

2013

ТОМ IV

Выпуск 3

Рецензируемый
научно-практический журнал

Основан в 2010 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

Key title: *Pediatr (Sankt-Peterburg)*

Abbreviated key title: *Pediatr (St.-Peterbg.)*

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ООО «Издательство Н-Л»

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия

ПИ № ФС77-41678 от 13 августа 2010 г.

Проект-макет: Фролов В. Н.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

<http://www.pediatr.gpma.ru>

<http://www.nauka.gpma.ru>

<http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ООО «Издательство Н-Л»

Родин В. Г. (генеральный директор)

Багрова Т. И. (выпускающий редактор)

Донченко Е. А. (верстка)

Думова Е. Н. (корректор)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел/факс: (812) 784-97-51;

e-mail: nl@n-l.ru

Статьи просьба направлять по адресу:

srccenter@mail.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 223.

Подписано в печать 12.12.2013.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Е. А. Корниенко

Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты3

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. В. Андреев, Е. В. Паршин, Р. И. Череватенко, Б. К. Нурмагамбетова

Исходы критических состояний у новорожденных в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки15

М. Ю. Денисов, Е. С. Кочеткова, О. Н. Морозова, А. А. Алехно

Проявления рахита у младенцев с транзитной непереносимостью лактозы и меры по его профилактике24

М. Ю. Типикина, Е. А. Корниенко

Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника29

Т. А. Бокова

Метаболический синдром и морфофункциональное состояние поджелудочной железы у детей: клиничко-патогенетические взаимосвязи36

Н. В. Бучинская, О. В. Калашникова, М. Ф. Дубко, М. М. Костик, В. Г. Часнык

Мукополисахаридоз I типа в Санкт-Петербурге: генетические варианты и опыт фермент-заместительной терапии41

А. Т. Камилова, Д. Х. Дустмухамедова, З. А. Хушвактова, В. Н. Сыров

Характеристика нарушений энергетического обмена и возможности его коррекции при целиакии у детей47

Н. В. Вохмянина, И. П. Гаврилюк

Взаимосвязь иммуногенности разных сортов овсов у детей больных целиакией с расширением безглютеновой диеты52

Ф. Н. Рябчук, В. А. Александрова

Диагностика микст-форм персистирующих инфекций у детей с гастроудоденальной патологией56

Н. Д. Сорока

Некоторые аспекты мукоактивной терапии острых респираторных заболеваний у детей61

А. Г. Баиндурашвили, С. В. Сергеев, А. В. Москаленко, Н. А. Поздеева

Результаты раннего хирургического лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава у детей65

Л. С. Чутко, С. Ю. Сурушкина, И. С. Никишена, Е. А. Яковенко, Т. И. Анисимова, Ю. Л. Быкова

Расстройства невротического спектра у детей с ночным энурезом70

Л. А. Решетник, Е. О. Парфенова, Н. С. Кривицкая

Клиническая интерпретация ацетонемической рвоты у детей74

<i>Н.С. Тагиров, А.Г. Васильев, Н.К. Гаджиев, А.З. Лихтшангоф</i> Прогнозирование риска развития двустороннего нефролитиаза	77
<i>М.В. Туральчук, Г.А. Новик, А.Я. Гудкова</i> Алгоритмы дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии и ее синдромов.....	82
<i>Н.Е. Ревина, А.Г. Васильев</i> Оценка изменений variability сердечного ритма на разных стадиях синдрома эмоционального выгорания у врачей скорой помощи.....	86
<i>С.А. Евсеева, Г.Г. Дранаева, С.В. Конторусова, В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева, В.П. Шадрин, С.Л. Аврусин</i> Внедрение автоматизированных систем профилактических осмотров для диспансеризации детского населения в республике Саха (Якутия)	89
<i>Н.А. Белых, М.Е. Маменко</i> Оценка эффективности различных методов йодной профилактики у детей грудного возраста в регионе легкого йодного дефицита.....	94

◆ ОБЗОРЫ

<i>В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова</i> Лямблиоз у детей: современное состояние проблемы	101
--	-----

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>И.А. Горланов, Л.М. Леина, И.Р. Милявская, С.Ю. Куликова</i> О заболеваниях, ассоциированных с нарушением барьерной функции кожи.....	111
--	-----

<i>Е.В. Синельникова, В.Г. Часнык, Р.А. Насыров, М.Ф. Дубко, А.И. Имельбаев, А.В. Зинкина, Е.В. Сулика, И.И. Акиншин, Т.О. Горбунова</i> Ультразвуковая визуализация изменений мышечной ткани при оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазии: обзор и описание 2 случаев	115
--	-----

<i>М.К. Бехтерева, В.И. Пуринь, Т.Ф. Панова, Ю.П. Дутова, В.В. Иванова</i> Редкий исход иерсиниоза у подростка	122
---	-----

◆ ПСИХОЛОГИЯ И ПЕДАГОГИКА

<i>Н.В. Козина</i> Адаптационные и ценностно-мотивационные характеристики современных студентов	126
---	-----

◆ ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

<i>Г.Л. Микиртичан</i> Всероссийское попечительство об охране материнства и младенчества: преемственность идей. (К 100-летию со дня основания)	130
--	-----

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....	138
--------------------------	-----

Редакционная коллегия:

Главный редактор —
д. м. н., профессор **В. В. Леванович**
Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор **Р. А. Насыров**
Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор **Ю. С. Александрович**
Ведущий редактор —
д. м. н., профессор **А. Г. Васильев**
Технический редактор —
М. А. Пахомова

Академик РАН и РАМН
д. м. н., профессор **А. А. Баранов**
чл.-корр. РАМН,
д. м. н., профессор **Л. С. Намазова-Баранова**
д. м. н., профессор **Л. В. Эрман**
д. м. н., профессор **В. Г. Часнык**
д. м. н., профессор **Г. А. Новик**
д. м. н., профессор **Е. М. Булатова**
д. м. н., профессор **А. В. Губин** (г. Курган)
д. м. н., профессор **Л. А. Желенина**
д. м. н., профессор **Н. Д. Савенкова**
д. м. н., профессор **Д. С. Коростовцев**
д. м. н., профессор **Е. А. Корниенко**
д. м. н., профессор **Е. Н. Имянитов**
д. м. н., профессор **В. Н. Тимченко**
д. м. н., профессор **В. И. Орел**
д. м. н., профессор **И. Б. Осипов**
д. м. н., профессор **И. А. Комиссаров**
д. м. н., профессор **В. Г. Баиров**

Редакционный совет:

к. м. н., доцент **Н. С. Абдукаева**
д. п. н., профессор **В. А. Аверин**
д. м. н., профессор **В. В. Бржеский**
д. м. н., профессор **Э. И. Валькович**
д. м. н., профессор **С. Н. Гайдуков**
д. м. н., профессор **В. И. Гордеев**
д. м. н., профессор **И. А. Горланов**
к. м. н., доцент **С. В. Гречаный**
профессор **Алексей Гром** (A. Grom), США
д. м. н., профессор **В. И. Гузева**
д. м. н., профессор **Ю. А. Гуркин**
д. м. н., профессор **Л. А. Данилова**
профессор **Питер Зауер** (Piter J. J. Sauer),
Нидерланды
д. м. н., профессор **Н. Р. Карелина**
к. м. н., доцент **А. Г. Климов**
д. м. н., профессор **А. М. Королюк**
д. м. н., профессор **Ю. В. Лобзин**
д. м. н., профессор **М. Э. Лозовская**
д. м. н., профессор **С. А. Лытаев**
д. м. н., профессор **В. Г. Мазур**
д. м. н., профессор **Г. Л. Микиртичан**
д. м. н., профессор **И. Б. Михайлов**
д. м. н., профессор **Ю. В. Наточин**
профессор **Сергей Нехай** (S. Nekhai),
США
д. м. н., профессор **А. Б. Пальчик**
д. м. н., профессор **Е. В. Синельникова**
д. м. н., профессор **Г. А. Суслова**
д. м. н., профессор **Л. В. Тыртова**
д. м. н., профессор **Э. А. Цветков**
д. м. н., профессор **В. К. Юрьев**
профессор **Бистони Ф.**, (Италия)



© Е.А. Корниенко

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. Более 500 млн людей на Земле имеют избыточный вес, эта «эпидемия» охватывает все страны, включая Россию, и наблюдается как у взрослых, так и у детей. Обычно это объясняют изменением образа жизни и характера питания современного человека, но под влиянием питания меняется и состав кишечной микробиоты. Участие микрофлоры в энергетическом и жировом обмене доказано в эксперименте на гнотобионтах. Заселение гнотобионтов микрофлорой от ожиревших особей способствовало развитию ожирения, независимо от диеты. Ожирение характеризуется слабой степенью хронического воспаления в жировой ткани, источником его может быть кишечная микробиота. Липополисахариды (ЛПС) Грам (–) кишечных бактерий через активацию TLR-4 являются главными инициаторами этого воспаления. Кишечная микробиота тучных и стройных отличается. При ожирении повышено количество клостридий и Грам (–) протеобактерий, снижено количество бактEROИДОВ и бифидобактерий. Ряд работ продемонстрировал возможность влияния пробиотиков, особенно бифидобактерий младенческих штаммов, на некоторые проявления метаболического синдрома, в частности уровень глюкозы, инсулина, холестерина.

Ключевые слова: ожирение; кишечная микробиота; пробиотики.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЗАИМОСВЯЗИ ОЖИРЕНИЯ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Более 500 млн людей на Земле имеют избыточный вес (индекс массы тела — $ИМТ = 25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$) и 250 млн страдают ожирением ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$). Эта эпидемия охватывает как развитые, так и развивающиеся страны. Повсеместно отмечается рост распространенности ожирения и связанных с ним заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистую патологию, гипертоническую болезнь и неалкогольную жировую болезнь печени. Избыточный вес все чаще встречается и у детей, указывая на то, что эпидемия будет нарастать и дальше.

Ожирение развивается в результате нарушения энергетического баланса, то есть зависит от того, как организм регулирует поступление энергии, ее затраты и запасы. Поскольку голодание эволюционно представляет большую опасность для жизни, чем переедание, наши биологические системы направлены преимущественно против потери веса, а не против его увеличения (так называемый «генотип развития»). Но в результате экономического прогресса пища стала более доступной для человека, огромное разнообразие вкусной и высококалорийной пищи не требует больших физических затрат, проблема голодания сменилась проблемой потребления. За последние 30 лет диета существенно изменилась, став более калорийной, и увеличилась по количеству некоторых видов пищи. Так, ежедневный калораж взрослых американских мужчин и женщин увеличился соответственно на 6,9% и 21,7% [45]. Американцы сейчас едят меньше мяса и больше курицы, увеличилось потребление сладостей на основе кукурузы взамен свекловичного и тростникового сахара. Изменились методы технологической обработки и приготовления продуктов. Повышение поступления энергии на фоне снижения ее потребления — тенденция, свойственная современному обществу — традиционно объясняет нарастание ожирения.

Однако систематические изменения в составе пищевого рациона могут приводить к изменению кишечного микробиома. Так, сравнительное исследование кишечной микробиоты детей Буркина Фасо, ведущих первобытный образ жизни и питающихся богатой пищевыми волокнами пищей, и итальянских детей, получающих традиционную «западную» диету, показало, что ее состав существенно отличается в этих популяциях [12]. У детей Буркина Фасо доминирующим классом бактерий являются *Bacteroidetes*, а у итальянцев — *Firmicutes*. Диета через микрофлору может влиять на структуру человеческого генома. Иллюстрацией этого утверждения было обнаружение микробной β -порфириназы у японцев. *Zobellia galactanivorans* является свойственным морским обитателям членом семейства *Bacteroidetes* и может перерабатывать порфирин из багряных водорослей. Гомологичные *Z. galactanivorans* гены есть у представителя кишечной микрофлоры *Bacteroides plebeius*, который обнаружен только у японцев, но ни у одного из американцев.

УДК: 616.34-008.87:616-056.52

Вероятно, ген порфириназы из *Z. galactanivorans* или другой родственной бактерии был приобретен через горизонтальный путь передачи представителями резидентной микрофлоры японцев, которые употребляют морскую необработанную нестерильную пищу, а затем этот ген стал передаваться с микроорганизмами кишечника другим поколениям японцев, распространяясь в японской популяции вертикально [19].

До недавнего времени наши знания относительно состава кишечной микробиоты базировались на данных бактериологических исследований кала, возможности которых весьма ограничены. С развитием современных молекулярно-генетических методов знания существенно расширились. Секвенирование генов 16S рибосомальной РНК амплифицированных бактериальных нуклеиновых кислот, полученных из фекалий или биоптатов слизистой оболочки кишечника, позволило по-новому идентифицировать и классифицировать представителей кишечной микробиоты. Спектр обитателей оказался более разнообразным, чем предполагалось, были выявлены ранее неизвестные экосистемы. Установлено, что ЖКТ взрослого человека содержит примерно 10^{12} микроорганизмов в 1 мл содержимого, которые представлены приблизительно 1000 видов. В последних работах показано, что это число может быть гораздо больше — по крайней мере, 1800 родов и 15 000–36 000 видов бактерий [13]. Обитатели кишечника могут быть подразделены на 3 семейства: 1) эукариоты, содержащие ядерную мембрану, отделяющую геном от клеточного материала, 2) бактерии и 3) археа, которые относятся к прокариотам, лишенным ДНК-содержащего ядра. Доминирующим семейством являются бактерии (табл. 1).

Используя технику клонирования, Р. В. Eckburg с соавт. [15] установили, что доминирующими классами в кишечнике человека являются *Bacteroidetes*

и *Firmicutes*, они составляют более 90% всех бактерий, а среди археа доминирует *Methanobrevibacter smithii* — потребляющий водород метаноген.

Несмотря на ограниченные данные, касающиеся состава кишечной микрофлоры, доказано, что становление микробиоценоза происходит преимущественно в первый год жизни ребенка, при этом трансформация во взрослый биоценоз зависит от целого ряда генетических и внешних факторов, прежде всего — диеты и состояния ЖКТ. В дальнейшем кишечная микробиота взрослого человека отличается индивидуальностью и стабильностью [26]. Эта стабильность, вероятно, является следствием развития иммунологической толерантности к приобретенной в раннем возрасте микрофлоре, позволяющей распознавать ее в дальнейшем как свою, в отличие от микробов, проникающих в ЖКТ в более старшем возрасте, когда микробиоценоз в целом уже установился [38].

Нормальная кишечная микрофлора выполняет 3 основные важнейшие функции:

1. *Метаболическую*, переваривая различные пищевые ингредиенты и синтезируя новые, оказывая тем самым влияние на метаболизм макроорганизма в целом.
2. *Защитную*, способствуя укреплению кишечного барьера за счет укрепления межклеточных соединений, увеличения синтеза муцина и усиления процессов регенерации эпителия.
3. *Иммуногенную*, постоянно взаимодействуя с иммунной системой кишечника, регулируя иммунный ответ и способствуя формированию иммунологической толерантности.

Эти функции могут нарушаться в случае нарушения становления биоценоза и изменения его состава.

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

В 2010 г. был расшифрован каталог генов кишечной микробиоты 124 европейских жителей [31], он составил более 3,3 млн генов, то есть общий геном микробиоты кишечника превосходит геном человека примерно в 150 раз. Учитывая активное участие микробиоты в ассимиляции пищи, она может рассматриваться как метаболический «орган». Она активно участвует в расщеплении и продукции важных органических субстанций, которые затем могут влиять на обменные процессы организма-хозяина. Метаболические возможности микробиоты подстраиваются к особенностям макроорганизма, дополняя отсутствующие у человека функции. Прежде всего, кишечная микрофлора способна расщеплять растительные полисахариды, пищевые волокна, которые не перевариваются ферментными системами человека.

Таблица 1

Современные представления о составе кишечной микробиоты

Класс	Род
Bacteriae	
Firmicutes	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i>
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i>
Proteobacteria	<i>Desulfovibrio</i> <i>Escherichia</i> <i>Helicobacter</i>
Verrucomicrobia	
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>
Cyanobacteria	
Synergistes	
Archaea	
Euryarchaeota	<i>Methanobrevibacter</i>

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) являются самым ярким примером участия микробиоты в обмене и влияния на иммунитет. Пищевые волокна не перевариваются в кишечнике, поскольку мы генетически не обладаем необходимым набором ферментов: гликозид-гидролаз и полисахарид-лиаз, необходимых для расщепления различных гликозидных связей, присутствующих в гликанах. Эти отсутствующие ферменты восполняются микрофлорой. КЦЖК являются важным энергетическим ресурсом для организма хозяина, обеспечивая более 10 % его энергопотребности. В раннем возрасте, когда основными представителями кишечной микробиоты являются бифидобактерии, среди КЦЖК доминирует ацетат, впоследствии, с увеличением доли облигатных анаэробов, возрастает количество бутирата и пропионата. КЦЖК оказывают воздействие и на иммунитет. Бутират усиливает регенерацию и снижает пролиферацию кишечного эпителия, а также модифицирует продукцию цитокинов Th-клетками и укрепляет плотность межклеточных соединений, что, в свою очередь, препятствует проникновению микрофлоры и предотвращает аберрантный воспалительный ответ. Продукция ацетата оказывает противовоспалительный эффект, благодаря воздействию на рецептор GPR43 [23]. Недавние исследования показали роль ацетата в усилении барьерных функций эпителия. КЦЖК могут регулировать ацетилирование лизиновых остатков — ковалентную модификацию белков, вовлеченных в различные сигнальные и метаболические процессы. Обсуждается роль ковалентных и нековалентных связей продуктов микробного происхождения на продукцию белков организмом хозяина, что может оказывать длительный импринтинг-эффект. Показано эпигенетическое воздействие ацетата и бутирата.

В серии экспериментов F. Backhed с соавт. [2] на примере нормальных и генетически модифицированных мышей выявлены способы влияния микробиоты на энергетические процессы и жировой обмен организма хозяина. Сравнивались гнотобионты (ГБ), обычные мыши (О) и гнотобионты, которые в течение 14 дней были колонизированы микрофлорой от обычных мышей (К). Взрослые О-мыши имели значительно большую массу жировой ткани (на 42 %), по сравнению с ГБ (по данным двойной энергетической рентгенологической абсорбциометрии). Вес жировых подвесок сальника у О-мышей был на 47 % выше. При этом потребление стандартного корма О-мышью было на 29 % меньше, чем у ГБ. 14-дневная колонизация гнотобионтов (К), которые имели параметры, аналогичные ГБ, приводила к быстрому нарастанию жировой массы (на 57 %) и массы жировых подвесок (на 61 %). Параллельно отмечено снижение потребления корма (на 27 %).

Исследование активности цикла трикарбоновых кислот в ткани мышц и печени К-мышей показало значительное их повышение, что свидетельствует об активации обменных процессов после колонизации. Несмотря на это, запасы высокоэнергетических фосфатов в тканях не увеличивались. Повышение энергопотребности без нарастания энергозапасов указывает на особый, сжигающий характер метаболизма.

Исследование уровня лептина (гормона, продуцируемого жировой тканью и отражающего содержание жира в адипоцитах) показало, что он увеличивается после колонизации пропорционально нарастанию жировой массы. Этот гормон снижает потребность в пище и повышает энергозатраты. При этом в крови отмечается повышение уровня глюкозы и инсулина, а также нарастает инсулинорезистентность, определяемая по тестам толерантности к глюкозе и инсулину. Глюкоза и инсулин усиливают процессы липогенеза в печени. Уровень триглицеридов в печени у К-мышей увеличивался в 2,3 раза. ПЦР-анализ показал увеличение в печени двух ферментов, способствующих синтезу жирных кислот (ЖК) *de novo*: ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы (ACC1) и синтетазы ЖК (Fas). Два фактора транскрипции (SREBP-1 и ChREBP) регулируют липогенетический ответ гепатоцитов на инсулин и глюкозу и действуют синергически. ПЦР-анализ показал, что у К-мышей отмечается повышение ChREBP-ПНК и, несколько в меньшей степени — SREBP-1-ПНК. С помощью кишечного лаважа было получено прямое доказательство, что микробиота активирует также всасывание моносахаридов.

Таким образом, кишечная микрофлора обеспечивает расщепление растительных полисахаридов, всасывание сахаров в кишечнике и поступление их в печень, а также усиливает процессы липогенеза в печени за счет активации липогенных ферментов (рис. 1).



Рис. 1. Механизмы ожирения, обусловленные кишечной микробиотой

Липопротеин-липаза (ЛПЛ) является ключевым регулятором освобождения ЖК из богатых триглицеридами липопротеинов в мышцах, сердце и жировой ткани. Увеличение активности ЛПЛ усиливает захват ЖК клетками и накопление триглицеридов в адипоцитах. В белом жире активность ЛПЛ повышается после еды. У К-мышей активность ЛПЛ в эпидидимальной жировой ткани повысилась на 122 %, а в сердце — на 99 %. Ингибитором ЛПЛ в буром и белом жире является Fiaf (ангиопоетин-подобный белок, или индуцированный голодом адипоцитарный фактор). Колонизация ГБ-мышей способствует снижению активности Fiaf в кишечнике, но не в печени и белом жире, это снижение происходит в дифференцированных энтероцитах ворсинок и отражает процесс созревания эпителия тонкой кишки под воздействием микрофлоры. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота усиливает опосредованное ЛПЛ включение триглицеридов в адипоциты за счет подавления ее ингибитора Fiaf.

В другой работе F. Backhed с соавт. [3] на основании исследования мышей-гнотобионтов, получавших западную диету, богатую жирами и углеводами, были определены 2 механизма, которые усиливают метаболизм жирных кислот:

1. Повышение уровня Fiaf стимулирует продукцию коактиватора PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), который усиливает экспрессию генов, контролирующих окисление жирных кислот в митохондриях.
2. Повышение АМФ-активированной протеинкиназы (АМПК) — фермента, который функционирует как датчик расхода топлива, регулируя энергетический статус клетки. Он активируется при увеличении соотношения АМФ/АТФ в клетке, приводя к уменьшению потребления АТФ за счет подавления энергетического анаболического пути и увеличивает АТФ-генерирующий катаболический путь (окисление жирных кислот) [21]. Повышение активности АМПК (например, при голодании, а также у гнотобионтов) сопровождается усилением окисления ЖК в скелетных мышцах и печени и создает большую зависимость от поступления жиров. Заселение кишечника микрофлорой смещает энергообмен в сторону углеводов, как предпочтительных для бактерий источников энергии.

Эти данные подтверждают, что кишечная микробиота может воздействовать на обе стороны энергетического баланса организма: получение энергии из пищи, а также ее потребление и создание запасов энергии.

В экспериментальном исследовании P.J. Turnbaugh с соавт. [41] у генетически предрасположен-

ных к ожирению лептин-дефицитных мышей были обнаружены особенности генотипа микробиоты, в частности, выявлены гены, кодирующие ферменты, расщепляющие непереваримые полисахариды. Авторы также наблюдали увеличение продуктов этой ферментации (ацетата и бутирата) в кишечнике и уменьшение потерь калорий с калом у ожиревших мышей. Пересадка микрофлоры от этих ожиревших мышей к обычным гнотобионтам привела к большей экстракции калорий из пищи, чем у таких же животных, колонизированных микрофлорой от обычных, не ожиревших мышей. Через 2 недели у первых наблюдалась отчетливая тенденция к более быстрой динамике веса и накоплению жировой ткани (47 % против 27 %). При равном количестве корма различие в поступлении калорий составило 2 % калоража. Эти данные еще раз подтвердили участие кишечной микрофлоры в энергетическом обмене и значение микробной составляющей в общем патогенезе ожирения.

Индивидуальные различия энергообмена, наблюдаемые у людей, объясняют факт, что многие пациенты страдают ожирением, несмотря на относительно небольшое потребление пищи. Это, в частности, может быть следствием индивидуального состава кишечного микробиома, определенные характеристики которого могут предрасполагать к ожирению.

ИММУНОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ. ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Кишечная микробиота посредством различных механизмов, в частности, через систему распознающих эпителиальных рецепторов (Toll-like receptors, TLR) постоянно взаимодействует с иммунной системой кишечника. Известно 11 типов TLR, каждый из которых распознает определенный микробный паттерн. TLR4 распознают липополисахариды (ЛПС), наиболее свойственные аэробным Грам (–) бактериям, другие TLR активируются микробными липопротеинами, флагеллинами, РНК, ДНК. Метаболические и иммунные процессы также взаимосвязаны. Так, мыши с дефектом TLR4 устойчивы к развитию хронического воспаления и инсулинорезистентности, несмотря на употребление большого количества жиров, что подтверждает важную роль ЛПС и Грам (–) микрофлоры в генезе метаболического синдрома. Мыши с генетически детерминированным дефектом TLR5 (распознающим флагеллины), напротив, страдают гиперфагией и развивают метаболический синдром [5]. Это сочетается с изменением характера кишечной микрофлоры, а трансплантация этой флоры от TLR5-дефицитных мышей к обычным

гнотобионтам способствует развитию у них ожирения и инсулинорезистентности. Эти данные подтверждают возможность влияния иммунной системы на метаболизм через микробиоту.

Ожирение сопровождается повышением уровня маркеров воспаления в жировой ткани и повышением в крови уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-17, IFN- γ). В отличие от ожиревших особей, в жировой ткани тощих мышей обнаруживаются лишь популяции иммуносупрессивных Treg-клеток, которые препятствуют развитию воспаления [16]. Мыши, дефицитные по СС-хемокиновому рецептору 2 (Ccr2), с ожирением, индуцированным потреблением высококалорийной богатой жирами пищи, не развивают выраженной макрофагальной инфильтрации жировой ткани и при этом имеют лучшую толерантность к глюкозе, чем мыши с ожирением из группы контроля [18]. Блокада TNF- α или расходование Treg-клеток, используя анти-CD3 моноклональные антитела, предотвращает развитие ассоциированной с ожирением инсулинорезистентности у мышей с ожирением, индуцированным диетой.

Становится все более очевидным, что хроническое воспаление низкой степени активности является основной причиной развития инсулинорезистентности. P.D. Cani с соавт. [6] выдвинули гипотезу, согласно которой ЛПС Грам (–) кишечных бактерий действуют как триггеры этого воспаления, способствуя развитию на фоне богатой жирами «западной» диеты метаболического синдрома. В серии экспериментов на мышах, получавших богатую жирами пищу, авторы показали, что:

1. жирная пища усиливает эндотоксемию и определяет, какая микробная популяция будет доминировать в кишечнике, при этом отмечается повышение соотношения Грам (–) к Грам (+) микробам;
2. подкожное введение ЛПС в течение 4 недель повышает уровень инсулина и глюкозы в крови, аналогично таковому при употреблении жирной пищи, то есть также индуцирует развитие ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа;
3. уровень ЛПС в крови коррелирует с уровнем инфильтрации жировой ткани макрофагами и инсулинемии.

