детской консультации, выступал с лекциями по вскармливанию и уходу за детьми раннего возраста, агитировал за организацию на общественных началах летних колоний для школьников, вел бесплатный прием детей в туберкулезном диспансере. В 1913 г. на заседании Педагогического общества при Казанском университете он доложил о своем опыте работы в летней колонии для «слабогрудных» детей в селе Тогашеве, которая была организована Лигой по борьбе с туберкулезом.

Лишь после Октября открылись реальные возможности в борьбе за здоровье детей, и Е.М. Лепский активно включился в работу по охране материнства и младенчества [1]. В феврале 1917 г. он взял на себя обязанности врача сиротского дома. В 1919 г. Казанский Губздрав поручил Ефиму Моисеевичу организовать детскую больницу и предоставил для нее просторное здание — бывший особняк купца Окопнишникова на ул. Комлева. Со свойственной ему энергией Ефим Моисеевич горячо взялся за выполнение этого поручения. Время было трудное: еще не закончилась гражданская война, шли бои на польском фронте; в стране царил разруха, испытывалась нужда буквально во всем; не хватало подготовленных медицинских кадров. Но вскоре пришла помощь: Наркомздрав РСФСР принял решение развернуть на базе этой больницы детскую клинику Клинического института, и из Москвы стали поступать денежные средства, оборудование, белье, инвентарь, лабораторное имущество. Упорным трудом Е.М. Лепского и его сотрудников в 1920 г. детская больница была открыта и следующие 30 лет он был ее бессменным директором. Больница вошла в состав Клинического института, в котором Ефим Моисеевич возглавлял кафедру детских болезней более 30 лет (1921–1953) [2].

Больница оборудовалась и оснащалась с учетом всех требований медицинской науки: палаты для детей грудного возраста имели боксы, в отдельном помещении был устроен изолятор. В соседнем здании

разместились амбулатория и консультация для матерей. При больнице была открыта молочная кухня, обслуживавшая нужды клиники, а также детей, посещавших консультацию. Вскоре были открыты хорошо оборудованные клиническая, биохимическая, бактериологическая лаборатории. К 1924 г. оснащение лабораторий было доведено до уровня, позволяющего вести в клинике не только преподавательскую, но и научно-исследовательскую работу. В 1924 г. Е.М. Лепскому присваивается звание профессора, а на следующий год он выезжает в командировку во Францию и Англию для ознакомления с учреждениями по охране здоровья детей и постановкой борьбы с детским туберкулезом.

Расширение сети учреждений охраны материнства и младенчества в СССР потребовало увеличения подготовки квалифицированных кадров детских врачей. Советское правительство в 1930 г. принимает решение об открытии в ряде медицинских институтов, в том числе и Казанском, факультетов охраны материнства и младенчества. Во исполнение директивы правительства и в целях ускорения подготовки педиатрических кадров в декабре 1932 г. на лечебном факультете Казанского медицинского института выделяется группа из 25 студентов в так называемое «отделение охраны материнства и младенчества», которое в 1933 г. переименовывается в педиатрический факультет. Первым деканом, а по существу основателем факультета стал Е.М. Лепский. Из-за отсутствия клинической базы по его предложению и с согласия руководства Казанского ГИДУВ для подготовки врачей-педиатров используется детская клиника Института усовершенствования врачей. Под руководством Е.М. Лепского создается специальная кафедра детских болезней педиатрического факультета. Возглавляя педиатрический факультет, Ефим Моисеевич уделял большое внимание учебно-методической работе. Неоднократно выступал на страницах медицинской печати с рядом предложений по улучшению подготовки детских врачей [3].

Научная деятельность детской клиники была тесно связана с ее лечебной и учебной работой, и большинство проводившихся в клинике исследований возникло из необходимости выяснить тот или иной вопрос, встававший при клинических занятиях, из потребности систематизировать проведенные в клинике наблюдения и т.д. Так, во время голода в Поволжье и, как следствие, возникновения массовых заболеваний детей скорбутом проф. Е.М. Лепский с сотрудниками изучал эту болезнь и влияние на нее витамина С. Распространившиеся примерно в это же время безбелковые отеки у детей послужили основанием для выяснения клиники и этиологии этой патологии, а ввиду увеличения после войны и голода числа туберкулезных заболеваний среди детей старших возрастов им было предпринято обследование детей раннего возраста на зараженность

туберкулезом. В стационаре у больных туберкулезом изучалась специфическая терапия туберкулеза по модифицированному в клинике методу Petruschky.