На фоне метаболической эндотоксемии повышается уровень провоспалительных цитокинов в крови через CD-14-зависимый механизм. CD-14 обеспечивает связывание ЛПС с поверхностью иммунных клеток и является триггером секреции провоспалительных цитокинов [43]. Устранение CD-14 снимает и проявления метаболического синдрома.

Гнотобионты имеют более низкий уровень провоспалительных цитокинов в крови и низкую инфильтрацию жировой ткани макрофагами, а также лучшую толерантность к глюкозе [33].

Предполагается существование 2 механизмов поступления ЛПС из кишечника в кровь: 1) интрацеллюлярно — в составе хиломикрон и 2) парацеллюлярно — через межклеточные промежутки. Оба этих механизма отнюдь не исключают друг друга и могут сосуществовать. Всасывание хиломикрон усиливается при стимуляции ЖК, уровень которых повышен при ожирении и употреблении избыточного количества жиров [17]. При ожирении в сыворотке крови повышен уровень свободных жирных кислот (СЖК), которые активируют провоспалительный ответ [34]. Однако до недавнего времени было неизвестно, как СЖК активируют внутриклеточный воспалительный сигнал в разных тканях. Н. Shi с соавт. [39] обнаружили, что СЖК активируют TLR4 в адипоцитах и макрофагах. То есть ожирение вызывает повышение СЖК, а они, в свою очередь, активируют TLR4 и индуцируют метаболическое воспаление.

Парацеллюлярный транспорт ЛПС усиливается при хроническом воспалении и нарушении защитного кишечного барьера. Снижение электрического сопротивления кишечного эпителия и уровня белков, обеспечивающих плотность межклеточных соединений (окклюдина и зонулина-1), наблюдается у мышей с генетически детерминированным ожирением [4], это коррелирует с уровнем эндотоксемии. Назначение антибиотиков и пребиотиков приводило к улучшению показателей проницаемости кишечного эпителия, снижению уровня ЛПС, провоспалительных цитокинов в крови и признаков стеатогепатита у экспериментальных животных [9].

Подобные данные получены и в клинических наблюдениях. Больные сахарным диабетом 2-го типа имели более высокий уровень ЛПС, чем здоровые. Лечение пациентов полимиксином В, антибиотиком, специфически подавляющим Грам (–) микроорганизмы, редуцировало экспрессию ЛПС и проявления стеатогепатита [13].

Используя костномозговые химеры, М. Saberi с соавт. [35] показали, что активация TLR4 необходима для привлечения макрофагов в жировую ткань и развития инсулинорезистентности. Воспаление способствует развитию инсулинорезистентности за счет фосфорилирования инсулинорецептора 1 при активации посредством TNF- α протеин-киназы JNK1 и, возможно, I κ B-киназы- β (IKK- β), протеин-киназы-С и mTOR. Прерывание в эксперименте сигнального пути с участием JNK1 и NF- κ B предотвращает развитие инсулинорезистентности [5]. Но это не исключает

ет возможности существования других сигнальных механизмов. Другие провоспалительные молекулы микробного происхождения, например, пептидогликаны, липопротеины или флагеллины, могут связываться с другими распознающими рецепторами. Так, недавно было продемонстрировано значение пептидогликанов кишечной микрофлоры и распознающих их NOD1 рецепторов в активации нейтрофилов, что не исключает их участия в развитии метаболического синдрома. Эти данные подтверждают, что кишечная микрофлора, в зависимости от состава, может либо способствовать, либо препятствовать воспалительному иммунному ответу, который, в свою очередь, инициирует метаболические дисфункции.

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Кишечная микробиота стройных и тучных отличается по составу, что было продемонстрировано как в экспериментах на животных, так и в клинических наблюдениях за людьми. Когортное исследование пар близнецов, проведенное в США, показало, что филогенетический состав микрофлоры кишечника и экспрессия микробных генов, вовлеченных в разные метаболические процессы, отличается у стройных и страдающих ожирением пар [29].

Микробиота слепой кишки мышей с ожирением, изученная с помощью ПЦР по последовательности генов 16S рРНК, отличалась от особей с нормальным весом, несмотря на одинаковое питание. У ожиревших мышей было на 50% снижено количество *Bacteroidetes* при соответственно более высоком количестве *Firmicutes*, при этом количество отдельных представителей данных классов внутри групп животных существенно не отличалось [25].

Серийный мониторинг состояния фекальной микробиоты у 12 пациентов с ожирением на фоне диетической программы, направленной на похудание, был проведен в течение года R. E. Ley с соавт. [26]. Диета предусматривала снижение либо жиров, либо углеводов. Как и в эксперименте на животных, в начале исследования кишечная микрофлора людей с ожирением, в сравнении с контрольной группой, отличалась снижением *Bacteroidetes* и повышением *Firmicutes*. После снижения веса наблюдалось повышение количества *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes*, причем степень этих изменений микробиоты коррелировала с процентом потери веса, но не с количеством потребляемых с пищей калорий. *Bacteroidetes* составляли 3% кишечной микрофлоры до начала терапии и примерно 15% — после успешного снижения веса. Не достаточно ясно, почему при ожирении наблюдается увеличение *Firmicutes*. Этот класс содержит более 250 родов и имеет разнообразные метаболические свойства. Например,

многие входящие в этот класс виды бацилл относятся к факультативным аэробам, а клостридии — к облигатным анаэробам. Такое разнообразие видов внутри класса *Firmicutes* может способствовать более эффективному и полному извлечению энергии из потребляемой человеком пищи.

Хотя *Bacteroidetes* и *Firmicutes* доминируют в кишечном микробиоценозе, там также обитают метаногенные *Archaea*. Обусловленный ими метаногенез повышает эффективность ферментации полисахаридов, утилизируя водород и другие продукты бактериального метаболизма. Образование метана сопряжено с большими электронными и энергетическими потоками, но эта энергия в дальнейшем не может быть утилизирована макроорганизмом. К примеру, для достижения лучших весовых прибавок при выращивании телят стараются подавить метаногенез. В отличие от животных, у которых преобладают утилизирующие ацетат метаногены, например, виды *Methanosarcina*, у человека чаще встречаются водород- и формат-окисляющие виды *Methanobrevibacter*, поэтому ацетат и бутират, продуцируемые бактериями в кишечнике, не потребляются этими метаногенами. Утилизируя водород и формат, *Methanobrevibacter* может содействовать микробному содружеству, продуцировать еще больше ацетата и бутирата, являющихся важным источником энергии и углерода для эпителия толстой кишки. В результате такого бактериально-археального синтропизма поступление энергии в организм человека может даже возрастать.

Для лучшего понимания взаимодействия разных микроорганизмов D. S. Samuel и J. I. Gordon [36] колонизировали мышей-гнотобионтов *Methanobrevibacter smithii*, *Bacteroides thetaiotaomicron* или обоими. *Bacteroides thetaiotaomicron* — представитель облигатной кишечной микрофлоры, метаболизирующий гликаны и позволяющий расщеплять непереваримые полисахариды, способствуя поступлению дополнительной энергии. *Methanobrevibacter smithii* — наиболее часто встречающийся у человека представитель класса *Archaea*, составляющий примерно 10% среди всех анаэробов кишечника. Исследование показало, что совместная колонизация гнотобионтов обоими микробами повышает эффективность экстрагирования энергии из употребляемых полисахаридов и отложение жира при этом выше, чем при колонизации каждым из данных микробов в отдельности. Более того, *M. smithii* влияет на метаболизм *B. thetaiotaomicron*, способствуя потреблению им главным образом содержащих фруктозу полисахаридов, с последующим расщеплением их на несколько субстанций, включая формат, который и является источником

энергии для *M. smithii*. Эти данные подтверждают энергетическое значение симбиоза отдельных представителей кишечного микробиома, а также потенциальную возможность коррекции энергетического баланса, когда один микроб потребляет энергетические субстанции, образующиеся в результате метаболизма другого.

Изучение некоторых свойств бактериоидов проливает свет на основы формирования нормальных симбиозов уже в детском возрасте, в частности с участием младенческих штаммов бифидобактерий. Бактериоиды составляют примерно 25% всей микробной популяции кишечных бактерий, одним из доминирующих видов среди них является *B. thetaiotaomicron*. Он участвует в развитии капиллярной сети подслизистого слоя, укрепляет защитный слизистый барьер, стимулирует выработку клетками Панета белка Ang4, который секретируется в просвет кишки и оказывает бактерицидное действие [44]. *B. thetaiotaomicron* обладает специальными системами SusC и D, он способен более активно, чем другие виды, расщеплять полисахариды. Он содержит больше гликозилгидролаз, чем другие прокариоты, при этом не содержит адгезины, флагеллины и другие белки, способные активировать воспаление. Определенные свойства *B. thetaiotaomicron* предполагают существование иерархической и содружественной нутриционной сети кишечной микробиоты. Например, *B. longum* не имеет гомологов SusC, но обладает 8 транспортерами для импорта олигосахаридов (больше, чем в любом другом геноме среди прокариот) и фосфотрансферазной системой — PTS [44]. Она обеспечивает фосфорилирование углеводов для транспорта с получением энергии для этого от фосфоэнолпирувата. Поэтому в кишечнике *B. thetaiotaomicron* может существовать как доминирующий штамм, поскольку способен расщеплять большинство гликозидных связей, подготавливая питательную смесь для других микробов, таких как *B. longum*, которая менее приспособлена к перевариванию полисахаридов, но хорошо усваивает более простые сахара. Это создает симбионтные отношения между этими микробами. *B. thetaiotaomicron* имеет 12 генетических кластеров, усиливающих транскрипцию генов, в основном, направленных на утилизацию полисахаридов и мукополисахаридов. *B. longum* обладает в основном негативной регуляцией: 62 из 83 ее регуляторов транскрипции репрессивны. Поэтому сосуществование *B. thetaiotaomicron* и *B. longum* создает сбалансированную энергетическую систему, которая не способствует излишнему поступлению энергии в организм хозяина, то есть не способствует развитию ожирения.

В отличие от бифидобактерий и бактериоидов, протеобактерии (Грам (–) аэробы), имеют другие метаболические свойства. По размеру генома они могут быть сходны с *B. thetaiotaomicron*, но не имеют SusC/D гомологов и большинство транспортных систем предназначены для транспорта аминокислот, а не сахаров. Поэтому они не могут состоять в симбиозе с бактериоидами и бифидобактериями.

Как уже указывалось выше, Грам (–) бактерии способствуют развитию эндотоксемии, стимулируют TLR4 посредством ЛПС, инициируя и поддерживая слабое хроническое воспаление, лежащее в основе метаболического синдрома. В отличие от них, бактериоиды и бифидобактерии способствуют укреплению кишечного барьера, снижению проницаемости. Ни бифидобактерии, ни бактериоиды не оказывают провоспалительного действия, не вызывают эндотоксемии.

Обогащенная жирами диета нарушает состав кишечной микробиоты, в частности уменьшает количество бифидобактерий, снижение жиров и увеличение углеводов способствует росту бифидофлоры. У мышей, которые получали богатую жирами диету вместе с ФОС, восстанавливалась популяция бифидобактерий и снижался уровень эндотоксинемии [7]. Это наблюдение указывает, что бифидобактерии, укрепляя кишечный барьер и снижая проницаемость, снижают эндотоксемию и уровень провоспалительных цитокинов.

Недавнее исследование А. Schwartz с соавт. [37] микробиоты 98 людей, по данным ПЦР в реальном времени, выявило скорее тенденцию к увеличению *Bacteroidetes* у людей с избыточным весом и снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* с 3,3 у стройных до 1,2 при ожирении. При этом отмечено снижение метанопродукторов (*Methanobrevibacter* с 8,0 до 6,2) и бифидобактерий (с 8,7 до 8,3). Эти данные указывают на значение не столько отдельных представителей кишечной микробиоты, сколько симбиозов. Конечным результатом измененных биоценозов при избыточном весе и ожирении становится увеличение извлечения энергии из пищи. Это было также продемонстрировано в данном исследовании. Авторы показали, что общий уровень КЦЖК возрастает с 84,6 ммоль/л в норме до 103,9 ммоль/л при ожирении. При этом меняется соотношение КЦЖК с относительным увеличением доли пропионата (на 41%) и значительно меньшим нарастанием ацетата (18%). Поскольку ацетат является основным продуктом метаболизма бифидобактерий, это может отражать качественное изменение микробного содружества с относительным снижением количества бифидобактерий.

Сходные результаты были получены в исследовании состава кишечной микробиоты у беременных женщин с ожирением и избыточными весовыми прибавками в течение беременности, проведенном М.С. Collado с соавт. [11]. ИМТ женщин коррелировал с повышенным количеством клостридий, бактероидов и стафилококков, их количество нарастало к третьему триместру беременности. Большее количество бактероидов отмечено у женщин с избыточными весовыми прибавками в течение беременности. При этом количество бифидобактерий у женщин с избыточным весом было ниже, чем у стройных. Поскольку первичная колонизация кишечника новорожденных происходит под влиянием кишечной, вагинальной, кожной флоры матери и грудного молока, которое содержит штаммы бактерий, транслицированные из кишечника матери, состав материнской кишечной микробиоты может оказывать влияние на формирование микробиоты ребенка.

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОЖИРЕНИЯ

Первичная колонизация ЖКТ новорожденного происходит при прохождении родовых путей матери. После рождения ребенок подвергается воздействию множества микробов окружающей среды, поэтому в первые дни в кишечнике новорожденных доминируют аэробные протеобактерии. Выше обсуждался провоспалительный потенциал этих микробов, колонизация ими сопровождается развитием слабого воспаления в кишечнике ребенка. Под влиянием грудного вскармливания и содержащихся в молоке микробов, прежде всего — бифидобактерий младенческих штаммов, уже к 5–10-му дню доминирующими представителями кишечной микробиоты новорожденного становятся бифидобактерии. Они составляют от 60 до 91 % микробиоты детей на грудном вскармливании и около 50 % — на искусственном [14]. Их уникальные свойства способствуют формированию иммунологической толерантности, снижению активности воспаления, укреплению кишечного защитного барьера. В отличие от детей на грудном вскармливании, кишечная микробиота детей на искусственном вскармливании более вариабельна, у них более длительно персистируют энтеробактерии и энтерококки. После введения прикорма состав микробиоты кишечника постепенно приобретает черты микробиоценоза взрослого типа. Возрастает количество облигатных анаэробов, в частности бактероидов.

Симбиотные взаимоотношения бифидобактерий и бактероидов, которые описаны выше, позволяют взаимовыгодно сосуществовать бактериям основ-

ных классов без образования избыточной энергии и в то же время сохраняя необходимый толерогенный потенциал, свойственный бифидобактериям. Это предотвращает развитие и поддержание хронического воспаления и эндотоксемии, играющих важную роль в развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Недостаток бифидобактерий, сложившийся на самых ранних этапах формирования кишечной микробиоты, может оказывать влияние на метаболические и иммунологические процессы, способствуя формированию ожирения.

Становление кишечной микробиоты новорожденных в западных странах характеризуется в настоящее время целым рядом особенностей [1]:

- медленным становлением бифидобактерий;
- длительным персистированием аэробов (протеобактерий);
- немногочисленной и нестабильной микробиотой.

Это нарушает процессы иммунологической адаптации, формирования толерантности, способствует повышенной проницаемости защитного кишечного барьера и поддержанию воспаления слабой степени. Многочисленные исследования подтвердили значение раннего этапа колонизации кишечника для формирования в дальнейшем аллергических и аутоиммунных заболеваний. С учетом роли кишечной микробиоты и в энергетическом обмене, ожирение также может быть включено в этот ряд «болезней цивилизации».

Данная гипотеза была подтверждена в проспективном исследовании М. Kalliomaki с соавт. [22], в котором с помощью современных молекулярно-генетических методов FISH и поточной цитометрии была показана связь снижения младенческих штаммов бифидобактерий у детей на первом году жизни и развития ожирения в дальнейшем. У 159 детей в возрасте 6 и 12 мес. была исследована микробиота, а в возрасте 7 лет из этой когорты выбраны 25 детей с ожирением. Данные исследования их кишечной микробиоты, проведенные в возрасте 6 и 12 мес., сопоставлены с аналогичными данными других детей когорты. Оказалось, что в возрасте 6 и 12 мес. у детей, развивших в дальнейшем ожирение, был существенно снижен уровень младенческих штаммов бифидобактерий: *B. longum* и *B. breve*.

В исследовании М.С. Collado с соавт. [10] показано влияние ИМТ матери перед беременностью и ее весовых прибавок во время беременности на становление микробиоты ребенка в течение первых 6 мес. жизни. Была выявлена прямая корреляция между ИМТ матери и количеством бактероидов, клостридий и стафилококков у ребенка. Ожирение матери и избыточные весовые прибавки

во время беременности сочетались с низким уровнем бифидобактерий у ребенка. При количественной оценке ПЦР была выявлена корреляция между ИМТ и микробным числом бифидобактерий: у детей от матерей с избыточным весом оно составило 9,51 (9,34–10,38), с нормальным — 10,3 (9,85–10,6). Количество *S. aureus* было большим при избыточном весе: 7,95 (7,24–8,08) против 6,52 (6,27–7,02). У детей, рожденных от женщин с ожирением, чаще выявлялась *Akkermansia muciniphila* (56,2% против 23%) и *C. difficile*, как в возрасте 1 мес. (31,2% против 3,8%), так и в 6 мес. (81,2% против 23,1%).

Большой вес ребенка в течение первых месяцев жизни был связан с более высокой концентрацией *Cl. coccoides*, при нормальном весе было выше количество бифидобактерий и их соотношение с клостридиями. Таким образом, более высокое количество бифидобактерий, особенно младенческих штаммов, наблюдается у детей от матерей с нормальным весом, нормальной весовой прибавкой в течение беременности и у детей с меньшими весовыми прибавками к 6 мес. жизни. Обратная тенденция прослеживается для клостридий: их количество повышено при избыточном весе, избыточных прибавках веса во время беременности и у детей с большими весовыми прибавками к 6 мес. жизни. Данное исследование показало высокое содержание *A. muciniphila* у детей от матерей с ожирением, этот микроб способен переваривать слизь и повышать проницаемость слизистого кишечного барьера. *C. difficile* превалировала у детей от матерей с ожирением, этот микроб способен вызывать воспалительную реакцию в кишечнике, обладает рядом токсинов и выявляется не только при аллергии и ожирении, но и при целом ряде кишечных заболеваний. Как для аллергиков, так и для детей с ожирением, характерно повышение *S. aureus*. Это еще раз подчеркивает возможную связь микробиоты, нарушения кишечного барьера, воспаления и ожирения.

Высокий уровень бифидобактерий младенческих штаммов уменьшает процессы воспаления в кишечнике. Важно учитывать и состав бифидобактерий: взрослые штаммы (*B. longum subsp. longum*, *B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum*) оказывают противовоспалительное действие, способствуют Th2 иммунному ответу, свойственному аллергии, в то время как младенческие (*B. longum subsp. infantis*, *B. animalis subsp. lactis*) могут сбалансировать иммунный статус, обладая иммунорегулирующим, толерогенным эффектом [22]. При ожирении наблюдается превалирование взрослых штаммов и снижение младенческих, а соотношение бифидобактерий к клостридиям снижается. Это снижение становится особенно очевидным к 6 мес. возрасту. Подобная тенденция относительного снижения бифидобактерий может

указывать на повышение риска развития ожирения в дальнейшем, а также риска аллергических заболеваний. Понимание этих механизмов в становлении кишечной микробиоты и важной роли бифидобактерий младенческих штаммов в формировании метаболических и иммунных функций открывает перспективы для возможной ранней профилактики ожирения и метаболического синдрома. Модификация кишечной микробиоты может стать новым терапевтическим подходом в лечении ожирения, не обладающим никакими побочными эффектами.

МОДИФИКАЦИЯ МИКРОБИОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение сопровождается не просто отложением жира, но и слабо выраженным хроническим воспалением и инсулинорезистентностью. Эта триада, возможно, может быть откорректирована через воздействие на кишечную микробиоту. Как известно, существуют два основных способа коррекции кишечной микробиоты: применение про- и пребиотиков.

В 2 недавних исследованиях изучалась эффективность *пребиотиков* — фруктоолигосахаридов (ФОС). Экспериментальные крысы питались обычной или богатой жирами пищей [8], добавление ФОС редуцировало потребление энергии и аппетит, уменьшало весовые прибавки и массу жировой ткани. При этом наблюдалось изменение уровня эндогенных кишечных пептидов, регулирующих аппетит и метаболизм. Эти данные несколько противоречат ранее обсуждаемым, согласно которым непереваримые полисахариды могут служить источником дополнительной энергии, извлекаемой в процессе их микробной ферментации. Возможно, эти противоречия объясняются тем, что пребиотики способствуют не просто общему микробному росту, а селективной модуляции кишечной микробиоты, увеличению определенных видов бактерий, в частности бифидобактерий. В исследовании P. D. Cani с соавт. [7] продемонстрировано снижение эндотоксемии у мышей, получавших ФОС, причем степень снижения имела обратную корреляцию с нарастающим уровнем бифидобактерий в кишечнике этих животных. Количество бифидобактерий коррелировало также с улучшением толерантности к глюкозе, индуцированной глюкозой секрецией инсулина и общим уровнем воспалительной активности. Применение пребиотиков у ApoE-/- мышей в течение 16 недель приводило к изменению состава кишечного микробиоценоза и уменьшению размеров атеросклеротических бляшек на 35% [32].

Пробиотики могут также быть перспективными в лечении больных, страдающих ожирением. Однако не все имеющиеся в настоящее время пробиоти-

ческие штаммы могут применяться с равной эффективностью. В исследовании Н.У. Lee с соавт. [24] не было получено убедительных доказательств эффективности *Lactobacillus rhamnosus* PL60, которая отличается способностью синтезировать конъюгированную линолевую кислоту. Экспериментальные животные несколько снизили темп весовых прибавок, но изменений энергетического баланса и уменьшения размеров адипоцитов в жировой ткани отмечено не было. L. Portugal с соавт. [30] не получили уменьшения размеров атеросклеротических бляшек после назначения экспериментальным ApoE^{-/-} мышам *Lactobacillus delbrueckii*. Однако систематическое употребление йогурта, содержащего *L. gasseri*, в течение 12 недель способствовало снижению веса у пациентов с ожирением [20]. Перинатальное назначение беременным и кормящим матерям *L. rhamnosus* GG препятствовало избыточным весовым прибавкам в первые 3 года жизни ребенка, но не имело значения в дальнейшем [27]. J. L. Sonnenburg с соавт. [40] колонизировали гнотобионтов *B. thetaiotaomicron* и *Bifidobacterium longum*. Когда *B. thetaiotaomicron* сочетался с *B. longum*, ряд полисахаридов, намеренных к деградации, утрачивался, что в конечном итоге снижало поступление энергии, причем это не зависело от генотипа хозяина. F. P. J. Martin с соавт. [28] провели исследование на гнотобионтах, колонизированных человеческой младенческой микрофлорой с дополнительным назначением пробиотиков, и показали, что пробиотики оказывают воздействие на организм хозяина, а изменения микробиома при этом сопровождаются метаболическими изменениями во многих тканях, влияя на энергетический, жировой и аминокислотный обмен.

Таким образом, применение про- и пребиотиков в профилактике и лечении ожирения продемонстрировало обнадеживающие результаты. Важность формирования симбиозов с участием бифидобактерий была подтверждена рядом исследований. При этом необходимо учитывать характер штамма бифидобактерий, поскольку только младенческим штаммам, в отличие от взрослых, свойственны толерогенные и противовоспалительные свойства. Учитывая это и понимая важность ранних этапов становления кишечной микробиоты, следует подчеркнуть важность простых мер ранней профилактики ожирения, как и других «болезней цивилизации». Это:

- естественные роды;
- раннее прикладывание к груди;
- исключительно грудное вскармливание в течение первых 4–6 мес. жизни;
- при отсутствия молока у матери — применение современных адаптированных смесей, содержащих младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Alderberth I. Factors influencing the establishment of the intestinal microbiota in infancy // Personalized Nutrition for the diverse needs of infants and children / Ed. Bier D.M., German J.B., Lonnerdal B. Nestle Nutr. Workshop. — 2008. — Vol. 62. — P. 13–33.
2. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // PNAS. — 2004. — Vol. 101, N 44, on line.
3. Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2007. — Vol. 104(30). — P. 979–984.
4. Brun P., Castagliolo I., Leo V.D. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2007. — Vol. 292. — G. 518–525.
5. Caesar R., Fak F., Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism // J. Intern. Med. — 2010. — Vol. 268. — P. 320–328.
6. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. — 2007. — Vol. 56(7). — P. 1761–1772.
7. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F. et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50. — P. 2374–2383.
8. Cani P.D., Neyrinck A.M., Malon N., Delzenne N.M. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide 1 // Obes. Res. — 2005. — Vol. 13(6). — P. 1000–1007.
9. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 1091–1103.
10. Collado M.C. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during pregnancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy // Am. J. Clin. Nutr. — 2010(92). — P. 1023–1030.
11. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 88. — P. 894–899.
12. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // PNAS, Early Edition. — 2010, on line.
13. Di Baise J.K., Zhang H., Crowell M.D. et al. Gut microbiota and its relationship with obesity // Mayo Clin. Proc. — 2008. — Vol. 83(4). — P. 460–469.

14. Donovan S.M. Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how and which? // J. Ped. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 52 (6). — P. 648–650.
15. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. — 2005. — Vol. 10, 308 (5728). — P. 1635–1638.
16. Feuerer M. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters // Nature Med. — 2009. — Vol. 15. — P. 930–939.
17. Ghoshal S., Witta J., Zhong J. et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides // J. Lipid Res. — 2009. — Vol. 50. — P. 90–97.
18. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity // Annu. Rev. Immunol. — 2011. — Vol. 29. — P. 415–445.
19. Hehemann J.H. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota // Nature. — 2010. — Vol. 464. — P. 908–912.
20. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K. et al. regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obesetendencies in randomized controlled trial // Eur. J. Clin. Nutr. — 2010. — Vol. 64. — P. 636–643.
21. Kahn B.B., Alquier T., Carling D. et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism // Cell Metab. — 2005. — Vol. 1. — P. 15–25.
22. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — P. 534–538.
23. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system // Nature. — 2011. — Vol. 474. — P. 327–336.
24. Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H. et al. Human originated bacteria *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1761 (7). — P. 736–744.
25. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P.J. et al. Obesity alters gut microbial ecology // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102 (31). — P. 11 070–11 075.
26. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity // Nature. — 2006. — Vol. 444 (7122). — P. 1022–1023.
27. Luoto R., Kalliomaki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years // Int. J. Obes. — 2010. — Vol. 16, on line.
28. Martin F.P.J., Wang Y., Srenger N. et al. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interaction in a humanized microbiome mouse model // Mol. Syst. Biol. — 2008. — Vol. 4. — P. 157.
29. Muegge B. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans // Science. — 2011. — Vol. 332. — P. 970–974.
30. Portugal L., Goncalves J., Fernandes L. et al. Effect of *Lactobacillus delbrueckii* on cholesterol metabolism in germ-free mice and on atherogenesis in apolipoprotein E knock-out mice // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2006. — Vol. 39. — P. 629–635.
31. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. — 2010. — Vol. 464/4. — P. 59–67.
32. Rault-Nania M., Gueux E., Demougeot C. et al. Inulin attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // British J. Nutr. — 2006. — Vol. 96. — P. 840–844.
33. Reigstad C.S., Lunden G.O., Felin J., Backhed F. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota // PloS ONE. — 2009. — Vol. 4, e5842.
34. Reinhardt C., Reigstad C.S., Backhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity // J. Ped. Gastroenterol. Nutrition. — 2009. — Vol. 48. — P. 249–256.
35. Saberi M., Woods N.B., de Luca C. et al. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice // Cell Metab. — 2009. — Vol. 10. — P. 419–429.
36. Samuel B.S., Gordon J.I. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol. 103 (26). — P. 10 011–10 016.
37. Schwiertz A., Taras D., Schafer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // Obesity. — 2010. — Vol. 18 (1). — P. 190–195.
38. Sharma R., Young C., Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota // J. Biomed. Biotech. — 2010. — Vol. 10., 1155/305879, on line.
39. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 3015–3025.
40. Sonnenburg J.L., Chen C.T., Gordon J.I. Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host // PloS Biol. — 2006. — Vol. 4 (12); e413.doi:10.1371, on line.
41. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // Nature. — 2006. — Vol. 444 (7122). — P. 1111–1119.
42. Wright J.D., Kennedy-Stephenson J., Wang C.Y. Trends in intake of energy and macronutrients — United States, 1971–2000 // Morb. Mortal. Wkly Rep. — 2004. — Vol. 53. — P. 80–82.

43. *Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. et al.* CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // *Science*. — 1990. — Vol. 249. — P. 1431–1433.
44. *Xu J., Gordon J.I.* Honor thy symbionts // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100(18). — P. 10452–10459.

CURRENT CONCEPTION OF THE LINK OF OBESITY AND INTESTINAL MICROBIOTA

Korniyenko Ye.A.

◆ **Resume.** More than 500 million people in the world are overweight, this “epidemic” covers all countries, including Russia, and there is both in adults and in children. This is usually attributed

to a change in lifestyle and diet of modern people, that also may influence at intestinal microbiota. Microbiota takes part in the energy and fat metabolism, which has been proven in germ-free animals. Transplantation of microflora from overweight animals to germ-free ones contributed to the development of obesity, regardless of diet. Obesity is accompanied by mild chronic inflammation, it can be a result of changing of intestinal microbiota. Lipopolysaccharides (LPS) of Gram (–) intestinal bacteria via activation of TLR-4 are the main cause of this inflammation. Intestinal microbiota of obese and slim is different. Obesity increases the number of Clostridia and Gram (–) Proteobacteria, reduced number of Bacteroides and Bifidobacteria. Recent works showed the positive influence of probiotics, particularly infant Bifidobacteria strains, on metabolic syndrome, in particular, the level of glucose, insulin, cholesterol.

◆ **Key words:** obesity; intestinal microbiota; probiotics.

◆ Информация об авторе

Корниенко Елена Александровна — д.м.н., зав. кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Korniyenko Yelena Aleksandrovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, the Head Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.



© Ю.С. Александрович¹,
К.В. Пшениснов¹,
В.В. Андреев¹, Е.В. Паршин^{1,2},
Р.И. Череватенко^{1,2},
Б.К. Нурмагамбетова¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

²ЛОГБУЗ «Детская Клиническая
Больница»

Резюме. Статья посвящена анализу влияния сроков межгоспитальной транспортировки новорожденных в критическом состоянии на ближайший исход заболевания. Изучены особенности мероприятий интенсивной терапии, проанализирована частота развития судорожного синдрома, бронхолегочной дисплазии и открытого артериального протока в зависимости от возраста новорожденного на момент поступления в ОРИТ новорожденных госпиталя III уровня. Выявлено, что транспортировка новорожденных в критическом состоянии в первые сутки жизни и спустя трое суток после рождения ребенка сопровождается высоким риском развития осложнений в неонатальном периоде. Продемонстрировано, что оптимальным сроком для межгоспитальной транспортировки новорожденного ребенка в ОРИТ стационара III уровня являются вторые сутки после рождения.

Ключевые слова: новорожденный; критическое состояние; межгоспитальная транспортировка; интенсивная терапия; исход.

УДК: 616-036.882-08:616-053.3

ИСХОДЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ МЕЖГОСПИТАЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ

ВВЕДЕНИЕ

Оказание помощи новорожденным детям в критическом состоянии на этапе межгоспитальной транспортировки является одной из наиболее острых проблем современной неонатологии и реанимации новорожденных [1, 3, 9].

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует единая модель оказания помощи детям, находящимся в критическом состоянии и нуждающимся в межгоспитальной транспортировке. В большинстве регионов страны помощь этой категории пациентов оказывают выездные реанимационно-консультативные бригады, функционирующие на базе территориального центра медицины катастроф или отделений реанимации и интенсивной терапии детских региональных клинических больниц. Кроме этого, несмотря на существующие рекомендации по интенсивной терапии новорожденных детей в критическом состоянии, до сих пор как в России, так и за рубежом, отсутствуют обоснованные критерии безопасной транспортировки, не разработаны стандарты интенсивной терапии новорожденных на этапе межгоспитальной транспортировки [4, 5, 8].

Одной из нерешенных проблем при оказании помощи новорожденным детям в критическом состоянии на этапе межгоспитальной транспортировки также является оптимизация сроков перевода пациентов в ОРИТ специализированных ЛПУ и оценка исходов критических состояний неонатального периода в зависимости от сроков перевода новорожденного в ОРИТ специализированного стационара. Все вышеизложенное явилось основанием для проведения настоящего исследования [8, 20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ влияния сроков межгоспитальной транспортировки на клинический статус новорожденных в критическом состоянии и ближайший исход заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе отделения экстренной и плановой консультативной медицинской помощи (реанимационно-консультативный центр — РКЦ) Ленинградской областной детской клинической больницы (ЛОГУЗ «ДКБ»). Проведен ретроспективный анализ особенностей течения заболевания 292 новорожденных детей в критическом состоянии, подвергшихся межгоспитальной транспортировке. Все дети родились в родильных домах и родильных отделениях центральных районных больниц Ленинградской области и были доставлены в отделение реанимации и интенсивной терапии ЛОГУЗ «ДКБ».

Таблица 1

Общая характеристика детей, включенных в исследование

Характеристика	Показатель
Количество пациентов	292
Масса тела при рождении, г	1865 (990–4850)
Длина тела при рождении, см	42 (31–56)
Срок гестации, недели	33 (27–42)
Оценка по шкале Апгар на первой минуте, баллы	5 (0–9)
Оценка по шкале Апгар на пятой минуте, баллы	7 (2–10)
Оценка по шкале SNAP-PE	24,61 (0–51)
Возраст ребенка на момент инициации транспортировки, часы	61,27 (1–574)
Длительность транспортировки, мин	110,9 (15–300)
Продолжительность ИВЛ, сутки	6,3 (1–41)
Продолжительность пребывания в ОРИТ стационара III уровня, сутки	12,7 (1–164)
Длительность пребывания в стационаре III уровня, сутки	41,7 (5–210)
Число пациентов с летальным исходом на этапе ОРИТ	5
Время наступления летального исхода, сутки	13,8 (6–23)

Средняя масса новорожденных составила 1865 (990–4850) г., срок гестации 33 (27–42) недели, а оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах — 5 и 7 баллов соответственно. Общая характеристика новорожденных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Распределение новорожденных в зависимости от основного заболевания, представлено в таблице 2.

Наиболее часто у детей, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке, отмечался респираторный дистресс-синдром — 59 (42,1 %) детей, асфиксия в родах — 42 (30 %) и внутриутробная инфекция — 12 (8,6 %) детей.

Из исследования были исключены три пациента с менингомиелоцеле, один ребенок с врожденным пороком сердца и четыре пациента с диагнозом гемолитическая болезнь новорожденных. Девять пациентов с ранним неонатальным сепсисом и двадцать девять детей с внутриутробной инфекцией были объединены в одну группу. Всего в базу данных, подвергшихся итоговой статистической обработке было включено 284 ребенка.

С целью оценки влияния сроков межгоспитальной транспортировки новорожденных на исход критического состояния все дети были разделены на четыре группы: I группа — перевод в ОРИТ

Таблица 2

Распределение новорожденных в зависимости от основного заболевания

Основное заболевание	Девочки		Мальчики		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Аспирационный синдром	8	5,7	6	3,9	14	4,8
Асфиксия	42	30,0	37	24,3	79	27,1
ВПС	0	0	1	0,7	1	0,3
ВУИ	12	8,6	17	11,2	29	9,9
ГБН	0	0	4	2,6	4	1,4
Менингомиелоцеле	0	0	3	2	3	1
Пневмония	8	5,7	15	9,9	23	7,9
РДС	59	42,1	59	38,8	118	40,4
Сепсис	4	2,9	5	3,3	9	3,1
ЧСРТ	7	5	5	3,3	12	4,1
Всего	140	100	152	100	292	100

Таблица 3

Общая характеристика новорожденных в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Характеристика	I группа	II группа	III группа	IV группа
Количество пациентов	113	56	25	68
Масса тела при рождении, г	2013,25 (1000–4260)	2117,5 (1200–4850)	1937,2 (1060–3600)	2195,34 (990–4260)
Длина тела при рождении, см	41,09 (36–56)	44,32 (36–56)	43,16 (36–53)	44,15 (31–56)
Срок гестации, недели	33,66 (27–42)	33,8 (28–42)	33,8 (27–42)	34,32 (28–41)
Длительность транспортировки, мин	119,02 (15–300)	112,83 (25–260)	95,4 (15–235)	98,21 (25–300)
Продолжительность ИВЛ, сутки	7,28 (1–41)	6,3 (1–41)	7,57 (1–41)	4,85 (1–30)
Продолжительность пребывания в ОРИТ, сутки	9,47 (2–47)	10,96 (1–46)	10,65 (3–37)	17,44 (1–158)
Длительность пребывания в стационаре III уровня, сутки	27,8 (3–55)	31,44 (13–85)	26,85 (7–60)	31,51 (4–92)
Число пациентов с летальным исходом	2	1	1	1

стационара III уровня был осуществлен в первые сутки жизни, II группа — перевод на вторые сутки жизни, III группа — перевод на третьи сутки жизни и IV группа — перевод в возрасте более трех суток жизни. Характеристика пациентов каждой группы представлена в таблице 3.

Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Кроме этого, были изучены особенности течения беременности и родов у матерей. Источниками получения катamnестической информации служила медицинская документация (истории болезни, выписки из родильных домов, индивидуальные карты беременных).

Оценку тяжести состояния новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке, проводили с использованием шкал SNAP-II, SNAPPE-II и NTISS в первые двенадцать часов после поступления ребенка в ОРИТ [10, 11, 18].

Поскольку анализ газов артериальной крови не всегда был доступен, особенно во время межгоспитальной транспортировки мы рассчитывали индекс Горовица (респираторный индекс) на основе данных транскутанной сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2) и фракции кислорода в дыхательной смеси (FiO_2) [15]. Эффективность и достоверность расчета индекса гипоксемии на основе транскутанной сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2) доказана многими исследователями [12, 13, 17].

Всем новорожденным во время транспортировки и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии проводили комплексную

этиопатогенетическую терапию, направленную на обеспечение адекватного газообмена, стабилизацию центральной и периферической гемодинамики и поддержание адекватной церебральной перфузии [2, 7].

С целью стабилизации центральной гемодинамики и поддержания адекватного церебрального перфузионного давления осуществляли волемическую и катехоламиновую поддержку (дофамин, добутрекс, адреналин).

Респираторную терапию осуществляли с использованием современных методов, применяемых в неонатологии. Во время транспортировки всем новорожденным проводили искусственную вентиляцию легких с управлением вдоха по давлению (Pressure Control Ventilation) с помощью аппарата «Stephan mobile».

Симптоматическая терапия включала обезболивание, назначение антибактериальных, гемостатических и иммуномодулирующих препаратов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных средств пакета STATISTICA v. 6.0. Учитывая, что большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, все результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Анализ достоверности различий между группами осуществляли с использованием методов непараметрической статистики (U-тест Манна–Уитни и критерий Вилкоксона) и метода ANOVA с поправкой Бонферрони. За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$.

Таблица 4

Характеристика параметров ИВЛ в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Параметры	Сроки транспортировки в ОРИТ			
	До 24 часов n=113	24–48 n=56	48–72 n=23	Позже 72 n=61
PIP, см H ₂ O во время транспортировки	21 (0–38)	20,6 (0–33)	20,9 (0–38)	22,1 (12–37)
FiO ₂ , %	0,5 (0,21–1)	0,5 (0,21–1,0)	0,5 (0,21–1,0)	0,55 (0,21–1,0)
f, число/минуту	35,2 (0–60)	33,8 (0–58)	29,6 (0–72)	33,8 (0–54)
PIР, см H ₂ O в первые сутки пребывания в ОРИТ	16,1 (0–34)	16,9 (0–33)	14,7 (0–25)	16,4 (0–36)
РЕЕР, см H ₂ O	2,5 (0–4)	2,6 (0–4)	2,5 (0–4)	2,6 (0–4)
Время вдоха, с	0,37 (0–0,54)	0,38 (0,28–0,5)	0,38 (0,35–0,44)	0,37 (0,2–0,5)
МАР, см H ₂ O	8,2 (0–24)	6,6 (0–18)	7,42 (0–17)	7,6 (0–20)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе параметров искусственной вентиляции значимых различий между группами в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки выявлено не было. Положительное давление на входе у пациентов всех групп составило 21,2 см H₂O, при этом максимальные показатели были характерны для новорожденных, которые были доставлены в ОРИТ стационара третьего уровня в возрасте более трех суток (табл. 4).

Аналогичные закономерности были характерны и для других показателей ИВЛ, однако максимальное среднее давление в дыхательных путях имело место у пациентов I группы (8,2 см H₂O), а минимальное — у новорожденных, которые были доставлены в ОРИТ стационара III уровня в возрасте 24–48 часов после рождения. Данный параметр был ниже показателей детей I группы на 20%, хотя выявленные различия и не явились статистически достоверными.

Интересно отметить, что в первые сутки пребывания в ОРИТ у всех новорожденных, участвующих в исследовании, было отмечено существенное снижение величины положительного давления на входе.

У пациентов I группы оно снизилось на 24%, II — на 18%, III — на 29,7% и IV группы — на 26%, что косвенно свидетельствует о наличии избыточной вентиляции на этапе транспортировки, особенно у пациентов третьей группы. Вероятнее всего, это было обусловлено отсутствием возможности анализа газового состава и кислотно-основного состояния крови в условиях родильного дома и во время длительной транспортировки.

При оценке индекса Горовица (табл. 5) на фоне проводимой респираторной поддержки при поступлении в ОРИТ было выявлено, что гипоксемия тяжелой степени (SpO₂/FiO₂ < 200) была характерна для 53 (47,7%) новорожденных I группы, 26 (46,4%) — II группы; 10 (43,5%) — III группы и 37 (56,1%) — IV группы, что свидетельствует о наличии декомпенсированной гипоксемической дыхательной недостаточности у новорожденных детей, которые были переведены в ОРИТ стационара III уровня в первые сутки и спустя трое суток после рождения. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что большинство детей, которые были доставлены в первые сутки после рождения имели прогрессирующую дыхательную недостаточность,

Таблица 5

Индекс Горовица при поступлении в ОРИТ в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

SpO ₂ /FiO ₂	Возраст на момент транспортировки							
	До 24 часов		24–48 часов		48–72 часа		Старше 72 часов	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 200	53	47,7	26	46,4	10	43,5	37	56,1
200–300	20	18	18	32,1	3	13	16	24,2
Более 300	38	34,2	12	21,4	10	43,5	13	19,7
Всего	111	100	56	100	23	100	66	100

Таблица 6

Характеристика катехоламиновой поддержки в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Характеристика	Возраст на момент транспортировки							
	До 24 часов		24–48 часов		48–72 часа		Старше 72 часов	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Не проводится	57	51,8	33	62,3	15	60	33	52,4
Инотропная поддержка	48	43,6	20	37,8	10	40	28	44,4
Вазопрессорная поддержка	3	4,5	0	0	0	0	2	3,2
Всего	110	100	53	100	25	100	63	100

которая не могла быть устранена в условиях стационаров I и II уровней, при этом межгоспитальная транспортировка была выполнена по экстренным показаниям. У детей, доставленных в ОРИТ III уровня, низкие значения индекса Горовица, вероятнее всего, были обусловлены не только прогрессированием дыхательной недостаточности, но и развитием синдрома полиорганной недостаточности на фоне гипоксии смешанного генеза, о чем свидетельствуют результаты анализа катехоламиновой поддержки (табл. 6).

В частности, было выявлено, что при переводе новорожденных детей в первые сутки после рождения инотропная поддержка потребовалась 48 (43,6%) новорожденным, у детей второй группы — 20 (37,8%) пациентам, в третьей группе — 10 (40%) детям и в четвертой группе — 28 (44,4%) пациентов, при этом статистически значимые различия между группами отсутствовали. Вазопрессорная поддержка была назначена 3 (4,4%) детям I группы и 2 (3,2%) новорожденным IV группы. У пациентов II и III групп инотропная поддержка использовалась приблизительно у 40% пациентов,

а вазопрессорная поддержка не применялась вообще, что свидетельствует о компенсированном состоянии новорожденных, доставленных в ОРИТ на вторые и третьи сутки после рождения.

При анализе темпа почасового диуреза (табл. 7), как показателя адекватности перфузии, в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки, было выявлено, что темп диуреза менее 0,1 мл/кг/час был характерен для 4 (3,5%) пациентов I группы и 6 (8,8%) новорожденных IV группы. У пациентов второй и третьей групп темп почасового диуреза менее 0,1 мл/кг/час был характерен только для одного пациента — 1,8 и 4% соответственно. Темп диуреза более 1 мл/кг/час был характерен для 43 (38%) пациентов I группы, 29 (51,7%) пациентов II группы, 11 (44%) пациентов III группы и всего лишь 27 (39,7%) пациентов IV группы.

При оценке степени тяжести новорожденных в критическом состоянии, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке, были получены результаты, представленные в таблице 8.

Значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 7

Темп часового диуреза в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Диурез мл/кг/час	Возраст на момент транспортировки							
	До 24 часов		24–48 часов		48–72 часа		Старше 72 часов	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Менее 0,1	4	3,5	1	1,8	1	4	6	8,8
0,1–0,9	66	58,4	26	46,4	13	52	35	51,4
Более 1	43	38	29	51,7	11	44	27	39,7
Всего	113	100	56	100	25	100	68	100

Таблица 8

Оценка тяжести состояния новорожденных детей в критическом состоянии в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Характеристика	I группа (n = 113)	II группа (n = 56)	III группа (n = 25)	IV группа (n = 67)
Оценка по шкале Апгар на первой минуте, баллы	5,3 (1–9)	4,9 (2–9)	4,9 (2–7)	5,3 (0–9)
Оценка по шкале Апгар на пятой минуте, баллы	6,9 (3–10)	6,3 (2–9)	6,6 (3–8)	6,8 (3–10)
Оценка по шкале SNAP-PE	25,93 (0–55)	23,74 (5–53)	25,77 (5–54)	24,45 (0–51)
Оценка по шкале NTISS	18,23 (0–25)	19,71 (0–28)	19,67 (13–25)	18,55 (9–31)

Таблица 9

Потребность в кислороде при переводе из ОРИТ в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Характеристика	Возраст на момент транспортировки							
	До 24 часов		24–48 часов		48–72 часа		Старше 72 часов	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нет	47	44,8	33	63,4	7	31,8	25	40,3
Есть	58	55,1	19	36,5	15	68	37	59,6
Всего	105	100	52	100	22	100	62	100

Таким образом, полученные результаты показали, что у новорожденных в критическом состоянии, доставленных в ОРИТ стационара III уровня спустя трое суток после рождения имело место более тяжелое течение патологического процесса с высокой вероятностью развития синдрома полиорганной недостаточности.

С целью анализа ближайшего исхода заболевания нами были проанализированы потребность новорожденных в кислороде при переводе из ОРИТ, частота развития судорожного синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, бронхо-легочной дисплазии и персистирующего артериального протока в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки (табл. 9–13).

Выявлено, что потребность в кислороде при переводе из ОРИТ в отделение патологии новорожденных была характерна для 58 (55,1%) пациентов I группы, 19 (36,5%) детей второй группы, 15 (68%) новорожденных третьей группы и 37 (59,6%) пациентов IV группы. Минимальное число пациентов, нуждавшихся в оксигенотерапии при переводе из ОРИТ, было характерно для детей II группы, а максимальное — IV группы.

Выявлено, что судорожный синдром имел место у 1 пациента I и IV группы (0,9 и 1,5% соответственно) и у семи пациентов второй груп-

пы (12,7%). У пациентов, доставленных в ОРИТ на третьи сутки жизни, судорожный синдром выявлен не был.

При анализе частоты развития внутрижелудочковых кровоизлияний в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки было выявлено, что максимальное число случаев ВЖК было характерно для пациентов III группы, которые были доставлены в ОРИТ стационара III уровня на третьи сутки после рождения, а минимальное — для новорожденных второй группы.

Интересно отметить, что, несмотря на крайне тяжелое состояние новорожденных IV группы, доставленных в ОРИТ спустя трое суток после рождения ВЖК у этих пациентов имело место лишь в 22,2% случаев, при этом статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Внутрижелудочковые кровоизлияния III степени имели место у 8 (7,3%) пациентов первой группы и 5 (7,9%) четвертой группы. У детей второй и третьей групп ВЖК III степени имело место только у одного пациента (1,9 и 4,34%) соответственно.

Бронхолегочная дисплазия диагностирована у 24 (21,9%) пациентов I группы, 11 (21,6%) пациентов второй группы, 7 (28%) пациентов третьей группы и 9 (14%) пациентов четвертой группы.

Таблица 10

Частота судорожного синдрома в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Судороги	Возраст на момент транспортировки							
	До 24 часов		24–48 часов		48–72 часа		Старше 72 часов	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нет	109	99,1	48	87,3	23	100	65	98,5
Да	1	0,9	7	12,7	0	0	1	1,5
Всего	110	100	55	100	23	100	66	100

Таблица 11

Частота внутрижелудочковых кровоизлияний в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Характеристика	Возраст на момент транспортировки							
	До 24 часов		24–48 часов		48–72 часа		Старше 72 часов	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нет	82	75,2	41	78,8	17	73,9	49	77,7
Есть	27	24,7	11	21,13	6	26,0	14	22,2
I–II степень	19	17,4	10	19,23	5	21,7	9	14,3
III степень	8	7,3	1	1,9	1	4,34	5	7,9
Всего	109	100	52	100	23	100	63	100

Таблица 12

Частота бронхолегочной дисплазии в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Характеристика	Возраст на момент транспортировки							
	До 24 часов		24–48 часов		48–72 часа		Старше 72 часов	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нет	86	78,1	40	78,4	18	72	55	86
Да	24	21,9	11	21,6	7	28	9	14
Всего	110	100	51	100	25	100	64	100

Таблица 13

Частота персистирования артериального протока в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки

Характеристика	Возраст на момент транспортировки							
	До 24 часов		24–48 часов		48–72 часа		Старше 72 часов	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нет	104	94,5	51	100	25	100	64	100
Да	6	5,5	0	0	0	0	0	0
Всего	110	100	51	100	25	100	64	100

Минимальное число развития БЛД у пациентов четвертой группы, вероятнее всего, связано с тем, что большинство этих детей были доношенными со сроком гестации более 37 недель.

Персистирование артериального протока было характерно только для новорожденных I группы, которые были доставлены в ОРИТ в первые сутки жизни и имело место лишь у 6 (5,5%) новорожденных.

На основании полученных результатов можно утверждать, что сроки межгоспитальной транспортировки не оказывают существенного влияния на ближайший исход заболевания, хотя перевод ребенка в стационар III уровня в первые сутки характеризуется более частым развитием внутрижелудочковых кровоизлияний, бронхолегочной дисплазии и персистирующего артериального протока. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости тщательной и адекватной оценки тяжести состояния ребенка и использовании рационального подхода при принятии тактического решения о необходимости межгоспитальной транспортировки в первые сутки с учетом ее риска и целесообразности, что полностью подтверждается концепцией «двойного удара» [6].

Обсуждая полученные результаты, хотелось бы отметить и то, что, несмотря на отсутствие выраженного негативного влияния на исход критического состояния в неонатальном периоде, межгоспитальная транспортировка новорожденных является вынужденной мерой, поэтому количество таких пациентов должно быть сведено к минимуму. Оптимальным вариантом транспортировки новорожденного с высоким риском развития критического состояния в неонатальном периоде является транспортировка *in utero*, о чем свидетель-

ствуют результаты многочисленных исследований [14, 16, 19]. В частности, в недавнем исследовании, выполненном Aspazija Sofijanov et al. (2009) было показано, что исходы заболевания у новорожденных, родившихся в условиях перинатального центра значительно лучше по сравнению с детьми, подвергшимися транспортировке, так как в первом случае удается избежать ряда осложнений, возникающих во время транспортировки, основным из которых является гипотермия, что особенно актуально для новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела.