Значительное распространение рахита детей в Казани с преобладанием среди больных татарских детей заставило проф. Е.М. Лепского и его сотрудников ближе заняться этим вопросом. Большая часть научно-исследовательской деятельности профессора Е.М. Лепского была направлена на клиническое изучение и борьбу с такими заболеваниями, как расстройства питания, авитаминозы, рахит и др. (рис. 2).

Многочисленные заболевания малярией детей грудного возраста послужили материалом для выяснения эпидемиологии и клиники этого заболевания у грудных детей. Немало сил положено на выяснение восприимчивости детей к дифтерии при помощи реакции Schick'a, изучалась возможность активной иммунизации смесью токсина с антитоксином (обследовано несколько сотен детей). Наблюдавшиеся в клинике особенно поучительные случаи де-

монстрировались сотрудниками клиники в научных собраниях врачей института [4]. С 1926 г. были организованы специальные трех- и четырехмесячные курсы для усовершенствования и специализации врачей по педиатрии (рис. 3).

Научно-исследовательская деятельность проф. Е.М. Лепского была весьма плодотворной. Им написано 108 научных работ, в том числе 10 монографий, посвященных актуальным проблемам педиатрии. Он одним из первых педиатров в нашей стране обратил внимание на стертые формы витаминной недостаточности у детей, клиника которых была малоизвестна широкому кругу врачей. Результаты исследований публиковались в журналах, сборниках и были обобщены в монографиях, в частности в книге «Гиповитаминозы в детском возрасте» (1953). Е.М. Лепский был глубоко и разносторонне образованным ученым, обладал широкой эрудицией не только по медицине, но и по смежным наукам — биохимии, биологии, хорошо знал немецкий, английский, французский языки,



Рис. 2. Тяжелые формы рахита у детей, наблюдавшихся в детской клинике
Fig. 2. Severe forms of ricket in children, observed in Pediatric Clinic

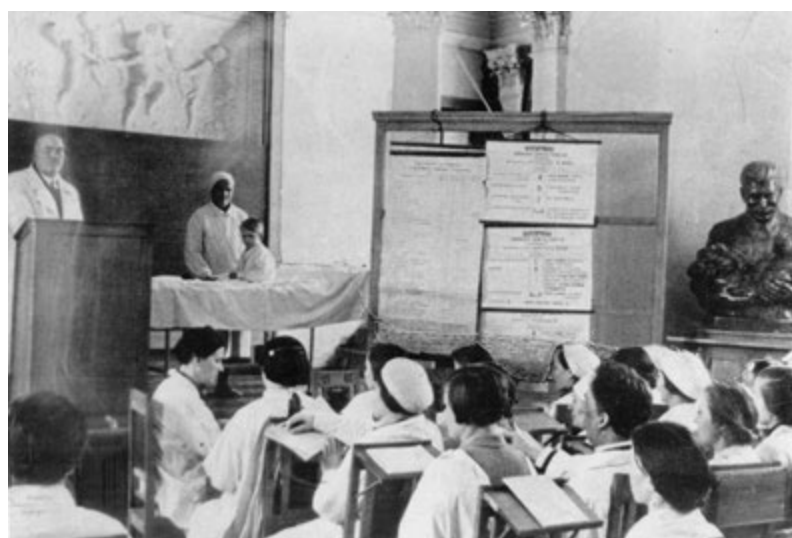


Рис. 3. Цикл повышения квалификации педиатров, ГИДУВ им. В.И. Ульянова-Ленина, март-июль 1950г
Fig. 3. Advanced training of pediatricians, GIDUV named V.I. Ulyanov-Lenin, March-July of 1950

был прекрасно осведомлен о состоянии мировой науки, имел обширную библиотеку.

Особое место среди исследований Е.М. Лепского по клинической витаминологии занимают работы, посвященные рахиту. Эти глубокие исследования сделали клинику Е.М. Лепского одним из ведущих научных центров по изучению данной проблемы в СССР. Как один из зачинателей советской витаминологии Е.М. Лепский в 1927 г. командирован Наркомздравом РСФСР в Гейдельберг (Германия) для работы в клинике профессора Э. Моро над проблемой экспериментального рахита и другими вопросами витаминологии. В 1941 г. была издана монография Ефима Моисеевича «Рахит и тетания рахитиков». В 1945 г. она вышла во втором, дополненном издании, и в том же году им предложена классификация спазмофилии. Е.М. Лепский принял деятельное участие в работе Всесоюзной проблемной комиссии по рахиту при Министерстве здравоохранения СССР. Как видный клиницист-витаминолог Ефим Моисеевич поддерживал постоянную связь с Витаминным научно-исследовательским институтом, с работниками пищевой витаминной промышленности. В 1941 г. он был назначен членом Всесоюзного витаминного комитета.