ВЫВОДЫ

1. Транспортировка новорожденных в первые часы и сутки жизни сопровождается более высокой частотой развития внутрижелудочковых кровоизлияний и других осложнений критических состояний неонатального периода, что свидетельствует о ее высоком риске, поэтому перевод новорожденного в критическом состоянии в ОРИТ стационара в первые сутки жизни может быть осуществлен только по жизненным показаниям.
2. Оптимальным сроком для перевода новорожденного в критическом состоянии в ОРИТ стационара III уровня являются вторые сутки после рождения.
3. Состояние новорожденных детей, доставленных в ОРИТ стационаров III уровня спустя третьи сутки после рождения, было более тяжелым, что подтверждается показателями индекса Горовица, функционального состояния почек, а также характеристиками респираторной и катехоламиновой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Гвак Г.В., Кузнецова И.В. и др. Проблемные вопросы оказания реаниматологической помощи новорожденным // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2009. — Т. 6? № 2. — С. 23–28.
2. Александрович Ю.С., Пшениснгов К.В., Паршин Е.В. и др. Межгоспитальная транспортировка новорожденных с полиорганной недостаточностью // Скорая медицинская помощь. — 2009. — № 1. — С. 9–13.
3. Александрович Ю.С., Пшениснгов К.В., Паршин Е.В. и др. Роль реанимационно-консультативных центров в снижении младенческой смертности // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — № 1. — С. 48–51.
4. Александрович Ю.С., Пшениснгов К.В., Череватенко Р.И. и др. Особенности оказания реанимационной помощи детям на этапе межгоспитальной транспортировки // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2011. — № 3. — С. 9–16.
5. Андреев В.В., Александрович Ю.С., Паршин Е.В. и др. Принципы оказания помощи новорожденным в критическом состоянии на этапе межгоспитальной транспортировки // Скорая медицинская помощь. — 2011. — № 2. — С. 31–36.
6. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. — М.: МЕДпрессинформ, 2006. — С. 371–403.
7. Пшениснгов К.В. Диагностика и интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке: Автореф. дис... к.м.н. — СПб, 2009. — 24 с.
8. Ajizian S.J., Nakagawa T.A. Interfacility transport of the critically ill pediatric patient // Chest. — 2007. — Vol. 132. — P. 1361–1367.
9. Annibale D.J., Bissinger R.L. The golden hour // Advances in Neonatal Care. — 2010. — Vol. 10(5) — P. 221–223.
10. Dammann O., Shah B., Naples M. et al. SNAP-II and SNAPPE-II as predictors of death among infants born before the 28th week of gestation. Inter-institutional variations // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124, N 5. — e1001–e1006.
11. Gray J.E., Richardson D.K., McCormick M.C. et al. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A therapy-based severity-of-illness index // Pediatrics. — 1992. — Vol. 90. — P. 561–567.
12. Leteurtre S., Dupre M., Dorkenoo A. et al. Assessment of the pediatric index of mortality 2 with the PaO₂/FIO₂ ratio derived from the SpO₂/FIO₂ ratio: A prospective pilot study in a French pediatric intensive care unit // Pediatr Crit Care Med. — 2011. — Vol. 12. — N 4. — e 184–186.
13. Marraro G.A. SpO₂/FiO₂ vs PaO₂/FiO₂: are we ready to establish less invasive indicators for early diagnosis of acute respiratory distress syndrome? // Pediatr Crit Care Med. — 2010. — Vol. 11. — N 1. — P. 143–144.
14. Modanlou H.D., Dorchester W., Freeman R.K. et al. Perinatal transport to a regional perinatal center in a metropolitan area: maternal versus neonatal transport // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1980. — Vol. 138, N 8. — P. 1157–1164.
15. Pandharipande P.P., Shintani A.K., Hagerman H.E. et al // Derivation and validation of SpO₂/FiO₂ ratio to impute for PaO₂/FiO₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score // Crit. Care. Med. — 2009. — Vol. 37. — N 4. — P. 1317–1321.
16. Respondek-Liberska M., Sysa A., Gadzinowski J. The cost of newborns transportation to the referral centers in comparison to the cost of the transport in-utero. // Ginekol Pol. — 2004. — Vol. 75, N 4. — P. 326–331.
17. Rice T.W., Wheeler A.P., Bernard G.R. et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS // Chest. — 2007. — Vol. 132, N 2. — P. 410–417.
18. Richardson D.K., Corcoran J.D., Escobar G.J. et al. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 138. — P. 92–100.
19. Sofijanov A., Sajkovski A., Fidanovski D. et al. Audit of premature Infants and critically ill neonates requiring ex-utero transport by the first macedonian neonatal emergency transport service: a retrospective descriptive study // Macedonian Journal of Medical Sciences. — 2009. — Vol. 15, N 2(2) — P. 145–148.
20. Stroud M.H., Proddhan P., Moss M.M. et al. Redefining the golden hour in pediatric transport // Pediatr Crit Care Med. — 2008. — Vol. 9, N 4 — P. 435–437.

OUTCOMES FOR CRITICAL CONDITIONS IN NEWBORNS DEPENDING ON THE TIME OF INTERHOSPITAL TRANSPORTATION

Aleksandrovich Yu. S., Pshenisnov K. V., Andreyev V. V., Parshin Ye. V., Cherevatenko R. I., Nurmagambetova B. K.

◆ **Resume.** This article analyzes the influence of interhospital transportation duration of newborns in critical state on the close outcome. The features of intensive care measures, the frequency of seizures, bronchopulmonary dysplasia and open arterial duct were studied regarding the age at which an infant was admitted to a neonatal ICU in a hospital of III level. It was found that transportation of critically ill infants at the age of one day or three days of life was associated with high risk of complications in the neonatal period. It was shown that the optimal time for

interhospital transportation of a newborn baby to an intensive care unit of a hospital of III level is the second day after birth.

◆ **Key words:** newborn; critical state; interhospital transportation; intensive care; outcome.

◆ Информация об авторах

Александрович Юрий Станиславович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Aleksandrovich Yuriy Stanislavovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Пшениснгов Константин Викторович — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Psh_K@mail.ru.

Pshenisnov Konstantin Viktorovich — MD, Ph.D., Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Psh_K@mail.ru.

Андреев Вадим Владимирович — ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: smpgmu@mail.ru.

Andreyev Vadim Vladimirovich — Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: smpgmu@mail.ru.

Паршин Евгений Владимирович — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ЛОГБУЗ «Детская Клиническая Больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: Parshin@mail.ru.

Parshin Yevgeniy Vladimirovich — MD, Ph.D., Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Regional Children's Hospital. 6, Komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: Parshin@mail.ru.

Череватенко Роман Иванович — ассистент кафедры неонатологии и неонатальной реаниматологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ЛОГБУЗ «Детская Клиническая Больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: ri_ch@mail.ru.

Cherevatenko Roman Ivanovich — Assistant Professor, Department of Neonatology and Neonate Intensive Care Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Regional Children's Hospital. 6, Komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: ri_ch@mail.ru.

Нурмагамбетова Багила Куралбаевна — к.м.н., докторант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nur.bagila@mail.ru.

Nurmagambetova Bagila Kuralbayevna — MD, Ph.D, Postdoctorate Fellow, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nur.bagila@mail.ru.

© М. Ю. Денисов¹,
Е. С. Кочеткова², О. Н. Морозова²,
А. А. Алехно¹

¹ФГБОУ ВПО Новосибирский
национальный исследовательский
государственный университет;

²ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск

Резюме. Определена частота и особенности клинической симптоматики коморбидной патологии — гиповитаминоза D и транзиторной непереносимости лактозы у детей первого года жизни, родившихся в Сибирском регионе. Обследовано 52 ребенка, проживающих в Новосибирске, из них 32 человека с транзиторной непереносимостью лактозы (61,5 %) и 20 относительно здоровых детей. Изучены нательные факторы риска. Выявлена высокая частота рахита у детей обеих групп, причем при непереносимости лактозы заболевание протекало тяжелее с значимыми костными деформациями. Представлены основы профилактических мер для пациентов с непереносимостью лактозы, проживающих в районах с суровым климатом.

Ключевые слова: младенцы; рахит; транзиторная непереносимость лактозы; профилактика.

ПРОЯВЛЕНИЯ РАХИТА У МЛАДЕНЦЕВ С ТРАНЗИТОРНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ЛАКТОЗЫ И МЕРЫ ПО ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

Общеизвестно, что рахит формируется при дефиците витамина D, он считается широко распространенным заболеванием в регионах с недостаточной инсоляцией и ограниченным питанием, особенно в зимне-весенний период. Наиболее часто рахит диагностируют у детей первого года жизни, проживающих севернее 50° северной широты, то есть на большей части территории России, Канады, стран Северной Европы и части земель США [4, 6, 8].

В организме человека витамин D синтезируется в базальном слое кожи и лишь отчасти поступает с пищей, определяя структуру костной матрицы. У младенцев синтез провитамина D₃ в коже явно недостаточен в силу «домашнего пребывания» и, как следствие, отсутствия инсоляции кожи в течение длительного периода первого года жизни, особенно в регионах с суровым морозным климатом. Следовательно, покрытие дефицита возможно по большей части алиментарным путем. Но в грудном молоке и смесях доза витамина D слишком мала при значительных потребностях в данном соединении. Поэтому распространенность рахита у лиц грудного возраста, проживающих в Сибири и на севере России, может достигать 80–90 % [1].

Пероральная витаминопрофилактика является единственным методом предотвращения изменений костно-мышечной системы, диагностируемых при гиповитаминозе D [2, 5, 8, 11]. Всасывание колекальциферола происходит в начальном отделе тонкой кишки, причем наиболее эффективно утилизируются водные растворы соединения. Однако те или иные заболевания данного отдела желудочно-кишечного тракта у младенцев могут приводить к нарушениям всасывания нутриентов и витамина D. К таким болезням относят транзиторную непереносимость лактозы (ТНЛ).

Причиной этой патологии у младенцев является функциональная незрелость энтероцитов слизистой тонкой кишки в силу незавершенной дифференцировки, так как лактаза синтезируется только высокодифференцированным энтероцитом на вершине ворсинки [12]. По нашим данным, ТНЛ формируется еще в период внутриутробного вынашивания плода при недостаточной перфузии через плаценту кислорода в силу целого ряда нательных факторов [3]. Так, нами показано, что любая степень фетоплацентарной недостаточности (ФПН), анемия, декомпенсация функции органов дыхания и кровообращения в период беременности коррелируют с наступлением у младенца ТНЛ. Фактически, мы считаем, что наличие ФПН у матери прогнозирует наступление ТНЛ у грудничка.

В доступной литературе нами не обнаружено исследований, посвященных изучению взаимосвязанной и очевидно взаимоотягощающей, по нашему мнению, патологии — транзиторной непереносимости лактозы и рахита у детей 1-го года жизни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить частоту и особенности клинической симптоматики коморбидной патологии — гиповитаминоза D и транзиторной непереносимости лактозы у детей первого года жизни, родившихся в Сибирском регионе.

УДК: 616.71-007.151:616-053.3

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из электронной базы данных нами получены сведения о 78 детях первого года жизни, родители которых обратились на прием к педиатру либо по поводу того или иного заболевания (70,5%), либо с целью профилактического осмотра (29,5%). Отбор наблюдаемых производился методом генерации случайных чисел — номеров амбулаторных карт. Среди отобранных мальчиков было 38 (48,7%), девочек — 40 (51,3%).

Верификация транзиторной непереносимости лактозы основывалась на данных анализа беременности и родов у матери, характерной клинической картины патологии и результатах лабораторного исследования (снижение pH кала менее 5,0, положительный тест на углеводы в кале) [9]. Все те случаи, где врачом заподозрена первичная непереносимость лактозы, были исключены из исследования. Рахит диагностировался на основании данных алиментарного, бытового анамнезов, осмотра пациентов; мы использовали клинические критерии рахита, детально описанные в литературе [1, 7]. К сожалению, подтвердить гиповитаминоз D лабораторным методом, путем определения метаболитов в сыворотке крови (1,25-дигидроксиэргокальциферол), удалось только в 2 случаях, остальные родители отказались от процедуры забора сыворотки крови.

В результате жесткой фильтрации 78 первоначально отобранных лиц первого года жизни сформированы две группы из 52 человек: 1-я группа — 32 ребенка с подтвержденной транзиторной непереносимостью лактозы (61,5%); 2-я группа (группа сравнения) — 20 человек (38,5%) без ТНЛ и иной патологии, которая могла повлиять на результаты исследования. По возрасту и полу данные группы оказались статистически сопоставимы. В ходе исследования детальному анализу подвергались данные анамнеза, клиническая симптоматика, условия вскармливания и ухода, выполнение лечебных рекомендаций и т. д.

Статистическая обработка данных проведена методами описательной статистики, сравнение результатов в группах производилось методами параметрического анализа с уровнем достоверности отличий при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные ($n = 52$) родились в Новосибирске, отличительной особенностью климата которого является низкий уровень среднегодовой температуры ($0,2^\circ\text{C}$) и солнечного сияния (86,5 дней/год), высокий уровень загрязнения окружающего воздуха. Следовательно, жители города проживают в зоне риска по формированию рахита у младенцев.

При анализе 2-й группы, которая послужила группой сравнения, установлено, что клинические симптомы рахита диагностированы у 14 пациентов (70,0%), в основном в течение первых 6 мес. жизни. Наши данные подтверждают частоту рахита у детей, установленную в ходе исследований, проведенных в российских городах [1, 4, 8]. Преимущественно выявлены симптомы начального периода рахита: нарушения сна и повышенная возбудимость констатированы у 12 детей (85,7%), гипергидроз, особенно волосистой части головы во время кормления — у 14 (100%), залысина на затылочной части головы — у 13 лиц (92,9%). Гиперкальциурия подтверждена только у 2 из 14 пациентов (14,3%), что не подтверждает мнение ряда врачей о ценности пробы Сулковича для постановки диагноза рахита. Данный тест нельзя использовать как верифицирующий. Как было отмечено, только у 2 детей 2-й группы диагностирован низкий уровень 1,25-дигидроксиэргокальциферола в сыворотке крови, подтверждающий рахит.

На грудном вскармливании находилось 13 младенцев (65,0%) 2-й группы, что явилось весьма высоким уровнем приверженности естественному характеру питания; остальные 7 детей практически с первых месяцев жизни вскармливались качественными адаптированными смесями. Из 14 пациентов с рахитом вскармливались материнским молоком 10 человек (71,4%). Эти данные свидетельствуют, что в сибирском регионе потребности младенца в витамине D невозможно покрыть за счет обычно организованного, пусть даже естественного, вскармливания.

Важным оказался факт, что витаминопрофилактика препаратами колекальциферола в период последнего триместра беременности проводилась лишь 5 из 20 матерей. Из 14 младенцев с рахитом группы сравнения витамин D₃ с первых недель после рождения в стандартной дозе получали только 2 ребенка (14,3%). Несмотря на осведомленность участковых врачей о риске развития рахита, рекомендовались либо обычные дозы витамина D (не более 500 МЕ/сут), либо прерывистые курсы профилактики. К сожалению, в связи с низкой температурой воздуха в сезон осени-весны 2011–2012 гг., прогулки с малышами матери практиковали в течение короткого промежутка времени или на застекленной веранде. По нашему мнению, в регионах с низким уровнем инсоляции, высокой загрязненностью воздуха и суровым климатом, не позволяющим длительные прогулки, стандартная доза колекальциферола в 500 МЕ/сут не покрывает необходимые потребности даже у относительно здоровых детей. Необходимы меры к пересмотру специфической профилактики заболевания.

Таблица 1

Сравнительная характеристика факторов риска у обследованных больных, абс. (%)

Фактор	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 20)	ОШ (95 % ДИ)
Пренатальные факторы			
Курение матери до беременности	4 (22,2)	3 (15,0)	1,6 (95 % ДИ 0,3–8,5)
Анемия в период беременности	6 (33,3)**	1 (5,0)	9,5 (95 % ДИ 1,1–89,0)
Фетоплацентарная недостаточность	17 (94,4)*	3 (15,0)	96,3 (95 % ДИ 9,1–99,2)
Интранатальные факторы			
Родоразрешение путем кесарева сечения	9 (50,0)**	3 (15,0)	5,7 (95 % ДИ 1,2–26,3)
Постнатальные факторы			
Патологическая желтуха	2 (11,1)	1 (5,0)	2,4 (95 % ДИ 0,2–28,7)
Постгипоксические неврологические нарушения	8 (44,4)**	2 (10,0)	7,2 (95 % ДИ 1,3–40,7)
Анемия у ребенка	5 (27,8)	3 (15,0)	2,2 (95 % ДИ 0,4–10,8)

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$

Последующий анализ научных данных позволил установить разнонаправленность в развитии плода и детей двух наблюдаемых групп. Так, оценка частоты натальных факторов риска позволяет констатировать значимый уровень гипоксических состояний в период беременности у матерей детей 1-й группы ($n=18$) по сравнению с относительно здоровыми лицами (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, решающими факторами риска в развитии ранней патологии у лиц 1-й группы явились фетоплацентарная недостаточность и анемия в период беременности, роды путем кесарева сечения, неврологические расстройства в первые недели жизни новорожденного, указывающие на внутриутробную гипоксию. Все дети с патологическими факторами развернули клиническую картину транзиторной непереносимости лактозы в конце 3-й — начале 5-й недель жизни. Пациентов беспокоили колики, вздутие живота, отказ от груди, частый жидкий и пенистый стул с кислым запахом (табл. 2). Психологически признаки непереносимости лактозы у младенцев родителями переживались довольно сильно: длительный плач, срыгивания, отказ от груди и нарушения акта дефекации, порой с распространенным перианальным дерматитом, привели к явной нестабильности во внутрисемейных отношениях. Подобные симптомы достоверно реже диагностировались у лиц 2-й группы.

Совершенно иная картина в отношении рахита наблюдалась у детей 1-й группы, страдающих транзиторной непереносимостью лактозы. Выявленные факторы риска, по нашему мнению, также играли отрицательную роль в генезе рахита у пациентов с ТНЛ в связи с метаболическими нарушениями, характерными для патологии беременности (табл. 1). При осмотре больных 1-й группы у большинства детей диагностированы те или иные симптомы дефицита витамина D (табл. 3).

Комментируя результаты исследования (табл. 3), мы должны констатировать, что достоверности отличий по установлению диагноза рахита в двух группах достигнуто не было, однако такие типичные симптомы подострой стадии болезни, как красный стойкий дермографизм, рахитические четки на грудной клетке, уплощение затылка и мышечная гипотония достоверно чаще выявлялись у лиц с ТНЛ. По нашему мнению, эти факты указывают, что рахит при ТНЛ протекал более выражено, в большей степени тяжести, приводя к нарушению структуры костей, несмотря на тот факт, что профилактическое назначение детям 1-й группы препаратов колекальциферола проводилось в 1,5 раза чаще, нежели лицам 2-й группы ($p < 0,05$).

Итак, низкая активность лактазы или ее полное отсутствие у младенцев 1-й группы приводило к бактериальной деградации лактозы в кишечнике

Таблица 2

Некоторые гастроинтестинальные симптомы у обследованных детей, абс. (%)

Симптом	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 20)	p
Грудное вскармливание	22 (68,7)	13 (65,0)	н/д
Колики	32 (100)	2 (10,0)	<0,01
Вздутие живота	29 (90,6)	2 (10,0)	<0,05
Отказ от груди, плач на груди	20 (62,5)	0 (0)	<0,01
Кислая диарея	31 (96,9)	0 (0)	<0,01
Перианальный дерматит	20 (62,5)	1 (5,0)	<0,01
Срыгивания	25 (78,1)	3 (15,0)	<0,05

н/д – отличия недостоверны

Таблица 3

Клинические признаки рахита у обследованных детей, абс. (%)

Признак болезни	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 20)	p
Гипергидроз волосистой части головы	29 (90,6)	14 (70,0)	н/д
Залысина затылочной области	30 (93,7)	13 (65,0)	н/д
Красный стойкий дермографизм	26 (81,2)	8 (40,0)	<0,05
Рахитические четки на грудной клетке	19 (59,4)	3 (15,0)	<0,01
Уплотнение затылка	2 (6,2)	0 (0)	<0,05
Мышечная гипотония	27 (84,4)	6 (30,0)	<0,05
Гиперкальциурия	5 (15,6)	3 (15,0)	н/д
Установлен диагноз «рахит»	30 (93,7)	14 (70,0)	н/д
Пrenатальная профилактика колекальциферолом	9 (28,1)	5 (25,0)	н/д
Постнатальная профилактика колекальциферолом	22 (68,7)	8 (40,0)	<0,05

н/д — отличия недостоверны

с образованием значительного количества органических кислот и газов, что подтверждено низким уровнем рН кала и избыточной флатуленцией. Гиперосмолярность химуса и, как следствие, гиперперистальтика кишечника, по нашему мнению, нарушали всасывание экзогенного витамина D, способствовали его потере с калом, что и привело к более частому выявлению ряда признаков рахита и его полисимптомному течению у детей с ТНЛ.

Кишечные диспепсические расстройства, потеря элементов с калом, нарушения обмена кальция и фосфора вследствие дефицита витамина D вызвали большую частоту мышечной гипотонии у пациентов 1-й группы. Невропатологом мышечный тонус оценивался как вялый у большинства больных (84,4%). Достоверно чаще у таких детей диагностировались рахитические деформации грудной клетки и черепа по сравнению со 2-й группой наблюдения (табл. 3). Следовательно, транзиторная недостаточность лактозы усугубляет течение рахита. Обе эти патологии негативным образом сказываются на ребенке, качество его собственной жизни и семейная обстановка значительно ухудшались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей, изначально имеющих факторы риска развития рахита (недостаточная инсоляция, низкое поступление витамина D с пищей, отягощенный пре- и интранатальный анамнез), формирование транзиторной непереносимости лактозы в течение первых месяцев жизни приводило к более раннему дебюту рахита и его более тяжелому течению, судя по клинической симптоматике. Все это позволяет сформировать ряд рекомендаций в отношении лиц, угрожаемых по транзиторной непереносимости лактозы:

1. В период беременности у женщин, проживающих в сибирском регионе, в случае выявления

внутриутробной гипоксии плода на фоне ФПН или других состояний необходимо проводить не только специализированную акушерскую терапию, но и раннюю (с 26–28 нед.) первичную специфическую профилактику рахита водорастворимыми препаратами витамина D в дозе 1 000 МЕ/сут, если это не противоречит основной патологии. Очевидно, и после родов таким женщинами следует продолжать прием колекальциферола по 500 МЕ/сут, особенно кормящим грудью.

2. Детям, развернувшим клиническую картину болезни, проживающим в регионах с суровыми климатическими условиями, необходимо, кроме гигиенических рекомендаций, мер заместительной терапии (добавление в грудное молоко лактазы) для профилактики рахита со 2-й недели после рождения применять условно лечебные дозировки колекальциферола (1000–1500 МЕ/сут) с использованием преимущественно водорастворимых форм в течение всего периода интестинального неблагополучия. Тем не менее мы согласны с мнением других исследователей [10], что высокие дозы витамина D могут отрицательно влиять на организм ребенка, поэтому подбор доз колекальциферола должен быть строго индивидуальным с учетом всей совокупности клинических признаков болезней. Назначение доз колекальциферола выше рекомендованных 500 МЕ/сут связано с нарушением утилизации витамина в организме. В последующем должен быть рекомендован переход на поддерживающую круглогодичную дозировку витамина D в течение первых двух лет жизни. Количество колекальциферола в качестве поддерживающей дозы также следует обсуждать индивидуально в зависимости от состояния больного, условий его проживания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бисярина В.П. Клинические лекции по педиатрии. — М.: Медицина, 1975.
2. Боткина А.С. Рахит у детей раннего возраста: профилактика и лечение // Лечащий врач. — 2007. — № 7. — С. 23–27.
3. Денисов М.Ю., Алехно А.А., Шведкина Е.Ю. Натальные факторы в генезе функциональных заболеваний пищеварительного тракта у младенцев и меры по их профилактике // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2012. — Т. 10, вып. 4. — С. 102–111.
4. Запруднов А.М., Григорьев К.И. Рахит у детей. — М.: Б.и., 1997.
5. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 3. — С. 68–72.
6. Конь И.Я., Сафронова А.И. Заболеваемость детей первого года жизни в Российской Федерации: значение алиментарно-зависимой патологии // Вопр. детской диетологии. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 22–25.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Рахит и его коррекция у детей. М.: Б.и., 2005.
8. Мальцев С.В., Шакиров Э.М., Архипова Н.Н. Диагностика, профилактика и лечение рахита у детей. — Казань: Б.и., 1997.
9. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В.П., Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Проект рабочего протокола по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей // Вопр. детской диетологии. — 2004. — № 1. — С. 101–103.
10. Неудахин Е.В., Агейкин А.В. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 95–98.
11. Чумакова О.В., Картамышева Н.Н. Современные методы лечения остеопении // Педиатрическая фармакология. — 2003. — № 1. — С. 50–53.
12. Шрайнер Е.В., Денисов М.Ю. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2009. — Т. 7, вып. 4. — С. 154–162.

MANIFESTATIONS OF RICKETS IN INFANTS WITH TRANSIENT LACTOSE INTOLERANCE AND MEASURES FOR ITS PREVENTION

Denisov M. Yu., Kochetkova Ye. S., Morozova O. N., Alekhno A. A.

◆ **Resume.** The frequency and characteristics of clinical symptoms of comorbid diseases – hypovitaminosis D and transient lactose intolerance in infants who were born in the Siberian region. A total of 52 infants living in Novosibirsk, including 32 children with transient lactose intolerance (61.5%) and 20 apparently healthy children. Studied natal risk factors. High incidence of rickets in children in both groups, and for lactose intolerance severe disease with significant bone deformities. The fundamentals of preventive measures for patients with lactose intolerance, living in areas with harsh climates.

◆ **Key words:** infants; rickets; transient lactose intolerance; prevention.

◆ Информация об авторах

Денисов Михаил Юрьевич — д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии (с курсом педиатрии) медицинского факультета. ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2. E-mail: mi.den@mail.ru.

Denisov Mikhail Yuryevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of Medical Department. Novosibirsk State University. 2, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russia. E-mail: mi.den@mail.ru.

Кочеткова Елена Сергеевна — заведующая педиатрическим отделением. ООО «Клиника профессора Пасман». 630112, Новосибирск, пр-т. Дзержинского, д. 1/1. E-mail: deti@pasman-clinic.ru.

Kochetkova Yelena Sergeyevna — Head, Pediatric Department. Commercial medical center "Clinic of Professor Pasman". 1/1, Dzerzhinskogo prospect, Novosibirsk, 630112, Russia. E-mail: deti@pasman-clinic.ru.

Морозова Ольга Николаевна — врач педиатрического отделения. ООО «Клиника профессора Пасман». 630112, Новосибирск, пр-т. Дзержинского, д. 1/1. E-mail: deti@pasman-clinic.ru.

Morozova Olga Nikolayevna — pediatric, pediatric department. Commercial medical center "Clinic of Professor Pasman". 1/1, Dzerzhinskogo prospect, Novosibirsk, 630112, Russia. E-mail: deti@pasman-clinic.ru.

Алехно Анастасия Александровна — студентка медицинского факультета. ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2. E-mail: alekhno-a@yandex.ru.

Alekhno Anastasiya Aleksandrovna — student of Medical Department. Novosibirsk State University. 2, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russia. E-mail: alekhno-a@yandex.ru.

© М.Ю. Типикина, Е.А. Корниенко

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. У 121 ребенка с синдромом раздраженного кишечника (СРК) проведена комплексная оценка показателей объемно-пороговой чувствительности (ОПЧ) прямой кишки, кишечного микробиоценоза по данным посева кала и водородного теста с лактулозой, а также активности воспаления по данным эндоскопии, гистологии, исследования кальпротектина в кале и провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки. Проведена оценка этих показателей до и после лечения пробиотиками, тримебутином, комбинированной терапии про- и пребиотиками, комбинированной терапии пробиотиком и тримебутином в течение 1 месяца. Контрольной группой были дети, получающие плацебо. У всех пациентов с СРК отмечено повышение ОПЧ. Признаки воспаления выявлены по данным эндоскопии в 66,9 % случаев, гистологии — в 97,5 %, повышение уровня кальпротектина наблюдалось у 27,3 % детей, повышенный уровень IL-8 — у 45 %, INF- γ — у 90 %. у 100 % детей с СРК имеются дисбиотические нарушения в толстой кишке, у 85,1 % диагностируется синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Схемы лечения СРК с включением пробиотиков эффективны в отношении купирования симптомов СРК, снижения висцеральной гиперчувствительности прямой кишки, а также в устранении воспалительных и дисбиотических изменений. Наиболее эффективными являются схемы комбинированной терапии: пробиотик в сочетании с препаратом, влияющим на моторику кишечника (тримебутин) или пробиотик в сочетании с пребиотиком продолжительностью не менее 1 месяца.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника; синдром избыточного бактериального роста; кальпротектин; провоспалительные цитокины; пробиотики; тримебутин.

УДК: 616.34-002:616-053.2

НОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта функциональные заболевания кишечника занимают важное место в виду их большой распространенности. По данным широкомасштабных исследований, от 30 до 50 % больных, обращающихся к гастроэнтерологу, страдают синдромом раздраженного кишечника (СРК) [3, 7, 14]. Частота СРК у детей остается не выясненной, но, по данным разных источников, среди детей школьного возраста и подростков частота СРК достигает от 2–4 % [9, 10] до 16 % [12]. Соотношение девушек и юношей составляет 2–4 : 1 [8]. Причины развития функциональных расстройств кишечника остаются неизвестными. Особый интерес вызывает изучение причинно-следственных связей между нарушениями кишечной микрофлоры, степенью активности местного воспалительного процесса и дисмоторикой тонкой и толстой кишки. Исследования последних лет характеризуют СРК как заболевание, сопровождаемое изменениями микробиологического статуса толстой кишки. Способность индигенной кишечной микрофлоры вырабатывать нейротрансмиттеры, влияющие на энтеральную нервную систему и изменяющие тем самым секрецию, моторику кишечника и порог висцеральной чувствительности, свидетельствует о важности дисбиотических изменений при СРК [6]. В настоящее время отдельно рассматривается постинфекционная форма заболевания. Связь кишечной инфекции и последующего формирования СРК была выявлена в ретроспективных исследованиях еще в 1950 и 1962 годах. В исследованиях, посвященных изучению функциональных расстройств, было определено, что постинфекционная форма составляет, в среднем, от 6 % до 17 % среди всех случаев СРК и от 7 % до 33 % больных, перенесших острую кишечную инфекцию, отмечают впоследствии симптомы заболевания [11]. В основе патогенеза постинфекционного (ПИ) СРК лежит ускоренный кишечный транзит, измененная висцеральная чувствительность, нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и повышенная проницаемость кишечной стенки. В последние годы появились данные о роли хронического воспаления легкой степени, что подтверждает повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β [2, 16], а также слабая лимфоплазмодитарная инфильтрация [1, 7, 13] с повышением CD3+ лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки [2, 11, 15].

По сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта, в кишечнике обнаруживают максимальное содержание энтерохромаффинных клеток, продуцирующих серотонин — мощный регулятор биологических и патологических процессов. В последние годы убедительно доказана роль нарушений нейрогуморальной регуляции кишечника в формировании функциональных заболеваний, в первую очередь СРК [4, 5].

Таким образом, формирование СРК в настоящее время рассматривается как результат взаимодействия многих биологических и психосоциальных факторов. В зависимости от исходных особенностей человека, в развитие СРК в различной степени оказываются вовлеченными генетические факторы, измененная двигательная функция кишечника, висцеральная гипералгезия, расстройство адекватного ответа лимбической нервной системы, вегетативные и эндокринные дисфункции

и факторы окружающей среды, постинфекционные последствия и психосоциальные расстройства [17]. Однако значимость отдельных факторов в развитии СРК, их влияние на формирование того или иного симптомокомплекса, не достаточно ясна, особенно у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексная оценка клинических проявлений, показателей висцеральной чувствительности прямой кишки, кишечного микробиоценоза и активности воспаления при СРК у детей, а также сравнительная оценка эффективности терапии пробиотиками или препаратами, координирующими моторику кишечника (тримебутином), как в отдельности, так и в совокупности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находился 121 пациент (61 мальчик и 60 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет, соответствующие клиническим критериям СРК. Согласно Римским критериям III, клиническая симптоматика соответствовала следующим типам СРК: СРК с запорами — у 36 человек (29,8%), СРК с диареей — у 48 человек (39,7%), смешанный тип СРК — у 6 человек (4,9%), недифференцированный тип СРК — у 31 человека (25,6%).

У 28 детей СРК развился после перенесенной инфекции — постинфекционный СРК (23,1%). Этиология предшествующего острого гастроэнтерита, после которого развился постинфекционный СРК, установлена у 17 пациентов (63%) по данным иммунологического обследования и посева кала. Доминировал ротавирусный гастроэнтерит — у 11 детей, сальмонеллез был диагностирован у 1 ребенка, кишечный йерсиниоз — у 1, псевдотуберкулез — у 1, эшерихиоз — у 2, кампилобактериоз — у 1. В исследование были включены дети, которые не получали антибактериальную терапию по поводу других заболеваний, а также про- и пребиотическую терапию в течение трех месяцев, предшествующих госпитализации.

Всем пациентам проводились следующие исследования: фибросигмоскопия (ФСС) с биопсией слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) (2 биоптата); морфологическое исследование биоптатов СОТК (окраска гематоксилин-эозином); определение уровня провоспалительных цитокинов IL-8, IFN- γ в СОТК; определение объемно-пороговой чувствительности (ОПЧ) прямой кишки баллонным методом; исследование уровня кальпротектина в кале (ELISA); водородный дыхательный тест с помощью прибора «Лактофан-2» («АМА», Санкт-Петербург) с нагрузкой лактулозой для диагностики синдрома

избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке; микробиологическое исследование кала. После окончания курса терапии проводилась повторная оценка ОПЧ прямой кишки, исследование кишечного микробиоценоза методом посева кала на дисбактериоз и водородного дыхательного теста, определялся уровень кальпротектина. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows.

В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 7 групп:

1. группа (20 человек) получала пробиотик Рела Лайф в возрастной дозировке курсом 1 месяц;
2. группа (15 человек) — Линекс в возрастной дозировке курсом 1 месяц;
3. группа (15 человек) — Тримедат в возрастной дозировке курсом 1 месяц;
4. группа (16 человек) — Энтерол в возрастной дозировке курсом 1 месяц;
5. группа (20 человек) — комбинированную терапию Закофальком в сочетании с пробиотиком в возрастной дозировке курсом 1 месяц;
6. группа (15 человек) — комбинированную терапию Тримедатом в сочетании с пробиотиком в возрастной дозировке курсом 1 месяц;
7. группа (20 человек) — плацебо курсом 1 месяц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для всех пациентов с СРК ведущим симптомом заболевания были боли в животе. Преимущественная локализация болей зависела от типа СРК: при СРК с диареей — в нижних отделах живота (47,9%), при СРК с запорами и смешанном типе боль не имела четкой локализации (41,7% и 50% соответственно), при недифференцированном типе локализовалась чаще в околопупочной области (51,6%). Боли обычно были ноющего и схваткообразного характера, с частотой не менее 2–3 раза в неделю, возникали как после приема пищи, так и без связи с ней, ослабевали после акта дефекации, купировались самостоятельно или после приема спазмолитиков. Помимо болей в животе, 97% детей с СРК предъявляли жалобы на чувство неполного опорожнения кишечника и 52% детей — на чувство распираания в животе. СРК у всех детей сочетался с другими гастроэнтерологическими заболеваниями. Самой частой сопутствующей патологией был хронический гастродуоденит с моторными нарушениями, функциональные расстройства билиарной системы, лактазная недостаточность. Это указывает на необходимость всесторонне обследовать детей с СРК для оптимизации терапевтического подхода.

У всех обследованных нами детей была повышена объемно-пороговая чувствительность прямой кишки, которая в среднем составила $102,0 \pm 4,11$ (медиана 100,0) мл. Максимальная гиперчувствительность наблюдалась при СРК с диареей и СРК с запором ($102,44 \pm 11,06$ и $102,31 \pm 12,48$ мл соответственно); несколько ниже — при недифференцированном типе ($108,5 \pm 9,19$ мл); минимальная — при смешанном типе СРК ($113,33 \pm 120,0$ мл). В зависимости от связи с перенесенной инфекцией, большее повышение ОПЧ отмечено при неПИ СРК, чем при ПИ СРК ($101,05 \pm 35,87$ и $111,88 \pm 13,98$ мл соответственно). Таким образом, полученные нами данные подтверждают мнение других авторов о том, что висцеральная гиперчувствительность может рассматриваться в качестве обязательного признака СРК у детей.

Эндоскопически у большинства детей с СРК (66,9%) были выявлены минимальные признаки дистального колита: незначительная гиперемия, сгущение сосудистого рисунка, гиперплазия лимфоидных фолликулов. Во всех случаях изменения локализовались только в дистальных отделах кишечника — прямой и сигмовидной кишках. Несмотря на нормальную или минимально измененную эндоскопическую картину, гистологические признаки хронического воспаления в биоптатах СОТК были обнаружены почти у всех детей (97,5%) (рис. 1). Это отек стромы, инфильтрация плазматическими клетками, лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами; повышенное количество межэпителиальных лейкоцитов с преобладанием лимфоцитов; диффузный фиброз стромы. У большинства они были незначительно, реже — умеренно выражены. То есть у большинства детей с СРК имеет место микроскопический хронический дистальный колит.

Косвенным подтверждением наличия слабых воспалительных изменений в кишечнике при СРК стали также полученные нами данные о повышении уровня фекального кальпротектина (рис. 1). Уровень кальпротектина у больных СРК в нашем исследовании был повышен у 27,3% детей (среди всех детей с СРК средний уровень кальпротектина составил $83,51 \pm 18,22$ (медиана 33,0) мкг/г кала). Это многократно ниже, чем при воспалительных заболеваниях кишечника, но все же превышает почти в 2 раза верхнюю границу нормы, что свидетельствует о невысокой, но присутствующей активности хронического воспаления. Приблизительно у половины детей с СРК (45%) был повышен уровень провоспалительного цитокина IL-8, он в среднем составил $214 \pm 104,4$ пг/мл (норма менее 50 пг/мл), а уровень провоспалительного цитокина IFN- γ в СОТК был повышен у 90% больных и составил в среднем $83,5 \pm 26,7$ пг/мл (норма менее 50 пг/мл) (рис. 1). Уровень провоспалительных цитокинов коррелировал с выраженностью абдоминального синдрома и степенью отклонения висцеральной гиперчувствительности от возрастной нормы. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, IFN- γ), обнаруженное в СОТК большинства обследованных пациентов, наряду с гистологическими данными и повышением уровня фекального кальпротектина, подтверждает наличие слабого воспаления в СОТК, независимое от типа и этиологии СРК. Однако отсутствие четкой корреляции активности воспаления по морфологическим данным и уровня провоспалительных цитокинов, скорее указывает на некоторые особенности иммунологических механизмов, лежащих в основе хронического воспаления при СРК и на участие других механизмов в формировании заболевания.

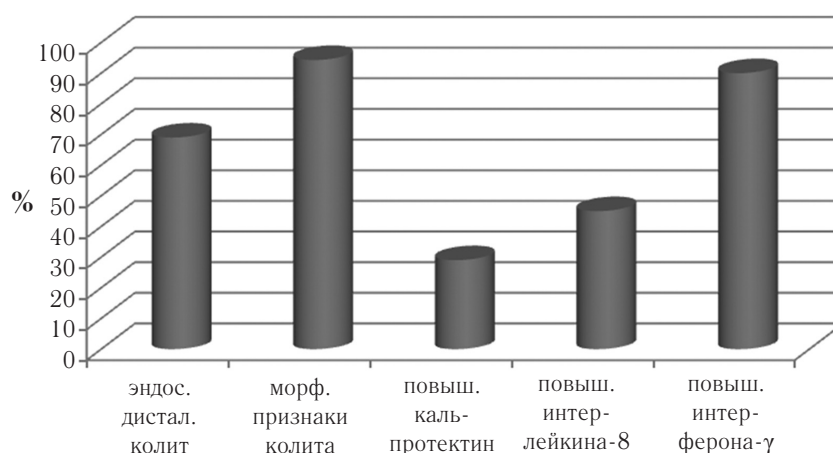


Рис. 1. Распространенность признаков воспаления в СОТК при СРК, %

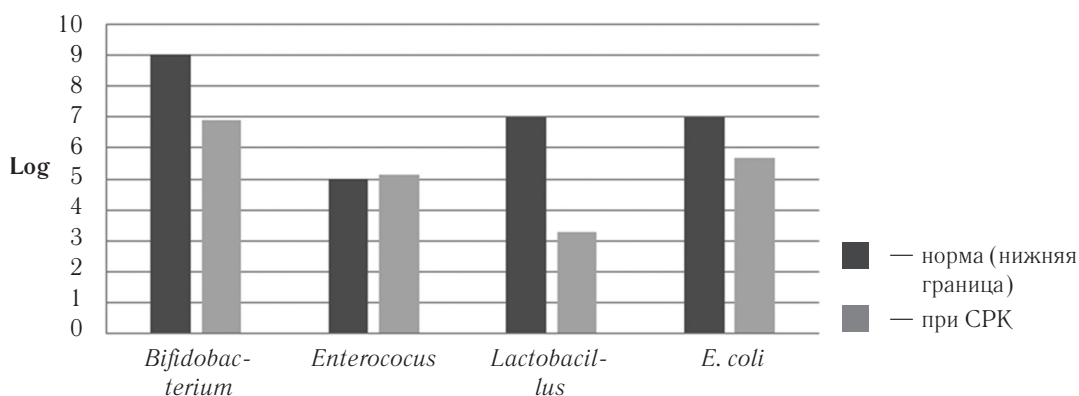


Рис. 2. Данные посева кала на дисбактериоз при СРК

Признаки кишечного дисбактериоза, по данным посева кала, наблюдались у всех детей (100%). Было выявлено снижение общего количества бифидобактерий в среднем на 2–3 порядка, лактобацилл на 4–5 порядков, типичной кишечной палочки на 1–2 порядка от возрастных норм, уровень энтерококков был на нижней границе нормы (рис. 2). Почти у всех детей с СРК (113 человек — 93,4%) высевались клостридии, у 36 человек (29,8%) присутствовала лактозонегативная кишечная палочка. УПФ обнаружена у 66 детей (54,5%): *Staphylococcus aureus* обнаружен у 38 пациентов (57,6%), *Enterobacter cloacae* — у 3 (4,5%), *Pseudomonas aeruginosa* — у 1 (1,5%), *Candida albicans* — у 9 (13,6%), *Proteus mirabilis* — у 1 (1,5%), *Klebsiella pneumonia* — у 11 (16,7%), *Acinetobacter anitratus* — у 1 (1,5%), *Citrobacter* — у 2 (3%) (рис. 3).

На основании данных водородного дыхательного теста с лактулозой, СИБР был диагностирован у 85,1% детей с СРК. В среднем при всех типах СРК базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе составил 18 ± 3 ppm, через 30 минут — 33 ± 4 ppm, через 60 минут — 50 ± 6 ppm. Нами установлено, что наличие УПФ достоверно повышает уровень кальпротектина в кале, что косвенно подтверждает роль нарушений микробиоты кишечника в развитии хронического воспаления. У 93,4% детей с СРК присутствовали клостридии, уровень которых коррелировал с уровнем провоспалительных цитокинов в СОТК, особенно с уровнем провоспалительного цитокина IL-8. Снижение лактобактерий существенно влияло на состояние СОТК (при их значительном снижении в кишке обнаруживались признаки катарального воспаления); между уровнем лактобактерий и уров-

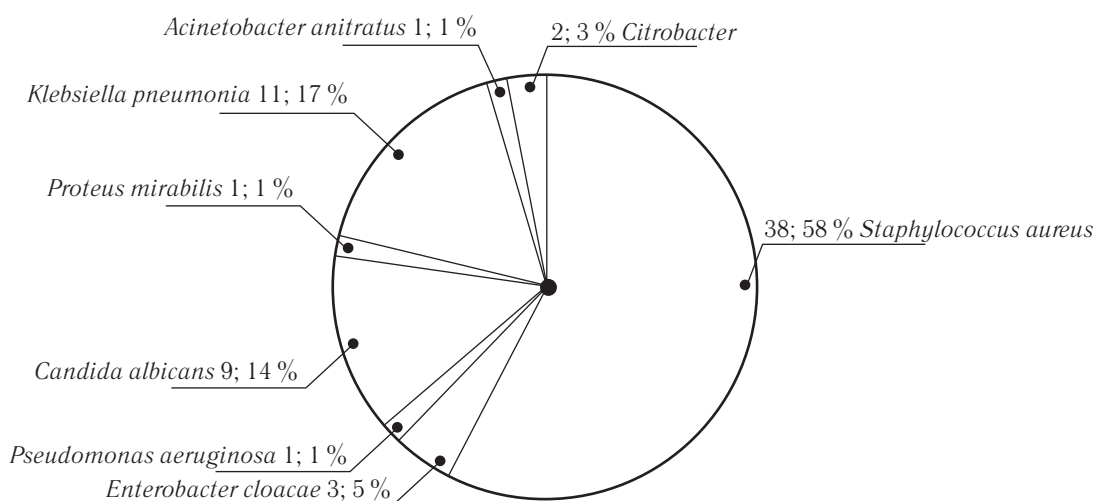


Рис. 3. Частота высева УПФ при СРК, %

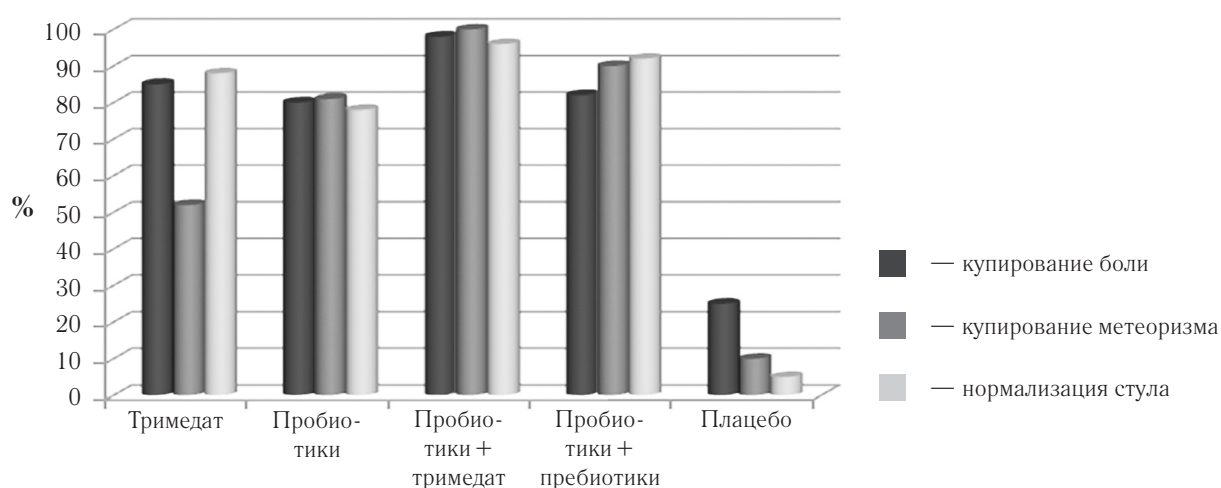


Рис. 4. Купирование симптомов СРК после курса лечения, %

нем IL-8 в СОТК существовала обратная зависимость. Таким образом, наши данные подтверждают факт, что кишечная микрофлора оказывает прямое воздействие на иммунную систему кишечника: облигатные микробы препятствуют, а условные патогены способствуют провоспалительному ответу, поддерживая хроническое воспаление.

Результаты открытого рандомизированного плацебо контролируемого исследования эффективности различных схем терапии СРК у детей, проведенного нами, показали, что, в сравнении с плацебо, достоверное улучшение наблюдалось во всех группах лечения: как при лечении пробиотиками, так и координирующими моторику препаратами. Наибольший эффект по купированию симптомов СРК (абдоминальная боль, вздутие, нарушение стула) был достигнут в группе комбинированной терапии (тримебутин+пробиотик) (рис. 4). Наилучшего результата в коррекции висцеральной гиперчувствительности прямой кишки удалось достичь также после курса комбинированной терапии (тримебутин+пробиотик) и монотерапии тримебути-

ном ($48,6 \pm 2,8\%$ и $36,7 \pm 1,7\%$ соответственно). Среди пробиотиков при монотерапии разными препаратами наилучший результат получен после курса лечения Энтеролом ($27,1 \pm 2,5\%$), в сравнении с курсом лечения Рела Лайфом и Линексом ($11,2 \pm 2,5\%$ и $5,6 \pm 1,4\%$ соответственно). После курса лечения пребиотиком Закофальком в сочетании с пробиотиком увеличение произошло на $20,9 \pm 1,2\%$, что выше, чем в группах с применением только пробиотика. В группе плацебо произошло ухудшение показателя ОПЧ ($-3,2 \pm (-6,1\%)$), то есть в данной группе после лечения висцеральная чувствительность еще более возросла ($p < 0,05$).

Уровень фекального кальпротектина нормализовался у всех, кроме получавших плацебо, пациентов после окончания лечения ($p < 0,05$) и составил, в среднем, $36,0 \pm 4,8$ (медиана 29,0) мкг/г кала (рис. 5).

По данным водородного дыхательного теста, пробиотическая моно- и комбинированная терапия была достоверно эффективнее плацебо и спазмолитиков в устранении синдрома избыточного бактериального роста. На фоне комбинированной терапии

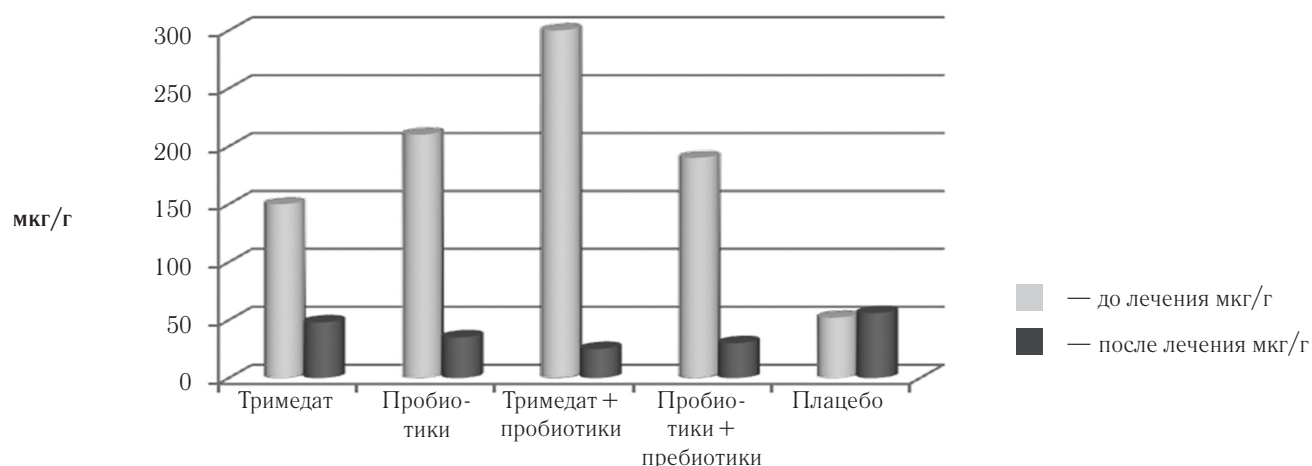


Рис. 5. Изменение уровня кальпротектина на фоне лечения у детей, у которых он был повышен, мкг/г кала

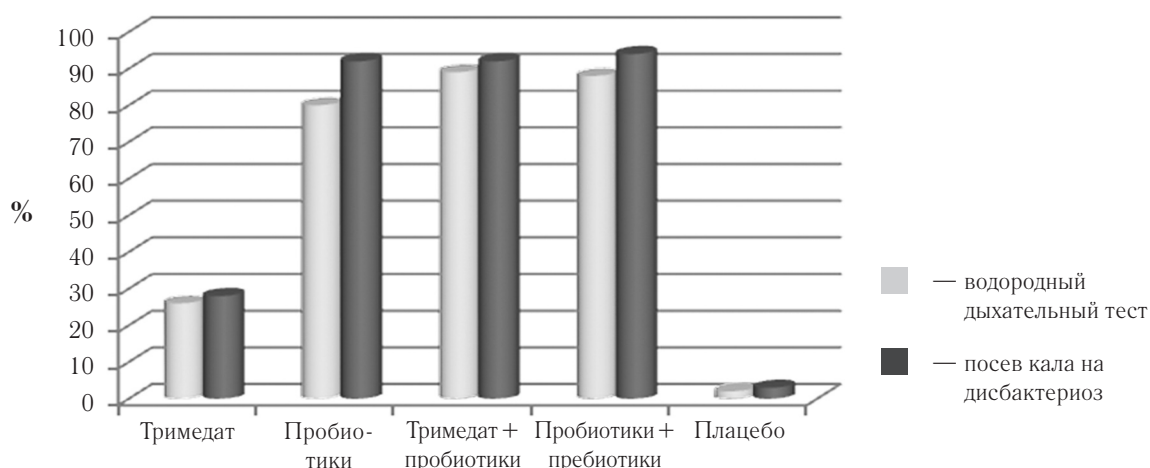


Рис. 6. Сравнительные результаты терапии на коррекцию дисбиотических изменений, %

пробиотиком и тримебутином улучшения удалось достичь у 81,8% пациентов, на фоне монотерапии пробиотиками — у 76,9%, при сочетании пробиотика с пребиотиком у — 77,8%. Коррекции дисбиотических нарушений в толстой кишке, по данным посева кала, удалось достичь в результате назначения пробиотиков как в виде монотерапии, так и в сочетании с тримебутином или пребиотиком (рис. 6).

В группе плацебо уровень кальпротектина остался на прежнем уровне, улучшения показателей ОПЧ и коррекции дисбиотических изменений не было достигнуто, а в ряде случаев отмечено ухудшение показателей.