Под руководством Е.М. Лепского выполнены и защищены 19 диссертаций, в том числе 5 докторских и 14 кандидатских. Большую научно-педагогическую и лечебную работу он сочетал с активной общественной деятельностью: избирался депутатом Казанского городского совета депутатов трудящихся, в 1928 г. был избран заместителем председателя, а в 1945 г. —

председателем Казанского общества детских врачей. Ефим Моисеевич неоднократно выступал с программными докладами на Всероссийских съездах детских врачей, был редактором «Казанского медицинского журнала» (1939–1941), редактором Большой медицинской энциклопедии по разделу «Педиатрия».

Заслуги Е.М. Лепского в деле развития отечественной педиатрии высоко оценены. В 1935 г. он получил почетное звание заслуженного деятеля науки РСФСР. В 1967 г. Совет Министров РСФСР присвоил имя Е.М. Лепского детской клинике Казанского ГИДУВ [5].

Е.М. Лепский вошел в историю как один из крупнейших российских педиатров, сформировавших одну из ведущих научных педиатрических школ страны, внесших большой вклад в развитие отечественной педиатрической науки и практики. Как ученый, педагог, врач, общественный деятель Ефим Моисеевич Лепский является гордостью отечественной педиатрической науки. Судьба профессора Е.М. Лепского была драматична, но прекрасна, как у многих интеллигентов той поры. Вопреки всему в памяти потомков он останется выдающимся ученым, врачом, гражданином, оставившим после себя сотни учеников и последователей.

Традиции научной педиатрической школы Е.М. Лепского бережно сохраняются и продолжают. История кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ РМАНПО ПДО Минздрава России неразрывно связана с именем профессора Е.М. Лепского.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Макаров Ю.В., Макарова Г.А. Профессор Ефим Моисеевич Лепский: основатель педиатрического факультета. Казань 1973; 78. [Makarov Yu.V., Makarova G.A. Professor Yefim Lepsky: founder of the pediatric faculty. Kazan 1973; 78. (in Russ)]
2. Эпштейн Т.Д. VADEMECUM врача-слушателя по ГИДУВу имени В.И. Ленина в Казани. Под редакцией проф. Р.А. Лурия. Казань, 1929–1930; 23. [Epstein T.D. VADEMECUM doctor-listener of GIDUV in Kazan. R.A. Luriya (ed.). Kazan 1929–1930; 23. (in Russ)]
3. Альбицкий В.Ю., Гурьева М.Э., Амиров Н.Х., Галлямов А.Б., Поспелова Е.Ю., Абросимова М.Ю. и др. Казанский государственный медицинский университет (1804–2004): Заведующие кафедрами и профессора. Биографический словарь. Под ред. В.Ю. Альбицкого, Н.Х. Амирова. Казань: Магариф 2004; 472. [Al'bitskij V.Yu., Guryeva M.Eh., Amirov N.Kh., Gallyamov A.B., Pospelova E.Yu., Abrosimova M.Yu. Kazan State Medical University (1804–2004): heads of departments and professors. Biographical Dictionary. V.Yu. Al'bitskij, N.Kh. Amirova (eds). Kazan: Magarif 2004; 472. (in Russ)]
4. Государственный институт для усовершенствования врачей имени В.И. Ленина в г. Казани, 1920–1925. Под ред. проф. Р. Лурия, проф. Е.М. Лепского, проф. А.И. Тимофеева, проф. М.О. Фридланд. Казань 1925; 75–85. [State Institute for advanced training of physicians named after V.I. Lenin in Kazan, 1920–1925. R.A. Luriya, E.M. Lepskij, A.I. Timofeev, M.O. Fridland. Kazan, 1925; 75–85. (in Russ)]
5. Давыдова В.М. 85 лет кафедре педиатрии Казанской государственной медицинской академии и детской клиники им. проф. Е.М. Лепского. Казанский медицинский журнал 2007; 88(5): 526. [Davidova V.M. 85 years of Pediatrics Department of Kazan State Medical Academy and child clinics named after prof. E.M. Lepskiy. Kazanskij meditsinskij zhurnal 2007; 88(5): 526. (in Russ)]

Поступила 30.07.18

Received on 2018.07.30

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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