Таким образом, проведенное нами исследование 121 ребенка, которые по клиническим данным соответствовали международным критериям СРК, показало, что у абсолютного большинства пациентов с СРК имеются признаки слабого хронического воспаления в кишечнике — по данным микроскопии, кальпротектина в кале и провоспалительных цитокинов в СОТК. При этом у всех больных СРК имеются изменения кишечного микробиоценоза, в 85% в сочетании с СИБР; у всех больных СРК имеет место висцеральная гиперчувствительность прямой кишки. То есть наше исследование подтвердило участие воспалительного компонента в формировании СРК. Вероятно, кишечный дисбиоз с увеличением условно-патогенных и снижением облигатных бактерий может поддерживать хроническое воспаление, одновременно усиливая чувствительность рецепторного аппарата кишки и формируя порочный круг СРК. Понимание этих механизмов, принимающих участие в формировании симптомокомплекса СРК, приводит к логичному выводу о возможном терапевтическом подходе не только с помощью традиционных препаратов, влияющих на моторику кишечника, но и корректирующих его микробиоту. Не случайно пробиотическая терапия оказалась эффективной не просто

в коррекции дисбиоза и СИБР, но и в устранении признаков воспаления (кальпротектина, провоспалительных цитокинов) и нормализации ОПЧ.

Полученные нами результаты примерно равной эффективности тримебутина и пробиотиков, с наилучшими показателями применения комбинированной терапии, как в отношении снижения висцеральной гиперчувствительности, так и в отношении купирования воспалительных и дисбиотических изменений, подтверждают целесообразность воздействия на ключевые точки «порочного круга», свойственного СРК. Разрыв этого круга и улучшение симптоматики возможно как через коррекцию моторики, так и через коррекцию микробиоценоза и устранение СИБР, что и было нами продемонстрировано.

Оказавшееся наиболее эффективным комбинированное лечение тримебутином в сочетании с пробиотиком направлено на ключевые звенья патогенеза СРК: дисбиоз, воспаление, гипералгезию, аллодению, нарушение моторики. Коррекция этих основных механизмов способна косвенно корректировать и другие важные составляющие синдрома СРК: повышенную проницаемость слизистой оболочки толстой кишки и снижение защитного кишечного барьера, а также нарушения пищеварения и продукцию нежелательных метаболитов и газов, купируя тем самым весь свойственный СРК симптомокомплекс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 7.
2. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 9.
3. Дзяк Г.В., Залевський В.І., Степанов Ю.М. Функційні захворювання кишечника. — Днепропетровск: ПП «Ліра ЛТД», 2004. — 200 с.

4. Дорофеев А.Э., О.А. Рассохина О.А. Синдром раздраженного кишечника — современный взгляд на проблему // Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология (358) 2011 (тематический номер).
5. Жуков Н.А. и соавт. Современные представления о патогенезе синдрома раздраженного кишечника // Клиническая медицина. — 2003. — № 12. — С. 7–12.
6. Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. — 2000. — № 10. — С. 32–35.
7. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии I // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2007. — Т. 1. — С. 29–34.
8. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Волынец Г.В., Жихарева Н.С. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей. Принципы рациональной терапии // Справочник педиатра: ежемесячный научно-практич. журнал. — 2006. — № 2. — С. 17–32.
9. Andrews E.B., Eaton S.C., Hollis K.A. et al. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey // Aliment Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — P. 935–942.
10. Chang L. Epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders [review article]. Aliment Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20(suppl. 7). — P. 31–39.
11. Collins S.M. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: Implications for motility and inflammatory disorders // Gastroenterology. — 1996. — N 11. — P. 1683–1699.
12. Gerson M.D. Importance of serotonergic mechanisms in gastrointestinal motility and sensation // Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment / ed. by M. Camilleri, R.C. Spiller. — London: W.B. Saunders. — 2002. — P. 240–248.
13. Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J. et al. Association of distinct alpha (2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 829–837.
14. Lembo A.J., Drossman D.A. Contemporary diagnosis and management of irritable bowel syndrome. — 2002. — P. 148.
15. Locke G.R., Zinsmeister A., Talley N.J., Fett S.L., Melton J. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders // Mayo Clin Proc. — 2000. — Vol. 75. — P. 907–912.
16. Longstreth G.F., Drossman D.A. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3. — P. 397–400.
17. Otte J.M., Podolsky D.K. Functional modulation on enterocytes by Gram-positive and Gram-negative microorganisms // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. 613–626.

NEW ASPECTS OF THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Tipikina M.Yu., Korniyenko Ye.A.

◆ **Resume.** In 121 children with irritable bowel syndrome (IBS) a complex evaluation of the values of volum threshold sensitivity (VTS) of the rectum, intestinal microbiota according to the findings of feces analysis and lactulose hydrogen test, and also of the activation of inflammation according to endoscopy, histology, stool calprotectin testing and proinflammatory cytokines in the colonic mucosa was performed. The estimation of these parameters before and after treatment with probiotics, trimebutin, combination therapy of pro-and prebiotics, combination therapy trimebutin and probiotics for 1 month. The control group were children receiving placebo. In all patients with IBS enhanced VTS was noted. Signs of inflammation were detected according to the findings of endoscopy in 66.9 %, of histology – in 97.5 %, enhanced levels of calprotectin were found in 27.3 %, enhanced levels of IL-8 – 45 at %, INF-γ – 90 %. In all patients with IBS have disbiotic disorders of the colon, sings of bacterial overgrowth syndrome were detected in 85.1 % of children. Probiotics effective in reducing the VTS, improving of clinical data, microbiological indices, and coping with of inflammatory disorders in the intestines. Are the most effective of treatment with both trimebutin and probiotics, or probiotics and prebiotic lasting at least one month.

◆ **Key words:** irritable bowel syndrome; bacterial overgrowth syndrome; calprotectin; proinflammatory cytokines; probiotics; trimebutine.

◆ Информация об авторах

Типикина Мария Юрьевна — очный аспирант, ассистент, кафедра гастроэнтерологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: romanmary@yandex.ru.

Корниенко Елена Александровна — д.м.н., профессор, ведущая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienko@yandex.ru.

Tipikina Mariya Yuryevna — Postgraduate Student, Assistant Professor, Department of Gastroenterology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: romanmary@yandex.ru.

Korniyenko Yelena Aleksandrovna — PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Gastroenterology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienko@yandex.ru.

© Т.А. Бокова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Резюме. Цель исследования: оценка морфофункционального состояния поджелудочной железы у детей с метаболическим синдромом (МС). Обследовано 48 детей с различной формой и степенью ожирения в возрасте от 6 до 15 лет (23 мальчика и 25 девочек). Выделено 2 группы: основная группа — 31 ребенок с МС, группа сравнения — 17 детей с ожирением без признаков МС. Установлена взаимосвязь общего размера поджелудочной железы до и после пищевой нагрузки с нарушениями углеводного и липидного обмена. Выявлено снижение постпрандиальной реакции железы, свидетельствующее о снижении адаптационных возможностей органа и высоком риске развития хронического панкреатита у детей с МС. Полученные данные указывают на необходимость углублённого обследования детей с ожирением с целью своевременной коррекции нарушений экскреторной и инкреторной функций поджелудочной железы и снижения риска формирования МС.

Ключевые слова: метаболический синдром; ожирение; дети; поджелудочная железа.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения и тесно ассоциированного с ним метаболического синдрома (МС) в последние годы во многих странах мира приобретает всё более угрожающие масштабы. Количество больных детей за последние два десятилетия удвоилось и с каждым годом продолжает увеличиваться [9]. По данным эпидемиологических исследований, частота МС в детском возрасте составляет от 4 до 7,6%, а у подростков с ожирением достигает 30–50% [5].

Под метаболическим синдромом (синдромом инсулинорезистентности) в современной литературе подразумевают комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ).

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о частой взаимосвязи нарушений углеводного и липидного обмена с заболеваниями органов пищеварения [1, 3, 4, 11].

Одним из органов пищеварения, обладающим экзокринной и эндокринной активностью и непосредственно участвующим в процессе формирования ИР и ГИ, является поджелудочная железа (ПЖ). В современной литературе представлены данные о том, что у взрослых с избыточной массой тела, с высокой частотой диагностируется аналогичное неалкогольной жировой болезни печени поражение ПЖ — стеатоз поджелудочной железы (СПЖ) [1]. Внешнесекреторная недостаточность у больных с МС проявляется нарушением секреции липазы, бикарбонатов и жидкой части секрета. Кроме того, отмечается истощение инкреторной функции ПЖ, что способствует клинической манифестации нарушений углеводного обмена [12].

Следует подчеркнуть, что существует взаимосвязь эндокринной и экзокринной частей ПЖ через инсулоацинарную порталную систему [6, 8]. Есть сведения о том, что экзокринная функция ПЖ находится под гормональным контролем эндокринного аппарата ПЖ [2]. В немногочисленных исследованиях представлены данные о взаимосвязи морфофункционального состояния ацинарной ткани ПЖ с характером питания и трофологическим статусом [7, 8, 10].

Состояние ПЖ у детей с МС до настоящего времени остаётся неизученным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — оценка морфофункционального состояния ПЖ у детей с МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 48 детей с различной формой и степенью ожирения в возрасте от 6 до 15 лет (23 мальчика и 25 девочек). В процессе иссле-

УДК: 616-008.9+616.37]-053.2

дования проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования по стандартным методикам.

Ультразвуковое исследование поджелудочной железы (ПЖ) до и после пищевой стимуляции, позволяющее оценить её адаптационные возможности, проведено по разработанной в клинике методике (приоритет Роспатента за № 2163464). Исследование ПЖ проводилось дважды: стандартное исследование натощак с измерением поперечных размеров органа и через 1,5–2 ч после завтрака, содержащего не менее 20 г жиров (например: 100 г 20% сметаны; 150–200 г 10% манной каши или омлет, белый хлеб с маслом, кофе или чай с молоком). После опорожнения желудка — повторное измерение поперечных размеров и расчёт процента увеличения суммы размеров головки, тела и хвоста ПЖ до и после завтрака. Для обеспечения интенсивного секреторного процесса в пищеварительный период под действием комплекса интестинальных гормонов осуществляется усиление кровотока, называемого «рабочей гиперемией». У здоровых детей прирост размеров ПЖ после приёма пищи составляет 15–40%. Отсутствие постпрандиальной реакции, когда размеры ПЖ не изменяются или увеличиваются незначительно (менее 5%), является характерным признаком хронического панкреатита (ХП) и объясняется отсутствием «рабочей гиперемии», снижением отека и оттоком секрета.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ «STATISTIKA 6.0». Достоверность различий количественных признаков с нормальным распределением рассчитывалась с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовались критерии Манна–Уитни и Уилкоксона. При сравнении величин различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связи между признаками определялся соответствующий коэффициент корреляции (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа анамнестических данных установлено, что абсолютное большинство детей имели наследственную отягощенность по ожирению и артериальной гипертензии, треть детей — по сахарному диабету 2-го типа. У каждого третьего ребенка родственники страдали заболеваниями органов пищеварения.

Первичное экзогенно-конституциональное ожирение диагностировано у всех обследованных, при

этом у трети из них (28%) отмечались признаки гипоталамической дисфункции. I–II степень ожирения выявлена у 25 (52%), а III–IV ст. — у 23 (48%) детей. В большинстве случаев (36–75%) жировая клетчатка распределялась по абдоминальному и смешанному типу, реже — по гиноидному. Длительность заболевания у 8 (17%) детей составляла менее 2 лет, тогда как у 22 (46%) — 5 лет и более. У 31 человека (64,5%) определялись признаки МС (IDE, 2007) [13].

В процессе исследования было выделено 2 группы. Основную группу составил 31 ребёнок с МС (средний возраст $12,91 \pm 1,78$ лет), группу сравнения — 17 детей с ожирением без признаков МС (средний возраст $11,45 \pm 2,72$ лет).

У всех детей при ультразвуковом исследовании диагностированы различные изменения ПЖ: у 39 детей (81%) — повышение акустической плотности, у 32 (67%) — наличие гиперэхогенных включений, у 5 (10%) — расширение панкреатического протока более 2,5 мм, причём у трети детей визуализация протока была затруднена.

Установлено, что размеры ПЖ натощак у детей основной группы превышали нормативные показатели и были статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, и составили $59,1 \pm 6,80$ мм и $54,2 \pm 7,22$ мм соответственно при норме для детей с нормальной массой тела 46–56 мм [8]. После пищевой стимуляции сумма размеров головки, тела и хвоста ПЖ в основной группе составила $64,9 \pm 7,98$ мм, а в группе сравнения — $60,5 \pm 4,41$ мм. Известно, что для обеспечения интенсивного секреторного процесса в пищеварительный период под действием комплекса интестинальных гормонов осуществляется усиление кровотока, называемого «рабочей гиперемией». У здоровых детей прирост размеров ПЖ после приёма пищи составляет 15–40% [8]. Постпрандиальная реакция в основной группе была меньше ($9,9 \pm 11,54\%$ и $13,8 \pm 6,89\%$ соответственно), что может свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей ПЖ и более высоком риске формирования хронического панкреатита (ХП) у детей с МС.

Известно, что размеры ПЖ определяются размерами головки и хвоста, тогда как ширина тела не зависит от массо-ростовых показателей ребёнка. Установлена корреляционная связь размера головки ПЖ со степенью ожирения ($r = 0,28$) и окружностью талии, являющейся маркером абдоминального ожирения ($r = 0,44$).

Определение размеров головки, тела и хвоста ПЖ до и после пищевой нагрузки позволило выявить статистически значимые различия между группами (табл. 1).

Таблица 1

Размеры поджелудочной железы до и после пищевой нагрузки ($M \pm m$)

Поджелудочная железа		Основная группа	Группа сравнения
Головка (мм)	до	24,8 ± 3,43,**	21,7 ± 3,55**
	после	27,8 ± 3,93*	25,1 ± 2,62
Тело (мм)	до	10,7 ± 1,61**	10,4 ± 1,82
	после	11,8 ± 2,50	11,5 ± 2,80
Хвост (мм)	до	24,7 ± 3,39	23,8 ± 3,46
	после	25,4 ± 3,42	23,9 ± 2,53

* — p между группами $<0,05$, ** — p до–после $<0,05$

Известно, что у здоровых детей с нормальным трофологическим статусом размеры головки относятся к размерам хвоста ПЖ как 1:1, что составляет в среднем 0,98. Увеличение головки ПЖ считается неблагоприятным фактором, т.к. панкреатит с её поражением, по мнению многих авторов, протекает тяжелее [8, 9].

Натощак соотношение головки и хвоста ПЖ в основной группе составило в среднем 0,95, в группе сравнения — 1,01. В постпрандиальном периоде отмечается неравномерное увеличение ПЖ, соотношение хвост/головка составило соответственно 0,91 и 0,95, что подтверждает полученные ранее данные о более высоком риске формирования ХП у детей с МС.

Следует отметить, что только у 3 (10%) детей основной группы и 4 (23,5%) детей из группы сравнения ($p < 0,05$) постпрандиальное увеличение размеров ПЖ было более 15%, что свидетельствовало об адекватной реакции ПЖ на пищевую нагрузку. У большинства детей основной группы и группы сравнения этот показатель имел значения от 5 до 15% (22 — 71% и 13 — 76,5% детей

соответственно), а у 5 (16%) детей основной группы — менее 5%, что может являться признаком формирования у них хронического воспалительного процесса в ПЖ.

Были проанализированы изменения в биохимическом и гормональном профиле сыворотки крови. Уровень панкреатической амилазы был повышен у 3 (10%) детей основной группы и 2 (12%) детей группы сравнения. Показатели липазы у всех детей находились в пределах нормы. Уровень глюкозы, триглицеридов, инсулина и индекса ИР (НОМА-IR) был достоверно выше у детей основной группы (табл. 2).

Известно, что длительное повышение уровня глюкозы в крови оказывает токсическое влияние (глюкозотоксичность) и способствует сужению просвета артериол за счет пролиферации их гладкомышечных клеток и нарушению кровоснабжения ткани ПЖ [6]. Звездчатые клетки, расположенные не только в печени, но и в ПЖ, активируются, что закономерно сопровождается развитием фиброза, аналогично процессу в печени. Это отрицательно сказывается на состоянии как экскреторной, так

Таблица 2

Биохимические и гормональные показатели сыворотки крови у детей ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Норма
П. амилаза (ед/л)	25,8 ± 12,59	21,7 ± 15,27	13-53
Глюкоза (моль/л)	5,6 ± 0,77*	5,02 ± 0,53	3,3-5,6
Липаза (ед/л)	19,6 ± 5,23	20,5 ± 6,9	5,6-51,3
Общ. холестерин (ммоль/л)	4,6 ± 0,92	4,2 ± 0,84	3,3-5,2
Триглицериды (ммоль/л)	1,7 ± 0,59*	1,1 ± 0,41	0,5-1,7
Инсулин (пмоль/л)	186,7 ± 72,13*	92,0 ± 58,25	20-160
НОМА-IR (ед)	7,0 ± 2,81*	3,2 ± 2,25	<3,2

* — p между группами $<0,05$

и инкреторной функций. Кроме того, токсическое действие на β -клетки ПЖ оказывает и хроническое повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК), обусловленное висцеральным ожирением [1, 5]. Так, повышение аккумуляции СЖК в β -клетках приводит к ускорению апоптоза, повышению в них синтеза церамидов и нарушению их секреторной активности. При этом выпадает ранняя фаза стимулированной секреции и нарушается импульсная секреция инсулина: 1-я (быстрая) фаза секреции инсулина, при которой опорожняются везикулы с накопившимся инсулином, отсутствует, а 2-я фаза базальной секреции осуществляется в монотонном режиме.

Установлено, что нарушения углеводного обмена у детей основной группы выявлялись в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (24 — 77% и 4 — 23,5% детей соответственно, $p < 0,05$). При этом нарушение толерантности к глюкозе диагностировалось исключительно у больных основной группы (7 — 23%), тогда как гипергликемия натощак — у 14 (45%) детей основной группы и у 3 (18%) детей группы сравнения. Выявлена взаимосвязь общего размера ПЖ до и после пищевой нагрузки с уровнем инсулина ($r = 0,40$ и $r = 0,44$) и индекса ИР (НОМА-IR) ($r = 0,46$ и $r = 0,41$), а также с уровнем триглицеридов сыворотки крови (соответственно $r = 0,48$ и $r = 0,46$).

ВЫВОДЫ

У абсолютного большинства детей с ожирением независимо от наличия МС, выявляются различные структурные изменения ПЖ: увеличение размеров, повышение экзогенности ацинарной ткани и наличие гиперэхогенных включений.

Наиболее выраженные изменения морфофункционального состояния ПЖ диагностируются у детей с МС, что выражается в снижении постпрандиальной реакции и неравномерном увеличении железы за счет головки в постпрандиальном периоде. Это свидетельствует о снижении адаптационных возможностей органа и высоком риске развития ХП у детей с МС.

Установлена взаимосвязь размера головки ПЖ со степенью ожирения, а также с показателем окружности талии, являющимся маркёром абдоминального ожирения.

Выявлена положительная корреляционная связь общего размера ПЖ до и после пищевой нагрузки с нарушениями углеводного и липидного обмена.

Полученные данные указывают на необходимость углублённого обследования детей с различной формой и степенью ожирения с целью своевре-

менной диагностики у них нарушений экскреторной и инкреторной функций ПЖ. Это позволит разработать методы целенаправленной профилактики МС и тем самым снизить риск ранней инвалидизации и преждевременной смерти от сахарного диабета II типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также улучшить качество жизни больных с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин В.Т.* Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 32–37.
2. *Коротько Г.Ф.* Секреция поджелудочной железы. — М.: Триада-Х. — 2002. — 224 с.
3. *Корочина И.Э.* Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 1. — С. 26–35.
4. *Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А.* Метаболический синдром и органы пищеварения. — М. — 2009. — 181 с.
5. *Леонтьева И.В.* Метаболический синдром как педиатрическая проблема // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 3. — С. 4–16.
6. *Липатов В.А.* Особенности кровоснабжения поджелудочной железы в зависимости от типа телосложения. Доступен по URL: <http://www.drmed.ru/s.php/1193.htm>.
7. *Маев И.В., Казюлин А.Н. и др.* Хронический панкреатит. — М: Медицина, 2005. — 504 с.
8. *Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Бращенкова А.В.* Принцип выбора полиферментных препаратов у пациентов с хроническим панкреатитом и нарушенной толерантностью к глюкозе // Гастролайн. — 2008. — № 5. — С. 37–41.
9. Ожирение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М: Медицинское информационное агентство, 2004. — 449 с.
10. *Полякова С.И.* Ранние проявления хронического панкреатита у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2003. — 22 с.
11. *Успенский Ю.П.* Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения // Клиническое питание. — 2004. — № 1. — С. 23–28.
12. *Elder D.A., Prigeon R.L., Wadwa R.P.* Cell Function, insulin sensitivity and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic adolescents and young adults // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 185–191.
13. *Zimmet P., Alberti G.* The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 2059–2061.

METABOLIC SYNDROME AND MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PANCREAS IN CHILDREN: CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIP

Bokova T. A.

◆ **Resume.** The aim of the study: evaluation of pancreatic morphofunctional state of children with metabolic syndrome (MS). 48 children were examined with different shapes and degrees of obesity, ranging in age from 6 to 15 years old (23 males and 25 females). 2 selected groups: core group-31 child with MS, the comparison group-17 children with obesity without signs of MS. Decrease the postprandial response of the pancreas, which indicates lower adaptive capacity and high risk of development of chronic pancreatitis in children with MS. The interrelation between the overall size of the gland before and after food load with violations of carbohydrate and lipid metabolism. The results indicate the need for in-depth surveys of children with a view to the correction of excretory and endocrine functions of the pancreas decrease in risk of formation of MS

◆ **Key words:** metabolic syndrome; obesity; children; pancreas.

◆ Информация об авторах

Бокова Татьяна Алексеевна — к.м.н., доцент, кафедра педиатрии факультета усовершенствования врачей. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. E-mail: bta2304@mail.ru.

Bokova Tatyana Alekseyevna — MD, PhD, Associate Professor Department of pediatrics. Moscow regional scientific research clinical institute of M.F. Vladimirsky. 61/2, Stchepkin St., Moscow, 194100, Russia. E-mail: bta2304@mail.ru.

© Н.В. Бучинская,
О.В. Калашникова, М.Ф. Дубко,
М.М. Костик, В.Г. Часнык

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. В статье представлены
данные о генетических
вариантах мукополисахаридоза
I типа и обобщен опыт лечения
за 5-летний промежуток времени.

Ключевые слова:
мукополисахаридоз I типа (МПС I);
фермент-заместительная терапия
(ФЗТ).

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ОПЫТ ФЕРМЕНТ-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом α -L-идуронидазы. Ген альфа-L-идуронидазы (IDUA) локализован на четвертой хромосоме человека в позиции 4p16.3 Gene: [04p163/IDUA] [13].

В настоящее время в гене альфа-L-идуронидазы человека выявлено более 50 мутаций. Исторически, МПС I был разделен на 3 клинических подтипа: Гурлер (тяжелый), Шейе (легкий/мягкий) и Гурлер-Шейе (промежуточный). Эта классификация основана на клинических проявлениях, включающих возраст начала заболевания, степень и спектр пораженных органов (включая поражение ЦНС). В настоящее время нет определенных клинических или биохимических критериев, которые могли бы четко разделить эти подтипы. Выявленные 3 подтипа МПС I представляют широкий спектр клинических фенотипов, обусловленный высокой степенью генотипической гетерогенности и связанный с различной остаточной активностью фермента [10, 13].

В основе терапевтических планов мукополисахаридоза I типа лежат фермент-заместительная терапия (ФЗТ), трансплантация костного мозга (ТКМ), подавление синтеза субстрата, а также симптоматическое лечение.

ФЗТ. С 30 апреля 2003-го года Министерством фармацевтической и пищевой промышленности США и с 11 июня 2003 г. специальная европейская комиссия утвердили к применению новый препарат заместительной терапии для лечения всех проявлений мукополисахаридоза I типа, кроме неврологических — *Aldurazyme*[®] (*laronidase*), разработанный компаниями *BioMarin* и *Genzyme*. С 19 мая 2008 г. зарегистрирован и в России. Поскольку *Aldurazyme*[™] явился первым уникальным (orphan) препаратом для лечения МПС I, одобренным Евросоюзом, компании получили исключительные рыночные права на препарат сроком на 10 лет.

ФЗТ показана для длительного лечения пациентов с подтвержденным МПС I. Препарат вводится внутривенно один раз в неделю в дозе 100 ед./кг, или 0,58 мг/кг. Начальная скорость введения — 2 ед./кг/час, которая постепенно увеличивается каждые 15 минут до максимума 43 ед./кг/час. Такая скорость поддерживается до конца инфузии. Общая продолжительность инфузии составляет не менее 3 часов.

Описанные эффекты ФЗТ включают в себя:

- Улучшение респираторной функции.
- Улучшение функциональных возможностей и ежедневной активности.
- Снижение экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) мочи.
- Уменьшение размеров печени.
- Улучшение качества жизни.
- Не влияет на неврологическую симптоматику.
- Почти у всех пациентов, получающих Альдуразим, появляются антитела к 3-му месяцу лечения.
- Не обнаружилось четкой корреляции между появлением антител и нежелательных реакций [5].

В Европе начато применение иммуносупрессивных препаратов (метотрексат, циклоспорин А) для снижения выработки антител в ходе многоцентрового исследования ALID02307.

УДК: 616-056.7

Мониторирование уровня антител в настоящее время в России не проводится.

По данным длительного наблюдения за пациентами, находящимися на лечении Альдуразимом, в течение первых трех лет терапии наблюдалось постепенное улучшение подвижности суставов, что является важной характеристикой качества повседневной жизни [11].

ТКМ. Первая трансплантация костного мозга была проведена при синдроме Гурлер более 25 лет назад [9] и является единственным доступным методом лечения, который может предотвратить прогрессирующее поражение центральной нервной системы. Хотя ТКМ была признана эффективным методом лечения по некоторым параметрам (нормализация размеров печени и селезенки, стабилизация прогрессирования гипертрофической кардиомиопатии и ортопедических изменений, возможность положительного влияния на поражение центральной нервной системы), но не всегда достигается успешный исход у пациентов с синдромом Гурлер и до настоящего времени существует множество факторов ограничивающих применение данного метода лечения. Несмотря на существующую в настоящее время фермент-заместительную терапию, разработанную для МПС I типа, при синдроме Гурлер она недостаточно эффективна в связи с невозможностью проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер.

ТКМ при синдроме Гурлер

Группа Frantoni [7] была первой, предположившей возможность перекрестной коррекции метаболизма в культуре фибробластов, полученных при биопсии у пациентов с синдромом Гурлера и синдромом Хантера. Подобные результаты были получены *in vivo* Di Ferrante et al. [4]: введение пациентам с синдромом Гурлера (Хантера) плазмы крови от здорового человека вызвало деградацию гликозаминогликанов. Результаты наблюдения о первом опыте применения ТКМ при синдроме Гурлер были обобщены Hobbs et al. в 1981 году [9].

Патофизиология ТКМ

Донорские стволовые клетки крови становятся эндогенным источником дефицитного фермента. Различные периферические ткани (включая печень, селезенку, легкие и сердце) предположительно получают фермент как от макрофагов РЭС, так и от лейкоцитов периферической крови. Т.к. свободный фермент не способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, в ЦНС фермент может поступить только благодаря макрофагам. В ЦНС макрофаги дифференцируются в микроглию, которая секретирует фермент для окружающих нейронов [10].

Течение заболевания после ТКМ

С момента проведения первой ТКМ (более 25 лет назад) [3] около 500 ТКМ при синдроме Гурлер было проведено во всем мире. При этом около 40% ТКМ при лизосомных болезнях накопления было проведено при синдроме Гурлер [6]. После трансплантации было выявлено значительное улучшение в клинической картине, но результат варьировал в различных органах и тканях (наблюдение после трансплантации более 3 лет).

В течение 3 месяцев после успешной ТКМ, активность фермента, которая отсутствовала или была значительно снижена у детей с синдромом Гурлер, не получавших лечения, повышалась до уровня донорской (гетерозиготный носитель или непораженная гомозигота).

В то же время ранее повышенный уровень экскреции гликозаминогликанов снижается до уровня верхней границы нормы для данного возраста, с небольшим количеством дерматан сульфата и большей фракцией гепаран сульфата — по данным электрофореза. Полученные биохимические сдвиги (активность фермента и уровень экскреции гликозаминогликанов) остаются стабильными в течение длительного времени, что обеспечивается донорским химеризмом. [2, 8, 12, 14, 15, 16].

Подавление синтеза субстрата — использование препарата Генштейн (Сойфем®). Это препарат, содержащий растительные эстрогены, одним из эффектов которого, является подавление синтеза гликозаминогликанов.

Симптоматическая терапия: ортопедическая и хирургическая коррекции, терапия развивающейся сердечной недостаточности, профилактика и лечение интеркуррентных инфекций. Из хирургических вмешательств наиболее частой является мириготомия. Также часто выполняются грыжесечение, аденоид/тонзиллоэктомия и вмешательства, связанные с коррекцией карпального туннельного синдрома [1].

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка распространенности генетических вариантов заболевания, первых симптомов болезни и анализ результатов фермент-заместительной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты работы по обследованию и лечению детей с диагнозом МПС I типа в 2007–2012 годах на базе 3-го педиатрического отделения ГБОУ ВПО СПбГПМУ. Всего в исследование включено 9 детей. При первичном поступлении на отделение каждый ребенок проходил стартовое

комплексное обследование, включающее объективный осмотр, клинико-биохимическое обследование, анализ мочи на экскрецию гликозаминогликанов, ультразвуковое сканирование, ЭКГ, рентгенологическое обследование по показаниям, осмотры специалистов (невролог, офтальмолог, хирург-ортопед, отоларинголог, сурдолог, кардиолог), исследование качества жизни. В дальнейшем на фоне ФЗТ повторные обследования проводились с частотой 1 раз в 6 месяцев с оценкой эффективности терапии.

Также нами были исследованы анамнезы жизни и болезни детей для выявления ранних симптомов заболевания с целью составления рекомендаций для специалистов и родителей по ранней диагностике страдания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены сроки появления симптомов заболевания у обследованных детей.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, при МПС I типа в первом полугодии обращали на себя внимание: изменения при нейросонографии (признаки гидроцефалии) 71 %, задержка психомоторного развития 57 %, нейросенсорная тугоухость 29 %, помутнение роговицы 29 %, гурлероподобный фенотип и гепатомегалия в 29 %, постоянная заложенность носа и ринит в 29 %, кифосколиоз и шум в сердце при аускультации в 14 % случаев. При дальнейшем наблюдении за ребенком до 1 года соотношение составило: изменения при нейросонографии (признаки гидроцефалии) 86 %, задержка психомоторного развития 86 %, нейросенсорная тугоухость 43 %, помутнение роговицы 43 %, кифосколиоз 57 %, гурлероподобный фенотип в 57 %, гепатомегалия и шум в сердце при аускультации в 43 %, пупочная грыжа в 29 % постоянная заложенность носа и ринит в 29 % случаев.

Сроки появления симптомов заболевания у обследованных детей

Таблица 1

Симптомы	Пациенты						
	1. Ч.И.	2. С.А.	3. С.Л.	5. Т.М.	6. П.Д.	7. И.А.	8. Л.М.
Нарушения сна, апноэ	2 г.	2 г.	2 г.	–	–	4 г.	–
Нарушения поведения	1 г. 3 мес.	1 г. 6 мес.	1 г. 6 мес.	–	–	8 мес.	–
Гепатомегалия	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г.	2 мес.	3 г. 9 мес.	6 мес.
Заложенность носа, постоянный ринит	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 1 мес.	2 мес.	5 лет	4 мес.
Задержка психомоторного развития	1 г. 3 мес.	6 мес.	6 мес.	7 мес.	3 мес.	8 мес.	6 мес.
Спленомегалия	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	–	7 мес.	5 лет	–
Пупочная грыжа	1 г. 3 мес.	1 г. 1 мес.	1 г. 1 мес.	1 г.	7 мес.	5 лет	–
Паховая грыжа	1 г. 3 мес.	–	–	–	–	3 мес.	2 г. 1 мес.
Нейросенсорная тугоухость	1 г. 3 мес.	5 мес.	5 мес.	–	9 мес.	5 лет	2 г. 1 мес.
Шум в сердце при аускультации	5 лет	5 лет 6 мес.	5 лет 6 мес.	1 г.	11 мес.	3 г. 9 мес.	6 мес.
Кифосколиоз	1 г. 3 мес.	1 г. 1 мес.	1 г. 1 мес.	1 г.	9 мес.	1 г.	6 мес.
Изменение кисти «когтистая лапа»	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г.	1 г.	8 мес.	–
Густые черные брови	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г.	3 мес.	8 мес.	6 мес.
Широкий, короткий нос (не семейная особенность)	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г.	с рождения	8 мес.	6 мес.
Большие ушные раковины и мочки	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г.	с рождения	8 мес.	–
Широкие «отечные» десна	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г.	с рождения	8 мес.	–
Плотная кожа	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г.	7 мес.	5 лет	–
Тугоподвижность суставов	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г.	3 мес.	5 лет	6 мес.
Помутнение роговицы	1 г. 3 мес.	5 мес.	5 мес.	1 г. 2 мес.	10 мес.	3 г. 9 мес.	2 г.
Изменения на нейросонографии (гидроцефалия)	1,5 мес.	3 мес.	3 мес.	3 мес.	2 мес.	8 мес.	2 г.
Густые жесткие выходящие волосы	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 2 мес.	1 г. 3 мес.	5 лет	–
Установка диагноза	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г. 3 мес.	1 г.	11 мес.	2 г. 11 мес.	6 мес.

Таблица 2

Генетический вариант мукополисахаридоза и эффект фермент-замещающей терапии у обследованных детей

Пациент	Пол	Диагноз	Мутация	Дата установки диагноза (возраст ребенка)	Дата начала терапии (возраст ребенка)	Количество проведенных инфузий	Побочные реакции	Эффекты ФЗТ	Исходы
1. Ч.И.	м	МПС I Н	Q70X/Q70X	11.2002 (1 г. 3 мес.)	05.2007 (5 л. 9 мес.)	162	Лихорадка 37,5, головная боль? на начальные инфузии	Увеличение двигательной активности, произносит больше слов, уменьшение размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой	Посмертный диагноз: острая легочно-сердечная недостаточность в возрасте 10 лет 8 мес.
2. С.А.	ж	МПС I Н	Q70X/Q70X	02.2003 (1 г. 3 мес.)	12.2007 (6 л. 1 мес.)	181	Крапивница на 6-ю и 7-ю инфузии	Исчезновение ночных апноэ, спонтанных рвот, сокращение размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой	Из монохориальной двойни (1). Посмертный диагноз: острая легочно-сердечная недостаточность в возрасте 11 лет
3. С.Л.	ж	МПС I Н	Q70X/Q70X	02.2003 (1 г. 3 мес.)	12.2007 (6 л. 1 мес.)	55	Крапивница на 7-ю и 8-ю инфузии	Исчезновение ночных апноэ, спонтанных рвот, улучшение движений в суставах, сокращение размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой	Из монохориальной двойни (2). Посмертный диагноз: Острая легочно-сердечная недостаточность в возрасте 7,5 лет
4. П.	м	МПС I Н	–	2007 (2 г.)	–	–	–	–	ТКМ в 2-летнем возрасте, недостаточный эффект, нуждается в ФЗТ
5. Т.М.	ж	МПС I Н/S	–/Q70X	11.2009 (1 г. 3 мес.)	11.2009 (1 г. 3 мес.)	22	–	Улучшение ПМР	Посмертный диагноз: РТПХ после ТКМ
6. П.Д.	м	МПС I Н	W47X/Q70X	07.2009 (11 мес.)	08.2009 (1 г.)	28	5, 6, 7 инфузий зарегистрирована рвота; однократно зарегистрирована лихорадка до 37,5 °С на фоне денатации	Стабилен по кардиомиопатии, сокращение размеров печени, нормализация размеров селезенки, исчезли ночные апноэ, дыхание стало менее шумным, снижение экскреции ГАГ мочи	Успешная ТКМ в 03.2010 г., не нуждается в ФЗТ, ПМР с положительной динамикой, но сохраняется отставание. Успешно перенес 2 оперативных вмешательства по коррекции кифоза грудного отдела позвоночника с постановкой металлоконструкции
7. И.А.	м	МПС I Н	–	10.2008, (3 г. 8 мес.)	С 01.2010 г. (4 г. 11 мес.), нерегулярно, с 04.2011 г. (6 л. 2 мес.) регулярно	51	Тошнота, рвота, цианоз, крапивница, повышение АД сист. до 140 мм рт. ст. на начальные инфузии	Увеличение двигательной активности, нормализация размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ мочи	Вторичная миокардиопатия (гипертрофия миокарда обоих желудочков), НК II В-III. Высокая легочная гипертензия. Получает терапию: капотен, верошпирон, гипотиазид, басентан с положительным эффектом. Летальный исход во сне в возрасте 8 лет 2 месяца
8. Л.М.	ж	МПС I Н/S	Q70X/del C683	01.2011 г. (4 мес.)	04.2011 г., 7 мес.	82	–	Увеличение двигательной активности, произносит больше слов, нормализация размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой	Ранняя постановка диагноза обусловлена повторным случаем МПС в данной семье. Планируется проведение ТКМ, идет поиск донора
9. У.	ж	МПС I Н	–	08.2012	08.2012	22	–	Увеличение двигательной активности, произносит больше слов, нормализация размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой	Проведена ТКМ, ранний посттрансплантационный период

Правильный диагноз был установлен до 1 года в 43 % случаев.

Генетический вариант мукополисахаридоза и некоторые результаты проведения фермент-заместительной терапии представлены в таблице 2.

На основании анализа данных, представленных в таблице 2, можно сделать вывод, что среди пациентов с МПС I типа в Санкт-Петербурге преобладающей является мутация Q70X, в отличие от данных по Европе, где преобладает мутация W402X. ФЗТ оказалась весьма эффективным средством лечения. Среди побочных эффектов не отмечено серьезных. Самыми частыми являлись кожные сыпи (33 %), лихорадка (22 %), тошнота и рвота (22 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При проведении ФЗТ уровень экскреции ГАГ у наблюдаемых нами детей уменьшился на 56%, 33% у девочек № 2 и № 3, и на 71% — у мальчика № 1.
2. Уменьшение уровня экскреции ГАГ ассоциировалось с клинически определяемым улучшением состояния детей.
3. Зарегистрировано существенное уменьшение размеров печени и селезенки по данным УЗИ и объективных осмотров.
4. У всех детей за время наблюдения отсутствовало прогрессирование гидроцефалии и гипертрофии левого желудочка сердца.
5. У всех детей зарегистрировано улучшение эмоционального статуса и двигательной активности, улучшение сна и исчезновение ночных апноэ.
6. В целом несмотря на то, что наш опыт подтверждает динамику снижения экскреции уровня ГАГ, зарегистрированную в клиническом исследовании ALID-014-02, а продолжительность лечения была даже больше, эффект назначения Aldurazyme™ у части детей был не очень выраженным, что по видимому связано с поздним началом ФЗТ.
7. В последние 2 года существенно снизился возраст постановки диагноза при синдроме Гурлер, соответственно ФЗТ и поиск донора для проведения ТКМ начинаются до достижения ребенком возраста 24 месяцев, что существенно улучшает дальнейший прогноз. Т.е. в Санкт-Петербурге нет случаев поздней диагностики тяжелых форм МПС, а раннее начало терапии позволяет подготовить ребенка для более успешного проведения ТКМ. По данным показателям уровень помощи детям соответствует европейским стандартам [11].
8. Наш опыт свидетельствует о том, что для более раннего выявления заболевания целесообразно:
а) введение НСГ в стандарт осмотров детей первого года жизни в 3-месячном возрасте;

- б) при наличии изменений на НСГ ребенка целесообразно проконсультировать у отоларинголога, офтальмолога, ортопеда, хирурга в возрасте 6 месяцев; в этом же возрасте необходимо провести УЗ-исследование органов брюшной полости
- в) при выявлении узким специалистом хотя бы одного из вышеперечисленных симптомов заболевания в сочетании с изменениями на НСГ рекомендуется консультация генетика и анализ мочи на экскрецию гликозаминогликанов.

Дальнейшая тактика определяется типом выявленного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arn P., Wraith J. E., Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I registry // J. of Pediatrics. — June 2009. — Vol. 154, N 6.
2. Church H., Tylee K., Cooper A. et al. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. Bone Marrow Transplant. — 2007. — Vol. 39. — P. 207–210.
3. Constantopoulos G., Iqbal K., Dekaban A.S. Mucopolysaccharidosis types IH, IS, II, and IIIA: glycosaminoglycans and lipids of isolated brain cells and other fractions from autopsied tissues // J. Neurochem. — 1980. — Vol. 34. — P. 1399–1411.
4. Di Ferrante N., Nichols B.L., Donnelly P.V. et al. Induced degradation of glycosaminoglycans in Hurler's and Hunter's syndromes by plasma infusion // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 1971. — Vol. 68. — P. 303–307.
5. Dickson P., Peinovich M., McEntee M. et al. Immune tolerance improves the efficacy of enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis // I. J. Clin. Invest. — 2008 Aug. — Vol. 118(8). — P. 2868–2876.
6. EBMT registry. <http://www.ebmt.org/4Registry/registry1.html>. 2007. Ref Type: Electronic Citation., IBMTR registry. <http://www.cibmtr.org>. 2007. Ref Type: Electronic Citation.
7. Fratantoni J.C., Hall C.W., Neufeld E.F. The defect in Hurler and Hunter syndromes. II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 1969. — Vol. 64. — P. 360–366.
8. Guffon N., Souillet G., Maire I. et al. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation // J. Pediatr. — 1998. — Vol. 133. — P. 119–125.
9. Hobbs J.R., Hugh-Jones K., Barrett A.J. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation // Lancet. — 1981. — Vol. 2. — P. 709–712
10. Krivit W., Sung J.H., Shapiro E.G. et al. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous

system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Cell Transplant.* — 1995. — Vol. 4. — P. 385–392.

11. Pastores G., Muenzer J., Beck M., Clarke L., Wraith E. Long-term improvements in joint range of motion in mucopolysaccharidosis I (MPS I) patients treated with Aldurazyme® (Laronidase) in A phase 3 extension study. Presented at the Third Symposium on Lysosomal Storage Diseases. — April 6–8, 2006. — Berlin Germany.
12. Peters C., Shapiro E.G., Anderson J. et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLAhaploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood.* — 1998. — Vol. 91. — P. 2601–2608.
13. Roubicek M., Gehler J., Spranger J. The clinical spectrum of alpha-L-iduronidase deficiency // *Am. J. Med. Genet.* — 1985. — Vol. 20. — P. 471–481.
14. Souillet G., Guffon N., Maire I. et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant.* — 2003. — Vol. 31. — P. 1105–1117.
15. Vellodi A., Young E.P., Cooper A. et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child.* — 1997. — Vol. 76. — P. 92–99.

16. Whitley C.B., Belani K.G., Chang P.N. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am. J. Med. Genet.* — 1993. — Vol. 46. — P. 209–218.

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I: GENETIC VARIANTS AND ENZYME REPLACEMENT THERAPY EXPERIENCE IN SAINT-PETERSBURG

Buchinskaya N.V., Kalashnikova O.V., Dubko M.F., Kostik M.M., Chasnyk V.G.

◆ **Resume.** In this article we describe a 5th years experience of enzyme replacement therapy (ERT) of mucopolysaccharidosis (MPS) type I, an autosomal recessive disease caused by deficiency of α -L-iduronidase. ERT by Aldurazyme (BioMarin, Genzyme, USA) used for patients with proved MPS I. The drug was intravenously administered in a dose 100 U/kg or 0,58 mg/kg per week. Also we evaluate the prevalence of genetic variants and first symptoms of the disease on a base of results of clinical examination and therapy children with MPS I in 2007–2012 years in 3rd pediatric department of State Pediatric Medical University. Composed recommendations for early diagnostic MPS I for specialists and parents.

◆ **Key words:** mucopolysaccharidosis type I; enzyme replacement therapy.

◆ Информация об авторах

Бучинская Наталья Валерьевна — медицинский лаборант кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ro-mask@mail.ru.

Калашникова Ольга Валерьевна — к.м.н., заведующая 3-м педиатрическим отделением, доцент кафедры, клиника и кафедре госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: koira7@yandex.ru.

Дубко Маргарита Федоровна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: andrq@rambler.ru.

Костик Михаил Михайлович — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Buchinskaya Natalya Valeryevna — medical laboratory assistant, Chair of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ro-mask@mail.ru.

Kalashnikova Olga Valeryevna — MD, Ph.D., Head of 3rd Pediatric Department, Associate Professor Department and Chair of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: koira7@yandex.ru.

Dubko Margarita Fedorovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: andrq@rambler.ru.

Kostik Mikhail Mikhaylovich — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

Chasnyk Vyacheslav Grigoryevich — MD, Professor, Head, Chair of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

© А. Т. Камилова,
Д. Х. Дустмухамедова,
З. А. Хушвактова, В. Н. Сыров

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ Республики Узбекистан; Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан

Резюме. В статье представлены результаты исследования нарушений энергетического обмена и возможности его коррекции фитостероидом экдистен при целиакии (Ц) у детей. Исследование проводилось за период с января 2009 по декабрь 2012 года в отделении гастроэнтерологии РСНПМ Центра педиатрии. Было обследовано 45 детей с Ц в возрасте от 3 до 14 лет. Проведенные исследования показали, что у пациентов с Ц нарушены процессы энергообразования: снижен синтез АТФ и АДФ, увеличено их соотношение, 4-кратное снижение ЛТТ и ГТТ, констатирован прирост показателя соотношения лактат/пирувата, что свидетельствует о преобладании у детей тканевой гипоксии. Лечение больных с Ц с использованием фитостероида (экдистен) сокращает продолжительность клинико-лабораторных симптомов и улучшает показатели энергетического обмена.

Ключевые слова: целиакия; дети; энергетический обмен; лечение; фитостероид экдистен.

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

Актуальность проблем, связанных с хроническими заболеваниями кишечника, обусловлена их широким распространением среди детского населения, а также частотой развития тяжелых форм с неблагоприятными исходами и непредсказуемостью прогноза. Особое место среди них занимает целиакия — наиболее неблагоприятное в прогностическом отношении заболевание, характеризующаяся диффузной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, которая развивается в результате непереносимости глютена (белка клейковины злаков) [1–7, 18]. Проведенными ранее исследованиями установлено, целиакия (Ц) у детей в нашем регионе протекает с выраженными метаболическими нарушениями, что обуславливает необходимость коррекции данных состояний [5].

В настоящее время единственным методом лечения Ц является пожизненная безглютеновая диета. Приверженность к этой очень ограничительной диете является весьма затруднительной из-за имеющегося глютена в содержимом многих продуктов. Даже при строгом соблюдении диеты непроизвольное употребление глютена колеблется от нескольких миллиграммов до 2 г в день [17, 20]. Прием даже такого незначительного количества глютена может вызвать клинические признаки и гистологические изменения: атрофию слизистой тонкой кишки и увеличение внутриэпителиальных лимфоцитов [14, 22].

Поэтому многие пациенты, даже если они следуют строгой аглютеновой диете, не достигают клинической ремиссии, и при этом отсутствует полное восстановление слизистой оболочки тонкой кишки даже на фоне длительной безглютеновой диеты [15, 19].

Таким образом, только соблюдение безглютеновой диеты не является достаточным для полного контроля за состоянием многих пациентов с Ц.

В настоящее время продолжают попытки выявления новых звеньев патогенеза энтеральной недостаточности и разработки на их основе патогенетических подходов к лечению этой тяжелой патологии. В течение последнего десятилетия в медицине интенсивно развивается метаболическое направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ обменных процессов различных уровней как основу или фон для многих болезней. Особенно активно формируются представления о роли нарушений клеточного энергообмена в течении самых разнообразных патологических процессов. Ключевым звеном этого комплекса являются митохондрии — структуры, имеющиеся в цитоплазме всех клеток, и выполняющие жизненно важные для каждой клетки функции. С учетом вышесказанного ясно, что нарушения клеточного энергообмена, в основе которых, в первую очередь, лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений [9, 10].

Индикатором энергетического состояния клеток можно считать уровень адениловых нуклеотидов и, в первую очередь, АТФ, отражающий завершающий этап накопления энергии тканью. Энергетический уровень ткани характеризуется также суммой всех адениннуклеотидов и их соотношением [9].

Важным является факт подтверждения эффективности фитостероидов в стимуляции белоксинтезирующих процессов в организме [11]. В качестве модуляторов энергетического обмена интерес пред-

УДК: [616.34+616-056.7]-053.2

ставляют работы отечественных исследователей по использованию фитостероидов, выделенных из левзеи сафлоровидной и живучки туркестанской на биоэнергетику клеток печени в условиях гепатита, характеризующегося, прежде всего, резкими изменениями функционирования митохондрий [12].

Поведенными исследованиями *in vitro* [6] нами получены данные о явном разобщении дыхательной цепи в суспензии митохондрий в модели энтеральной недостаточности у растущих крыс. При использовании в качестве корректирующего препарата экдистена было обнаружено, что практически все показатели окислительного фосфорилирования приближались к контрольным значениям.

Целью нашего исследования явилось: обосновать применение фитостероида экдистен для коррекции нарушения энергетического обмена при целиакии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены у 45 детей с Ц в возрасте от 3 до 14 лет, средний возраст составил $7,1 \pm 2,3$ лет.

Диагноз Ц был верифицирован на основании положительных тестов к тканевой транслугтаминазе Ig A (увеличение более 10 раз от нормы), и результатов биопсии слизистой тонкой кишки с оценкой гистологических изменений по March. Диагноз Ц у 26% пациентов был установлен в возрасте до 1 года, у 43,5% до 5 лет, у 26,0% до 8 лет и старше 8 лет у 4,5%. Для изучения состояния пищеварения и всасывания дисахаридов использовали нагрузочные тесты с глюкозой — глюкозотолерантный тест (ГТТ), которые вводились перорально из расчета 1,75 г/кг с последующим определением содержания глюкозы глюкозооксидазным методом через 30 и 60 минут. За норму считали увеличение гликемии в течение часа более чем на 1,1 ммоль/л. Определение АТФ и АДФ в сыворотке крови проводили хроматографическим методом на газо-жидкостном хроматографе «LKB» (Швеция), с последующим спектрометрированием на СФ «BEKMAN». Пировиноградную и молочную кислоты определяли на биохимическом анализаторе «Basis Secomat» (Франция). Содержание пировиноградной кислоты определяли по методу Friedman F. Et al. [8]. Контрольную группу (здоровые) составили 17 детей идентичных возрастов.

Для коррекции в качестве препарата, улучшающего процессы окислительного фосфорилирования, мембранное пищеварение и всасывание в тонкой кишке применен фитостероид экдистен — природное соединение стероидной структуры, выделенное из корней и корневищ левзеи сафлоровидной, созданный Институтом химии растительных веществ АН РУз. Были разработаны следующие дозы препарата: 2,5 мг на кг веса в сутки в течение 14 дней.

Для оценки эффективности препарата в комплексном лечении детей с Ц сравнивались 2 группы больных: первая группа, включавшая в себя 20 детей, получала базисную терапию (элиминационная диета, панкреатические ферменты, пробиотики, частичное парентеральное питание по показаниям), 25 детей вошли в группу больных, находившихся на модифицированном лечении (базисная терапия + экдистен в дозе 2,5 мг/кг/сут внутрь в течение 14 дней). Эффективность препарата оценивали по клиническим проявлениям, а также по лабораторным исследованиям, отражающим состояние мембранного и полостного гидролиза и всасывания, оценка состояния клеточной энергетики проводилась по содержанию молочной и пировиноградной кислот, их соотношению, количеству адениловых нуклеотидов в крови через 3 месяца.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по критерию Стьюдента–Фишера. Вычисляли среднюю арифметическую величину (М), среднюю ошибку (стандартная ошибка — m), и показатель достоверности (Р). Величину Р меньше 0,05 рассматривали как показатель достоверных различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проводилось за период с января 2009 по декабрь 2012 года в отделении гастроэнтерологии РСНПМ Центра педиатрии. Среди пациентов с Ц преобладали мальчики (54%).

Сравнительный анализ показателей мембранного пищеварения и всасывания выявил почти 4-кратное снижение ЛТТ и ГТТ (табл. 1). После базисной терапии у детей отмечалась тенденция к повышению уровня прироста гликемии. Модифицированная терапия положительно влияла на показатели мембранного пищеварения и всасывания, что подтверждено достоверным повышением прироста гликемии у детей ($P < 0,001$).

Таблица 1

Сравнительный анализ прироста гликемии

Показатель (ммоль/л)	До лечения	Базисная терапия	Базисная терапия + экдистен	Р	Контроль (норма)
Глюкозотолерантный тест	$0,5 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,04$	$<0,001$	$1,64 \pm 0,18$
Лактозотолерантный тест	$0,4 \pm 0,03$	$0,5 \pm 0,05$	$1,0 \pm 0,05$	$<0,001$	$1,52 \pm 0,12$

Р — достоверность различий базисной и модифицированной терапией

Динамика содержания адениловых нуклеотидов в плазме крови у детей с Ц и на фоне лечения экдистеном

Таблица 2

Показатель нМоль/л	Контрольная группа	Ц					
		До лечения	P1	Базисная терапия	P2	Базисная терапия + экдистен	P3
АТФ	133,4±5,3	118,6±5,4	<0,05	124,5±6,1	>0,05	129,6±5,9	<0,10
АДФ	20,2±4,3	11,1±1,7	<0,05	18,1±2,1	<0,01	19,3±2,2	<0,002
АТФ/АДФ	6,6	10,7		6,88		6,71	

P1 — достоверность различий между данными контрольной группы и больных Ц до лечения, P2 — достоверность различий между данными до и после лечения, P3 — достоверность различий между данными до и после модифицированного лечения

При исследовании содержания адениловых нуклеотидов в плазме крови у больных Ц выявлено снижение содержания АТФ по сравнению с контрольной группой до 118,6±5,4 нМоль/л, при норме 133,4±5,3 нМоль/л. Снижение значений АДФ было еще более значимым (11,1±1,7 при норме 20,2±4,3 нМоль/л), что свидетельствовало не только о нарушении продукции АДФ, но и транспортных механизмов мембран клеток. В группах детей с Ц имело место повышение коэффициента отношения АТФ и АДФ (АТФ/АДФ): этот коэффициент составил 10,7 при норме 6,6 (табл. 2).

После проведения базисной терапии при Ц отмечена тенденция к повышению содержания в сыворотке крови АТФ ($P < 0,10$). Достоверное повышение этого показателя нами прослежено только после применения модифицированного комплексного лечения, но до контрольных цифр значения не доходила. Такая же закономерность нами прослежена и со стороны АДФ в сыворотке крови. Под действием модифицированного комплексного лечения коэффициент АТФ и АДФ снизился до нормальных цифр: этот коэффициент составил 6,7 при норме 6,6.

Исследование состояния гликолитических процессов в организме включало: определение молочной кислоты, пировиноградной кислоты в сыворотке крови, окислительно-восстановительного потенциала системы молочная-пировиноградная кислоты. Нами выявлены изменения соотношений аэробных и анаэробных процессов у пациентов с Ц. На активацию анаэробных процессов указывает некоторое накопле-

ние в крови продукта гликолиза — молочной кислоты до 10,9±0,9 мг% при норме 9,04±0,9 мг%. Содержание пировиноградной кислоты у детей было в 2 раза ниже контроля (соответственно 0,32±0,02 мг%, при норме 0,71±0,04 мг%). Имеет место повышение коэффициента отношения молочной и пировиноградной кислоты (ОМП): он составил 250,2 мВ при норме 238 мВ (табл. 3). Повышение показателей гликолитических процессов может свидетельствовать об активации анаэробного пути энергообразования как компенсаторная реакция на снижение окислительных процессов.

Как видно из таблицы, содержание молочной кислоты в сыворотке крови после проведения базисной терапии оставалось на исходном уровне. Достоверное повышение данного показателя прослежено после проведения модифицированного лечения. После проведения базисной терапии со стороны этих показателей отмечена положительная динамика, а после комплексной терапии констатировано достоверное улучшение со стороны ОВП.

В литературе имеются единичные работы, отражающие состояние энергетического обмена у пациентов с целиакией. Так, A. Lerner, N. Gruener и соавт. [21] предположено, что Ц может рассматриваться как причина вторичной карнитиновой недостаточности.

Исследованиями Francoise Briet и др. [16] установлено снижение активности 1 комплекса дыхательной цепи у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника на фоне недостаточности питания. Авторы предполагают, что митохондриаль-

Динамика содержания пировиноградной, молочной кислот и окислительно-восстановительного потенциала системы молочная-пировиноградная кислота

Таблица 3

Показатель Мг %	Контрольная группа	Ц					
		До лечения	P1	Базисная терапия	P2	Базисная терапия + экдистен	P3
Лактат	9,04±0,9	10,9±0,9	<0,10	9,56±3,1	>0,05	9,2±1,9	<0,10
Пируват	0,71±0,04	0,32±0,02	<0,001	0,53±0,03	<0,001	0,65±0,03	<0,001
ОВП	238	250		242		240	

P1 — достоверность различий между данным контрольной групп и пациентов с Ц до лечения, P2 — достоверность различий между данными Ц до и после базисного лечения, P3 — достоверность различий между данными Ц до и после модифицированного лечения

ная недостаточность I комплекса дыхательной цепи, установленная в мононуклеарах периферической крови является маркером недостаточности питания.

Описание случая атрофии слизистой тонкой кишки у пятимесячного младенца приводят Bonnemains С. и соавт. [13]. Диета без молока и глютена была не эффективной, но активность I, III и V комплексов дыхательной цепи была резко снижена, что свидетельствует о сопоставимости митохондриального истощения с энтеральной недостаточностью.

Примерно такие же результаты были получены при экспериментальных исследованиях Nieto N. и соавт. [23]. Цель проведенного ими исследования состояла в том, чтобы оценить влияние серьезного недоедания белка на антиокислительную систему защиты в тонкой и толстой кишке крыс. Результаты показали, что хроническая диарея и серьезное недоедание белка способствовали подавлению антиокислительной системы защиты как в тонкой, так и в толстой кишке, которая может играть важную роль в патогенезе данной патологии и поддержании порочного круга malabsorption-diarrhea-malnutrition в младенчестве.

Таким образом, у пациентов с Ц нарушены процессы энергообразования: снижен синтез АТФ и АДФ, увеличено их соотношение. Можно предположить, что хроническая энтеральная недостаточность у больных сопровождается выраженным нарушением энергообмена как на этапе окислительного фосфорилирования, так и на этапе переноса АДФ через мембрану клетки ионами водорода. Нарушение энергетического обмена неблагоприятно сказывается на всей синтетической деятельности организма, так как синтез любого вещества сопровождается затратой энергии [10]. С одной стороны, дефицит энергообразования ведет к нарушению всасывания в кишечнике основных пищевых ингредиентов, с другой стороны, нарушение всасывания приводит к отрицательным сдвигам в энергетическом обмене.

У детей с Ц констатирован прирост показателя состояния лактат/пирувата, что свидетельствует о преобладании у детей тканевой гипоксии, что, по видимому, связано с длительностью патологического процесса.

В отличие от базисной терапии лечение больных с Ц с использованием фитоэкдистериода (экдистен) сокращает продолжительность клинико-лабораторных симптомов среди пациентов с целиакией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев В.Г. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения целиакии // Клинич. фармакология и терапия. — М.: 2004. — № 1. — С. 34–38.
2. Ахмедова И.М. Нарушение роста при хронических заболеваниях тонкой кишки у детей // Тезисы научно-практической конференции «Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития». — Ташкент, 2007. — С. 69.
3. Бельмер С.В. Целиакия // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 188–190.
4. Камилова А.Т. Модель медико-социальной реабилитации детей инвалидов в Узбекистане на примере больных с целиакией // Медицинский журнал Узбекистана. — 2006. — № 3. — С. 44–47.
5. Камилова А.Т. Энзимопатии тонкой кишки у детей (эпидемиология, дифференциальный диагноз, лечение): Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Ташкент, 2001. — 37 с.
6. Камилова А.Т., Левицкая Ю.В., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А., Чарышникова О.С. Коррекция нарушений окислительного фосфорилирования в модели хронической энтеральной недостаточности // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2011. — № 4. — С. 60–62.
7. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Современная концепция целиакии // Рус. мед. журнал. — М.: 2003. — Т. 5, № 2. — С. 24–30.
8. Рубин В.И., Ларский Э.Г., Орлова Л.С. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. Миньшикова В.В. — 1980. — С. 316.
9. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей // Росс. Вест. Перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 5. — С. 44–50.
10. Сухоруков В.С. Гетерогенность и клинко-морфологическая неоднородность митохондриальной патологии у детей: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — М., 1998.
11. Сыров В.Н., Хушбатова З.А., Комарин А.С. и др. Экспериментально-клиническая оценка эффективности применения экдистена при лечении гепатита // Эксперим. и клинич. фармакол. — М.: 2004. — № 5. — С. 56–59.
12. Ташмухамедова М.А., Алматов К.Т., Хушбатова З.А., Сыров В.Н., Султанов М.Б. Влияние фитоэкдистериодов и стеранаболов на активность и стабильность мембранно-связанных ферментов митохондрий печени при экспериментальном гепатите // Вопр. мед. химии. — 1986. — № 1. — С. 81–84.
13. Bonnemains C. et al. Mitochondrial cytopathy: an unusual infantile cause of total villous atrophy // Arch. Pediatr. — 2004. — Vol. 11 (2). — P. 118–121.
14. Catassi C., Fabiani E., Iacono G. et al. A prospective, double-blind, placebocontrolled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — P. 160.
15. Ciacci C., Cirillo M., Cavallaro R. et al. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence

- and correlates of intestinal damage // *Digestion*. — 2002. — P. 178–185.
16. *Francoise Briet, Clare Twomey, Khursheed N. Jeejeebhoy*. Effect of malnutrition and short-term refeeding on peripheral blood mononuclear cell mitochondrial complex I activity in humans // *American Society for Clinical Nutrition*. — 2003. — N 1, 2, 3.
 17. *Gibert A., Espadaler M., Angel-Canela M.* et al. Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20, 100 or 200 p.p.m.? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — N 18. — P. 1187–1195.
 18. *Jennifer May-Ling Tjon, Jeroen van Bergen, Frits Koning*. Celiac disease: how complicated can it get? // *Immunogenetics*. — 2010. — Vol. 62 (10). — P. 641–651.
 19. *Lee S.K., Lo W., Memeo L.* et al. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet // *Gastrointest Endosc.* — 2003. — N 57. — P. 187–191.
 20. *Leffler D.A., Edwards-George J., Dennis M.* et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — N 53. — P. 1573–1581.
 21. *Lerner A. N., Gruener T. C.* LancuSerum carnitine concentrations in coeliac disease // *Gut*. — 1993. — N 34. — P. 933–935.
 22. *Midhagen G., Hallert C.* High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2023–6.
 23. *Natalia Nieto et al.* Chronic Diarrhea Impairs Intestinal Antioxidant Defense System in Rats at Weaning // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2000. — Vol. 45, N 10. — P. 2044–2050.
- THE CHARACTERISTIC OF ENERGY METABOLISM'S INFRINGEMENT AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION IN CHILDREN SUFFERING FROM CELIAC DISEASE**
- Kamilova A. T., Dustmukhamedova D. Kh., Khushvaktova Z. A., Syrov V. N.*
- ◆ **Resume.** The results of study of energy metabolism's infringement and possibilities of its correction in children suffering from celiac disease are presented in the article. The study was conducted from January 2009 till December, 2012 in department of gastroenterology RSSM of Center of pediatrics. 45 children with CD at the age from 3 till 14 years have been surveyed. The carried out researches have shown at patients with CD processes of energy formation are broken: synthesis ATF and ADF is lowered, their ratio is increased, values of LTT and GTT are lowered in 4 times. Increment of a ratio laktat/piruvat is detected, that testifies to prevalence at children tissue hypoxia. Treatment of patients suffering from CD application of use phytoecdisteroid ecdisten reduces duration of kliniko-laboratory symptoms and improves values of energy metabolism.
- ◆ **Key words:** celiac disease; children; energy metabolism; treatment; phytoecdisteroid ecdisten.

◆ Информация об авторах

Камилова Алтиной Турсунбаевна — д. м. н., профессор, заведующая отделом гастроэнтерологии. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан. 100179, г.Ташкент, ул. Чимбай, проезд Талант, 3. E-mail: okamilova@mail.ru

Дустмухамедова Динора Хамидовна — докторант отдела гастроэнтерологии. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан. 100179, г. Ташкент, ул. Чимбай, проезд Талант, 3.

Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии и токсикологии. Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова Академии наук Республики Узбекистан. 77, проспект Мирзо-Улугбека, Ташкент, 100170, Узбекистан.

Сыров Владимир Николаевич — д-р мед.наук, профессор, зав. лабораторией фармакологии и токсикологии. Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан. 77, проспект Мирзо-Улугбека, Ташкент, 100170, Узбекистан

Kamilova Altinoy Tursunbaevna — Dr Med Sci, Professor, Head, Dept. of Gastroenterology. The Republican Specialized Scientifically-Practical Medical Center of Pediatrics. 3, proezd Talant, Chimby Str, Tashkent, 100179, Uzbekistan. E-mail: okamilova@mail.ru.

Dustmuhamedova Dinora Hamidovna — Doctoral studies, Department of Gastroenterology. The Republican Specialized Scientifically-Practical Medical Center of Pediatrics. 3, proezd Talant, Chimby Str, Tashkent, 100179, Uzbekistan.

Khushvaktova Zaynab Abdurakhmanovna — Dr.Sci.Biol. Project Leader, Pharmacology and toxicology laboratory. Institute of chemistry of vegetative substances n. a. acad. J. Yunusov of academy of sciences of Republic Uzbekistan. 77, Mirso-Ulugbec Prosp., Tashkent, 100170, Uzbekistan.

Sirov Vladimir Nikolaevich — Dr Med Sci, Professor. Head, Pharmacology and toxicology laboratory. Institute of chemistry of vegetative substances n. a. acad. J. Yunusov of academy of sciences of Republic Uzbekistan. 77, Mirso-Ulugbec Prosp., Tashkent, 100170, Uzbekistan.

© Н.В. Вохмянина¹,
И.П. Гаврилюк²

¹Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический (медико-генетический) центр»;

²Всероссийский научно-исследовательский институт растениеводства им. Н.И. Вавилова Академии сельскохозяйственных наук, Санкт-Петербург

Резюме. Большинство современных исследований показывают хорошую переносимость овсов больными целиакией. Однако до сих пор считается возможным, что разные сорта овсов могут определять разные биологические и иммунологические свойства, влияющие на патогенез целиакии. Целью данного исследования было изучение двух сортов овсов с определением безопасных для здоровья больных целиакией. Наши данные определили разную иммуногенность этих овсов для больных целиакией. Это требует нового серологического тестирования на антиавениновые антитела для индивидуализации безглютеновой диеты.

Ключевые слова: целиакия; безопасные сорта овсов; сывороточное определение антител к авенинам.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОГЕННОСТИ РАЗНЫХ СОРТОВ ОВСОВ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ С РАСШИРЕНИЕМ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ

Целиакия (coeliac disease; греч. koilikos — кишечный, страдающий расстройством кишечника; син.: глютенная болезнь, глютенная энтеропатия, нетропическая спру, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера и др., англ. — coeliac disease; шифр по МКБ X-K 90.0) — хроническое, прогрессирующее заболевание, которое характеризуется пожизненным отсутствием толерантности к глютену, приводящим к развитию обратимой атрофической энтеропатии. Современные представления о патогенезе определяют целиакию (ЦЛ) как мультифакторное (комплексное, полигенное) заболевание, когда развитие болезни контролируется множественными взаимодействующими факторами как генетической, так и средовой природы. Совокупность многочисленных вариантов генетической экспрессии и средовых факторов дает сочетание большого количества малых эффектов, итогом которых является стойкая непереносимость глютена, определяющая развитие патологических иммунных процессов [1]. Глютен, являясь основным внешним триггером целиакии, относится к клейковинным белкам эндосперма зерна, предназначен для питания зародыша при его прорастании и состоит из сложной смеси водонерастворимых белков [5]. В зависимости от разновидности злака белки ржи получили название секалины, ячменя — гордеины, овса — авенины, кукурузы — зеины, риса — оризенины, пшеницы — глиадины. Для всех клейковинных белков характерно большое число повторяющихся аминокислотных последовательностей с преимущественным содержанием пролина и глутамина (проламины), которые являются токсичными для больных ЦЛ [6]. Такая гомология аминокислотных последовательностей соответствует систематической близости злаков, высокая степень которой была выявлена у белков пшеницы, ржи, ячменя, при наибольшей разнице в отношении риса, кукурузы и проса, наименьшей — в отношении овса. Это объясняет, помимо пшеницы, токсичность для больных целиакией ячменя, ржи и безопасность риса, кукурузы и проса. Возможность употребления в пищу овса больными целиакией обсуждается до сих пор, так как реакция на овес у больных целиакией неоднозначна [2]. Остается непонятным механизм разного иммунного ответа у больных целиакией на авенины овса, который является ключевым и может приводить к деструкции слизистой оболочки тонкого кишечника при его употреблении [3, 4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести изучение разных сортов овса с определением безопасных (неиммуногенных) для возможности их последующего употребления в питании больных ЦЛ, большего разнообразия продуктов и лучшей социальной адаптации больных ЦЛ при пожизненном соблюдении безглютеновой диеты (БГД).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы больные с установленным диагнозом «целиакия», находящиеся на безглютеновой диете (28 пациента) и группа сравнения (30 пациентов). Возрастная медиана составила $7,8 \pm 5,6$ лет. В качестве контроля использовалась сыворотка человека без антиглиадиновых антител.

УДК: [616.34+616-056.7]-053.2

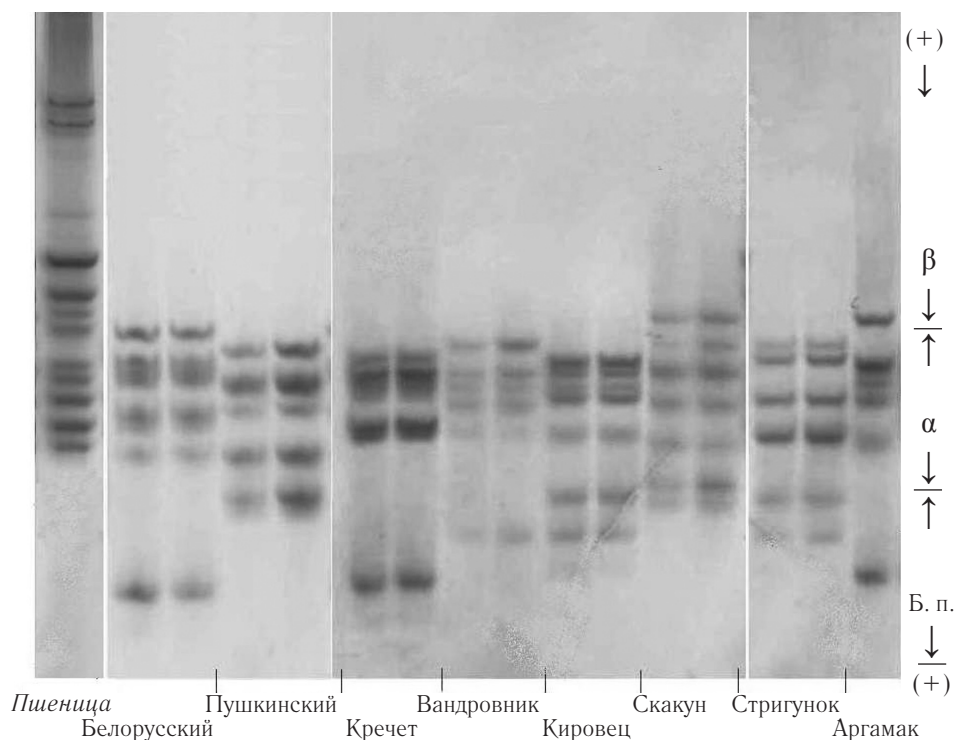


Рис. 1. Электрофореграммы глиадина пшеницы и авенинов различных сортов овса: α и β – фракции проламинов, Б.п. – фракция быстрых проламинов

Метод электрофореза проводился в кислом (рН=3,1) полиакриламиде для изучения компонентов и сортовой чистоты различных сортов овсов. Иммуноферментный анализ применялся для определения интенсивности иммунной реакции на авенины разных сортов овсов, которую выражали в оптической плотности (о.п.). В качестве антигена использовали очищенные фракции проламинов разных сортов овсов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Совместно со Всероссийским НИИ растениеводства им. Н.И. Вавилова предварительно были проведены исследования разных сортов овса для

определения состава фракций и компонентов, а также сортовой чистоты (рис. 1). Электрофоретический анализ авенинов исследованных сортов овса показал, что все сорта различаются по составу компонентов авенина, однако связи между компонентным составом и интенсивностью реакции с белками авенинов не было обнаружено. Результаты изучения фракций и компонентов авенинов у различных сортов овсов выявили такие сорта, у которых антигенные эпитопы резко отличались от глиадиновых и, что очень важно, не вызывали патологического иммунного ответа у больных ЦЛ (табл. 1), что согласуется с результатами зарубежных исследований [9].

Интенсивность иммунной реакции в группах сравнения и больных ЦЛ на разные авенины в оптической плотности (p<0,005) Таблица 1

Сорт овса	Интенсивность(IgG) реакции в о.п.	
	Больные целиакией	Группа сравнения
Пушкинский	0,38	0,23
Hja7603N	1,4	0,43
Rhiannon	0,47	0,1
Nuprine	1,4	0,43
Бер-3	1,17	0,33
Местный (Монголия)	>2,0	0,5
Таежник	1,5	0,17
Аргамак	0,3	0,1
Пшеница	>2,0	0,1

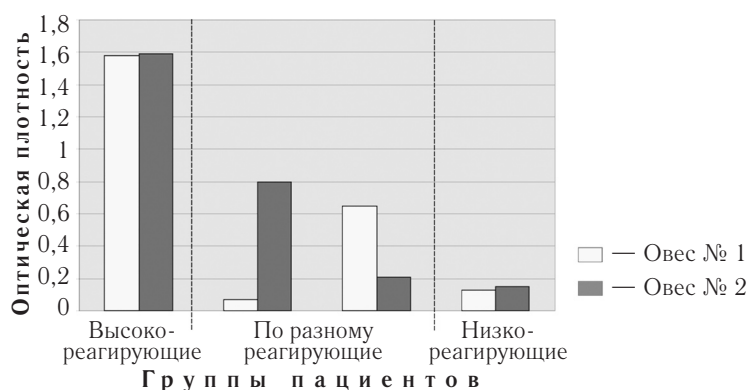


Рис. 2. Разная иммунная реакция на овенины овса у больных целиакией

95%-й доверительный интервал в группе сравнения составил 0,265 (0,201–0,377), порог отсеечения (cut-off) $\geq 0,485$ о. п.

Таким образом, по результатам проведенного исследования не иммуногенными оказались такие сорта овсов, как Пушкинский, Рианнон и Аргмак. Для дальнейшего изучения были выделены «Пушкинский» (отечественная селекция) и «Аргмак» (зарубежная селекция), имеющие технологические преимущества для приготовления диетических продуктов. Обработка результатов, полученных в группе больных ЦЛ, выявила разную интенсивность реакции (рис. 2, табл. 2), что позволило выделить три группы пациентов:

- высоко реагирующие на оба сорта овса (42 %);
- высоко реагирующие только на один сорт овса (10 %);
- низко реагирующие на овенины (48 %).

Полученные результаты показали, что почти половина больных ЦЛ (48 %) не давала патологического иммунного ответа на овенины, но 52 % имела реакцию на овес, что подтвердило возможность разного иммунного ответа на овенины у больных ЦЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что наследственная предрасположенность к целиакии в настоящее время определяется генами D-региона (DQA1, DQB1, DRB1) HLA-системы II класса, нарушение работы которых приводит к развитию патогенеза целиакии. Именно HLA-молекулы (DQ2, DQ8) определяют возможность представления и распознавания пептидов глютена Т-клетками, после чего происходит активация Т-клеток и формирование патологического иммунного ответа. Проведен-

ные генетические исследования показали, что почти все больные ЦЛ (99,3 %) экспрессируют эти гены, и они необходимы для манифестации ЦЛ. Сегодня HLA-гены признаны главными генами ЦЛ [8]. Однако наглядно показанная разная реакция на овенины у больных ЦЛ, не позволяет сделать такой же вывод, который установлен для представления глютена, определяющий однозначную токсичность глютена. Разный механизм ответной реакции на овенины может быть в настоящее время объяснен результатами, полученными полногеномным анализом ассоциаций (Genome Wide Association Studies — GWAS), выявившим ассоциированные с ЦЛ генетические изменения на уровне однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP). Такие маркерные (ассоциированные с ЦЛ) изменения в нуклеотидной последовательности SNP, как показали проведенные геномные исследования, могут влиять на экспрессию как близлежащего гена (*Cis*-eQTL), так и на экспрессию гена в любом другом генетическом локусе (*Trans*-eQTL) [10]. Изменения в экспрессии генов могут, помимо других изменений, менять цитокиновый и хемокиновый профили, что влечет за собой изменения в работе STAT/JAK-систем транскрипционного фактора NF-κB (ядерный фактор «каппа-би»; nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), контролирующих экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза, клеточного цикла. Такое формирование множества новых путей передачи сигналов, участники которых начинают взаимодействовать друг с другом, приводит к образованию уже не пути, а сети передачи сигналов. В этой сложной сети передачи сигналов могут формироваться разные нарушения, в том числе в представлении и распознавании таких антигенов, как овенины, антигенные эпитопы которых могут ошибочно восприниматься как глютенные. [7].

Нужно отметить, что разная иммунная реакция на овенины определяет целесообразность разработки диагностических тест-систем для определения антител к овенинам, что поможет провести индивидуализацию диеты больного целиакией. Так, в про-

Таблица 2

Результаты обследования больных целиакией на иммуногенность овсов

Пациенты, %	Интенсивность реакции IgG (о.п.)	
	Аргмак	Пушкинский
42	0,7–2,0	0,8–2,0
10	0,7–1,5	0,2–0,45
48	0,1–0,3	0,1–0,4

о.п. — оптическая плотность

веденном исследовании 48% больных ЦЛ могли расширить БГД без отрицательного воздействия авенинов на здоровье пациентов.

Кроме того, дальнейшее изучение сортовой коллекции овсов позволит определить группу нетоксичных для больных ЦЛ, с включением их в новые продукты, что существенно разнообразит диету и увеличит продуктовый ассортимент больных ЦЛ. Так, мука овса по ряду пищевых и технологических свойств не уступает пшеничной и может заменить ее в производстве, например, кондитерских изделий. Реализация производства таких продуктов будет способствовать развитию новой отрасли пищевой промышленности, обеспечивающей выращивание и переработку зерна нетоксичных сортов овса в специализированных хозяйствах, предназначенных для производства безопасных для здоровья больных ЦЛ продуктов.

ВЫВОДЫ

1. Подтвержден разный иммунный ответ на авенины овсов у больных ЦЛ.
2. Выявлены нетоксичные для больных ЦЛ сорта овсов (Пушкинский и Аргмак).
3. Показана необходимость разработки и стандартизации тест-систем для определения антител к авенинам у больных целиакией с целью индивидуализации диетотерапии.
4. Включение в диетотерапию продуктов, содержащих нетоксичные авенины, будет способствовать селекции новых неиммуногенных сортов овсов и развитию производства новых продуктов питания, что положительно отразится на повышении социальной адаптации больных ЦЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Sabatino A., Corazza G. Coeliac disease // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 1480–1493.
2. Dickey W. Making oats safer for patients with coeliac diseases // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. — 2008. — Vol. 20. — P. 494–495.
3. Guttormsen V., Løvik A. et al. No induction of anti-avenin IgA by oats in adult, diet-treated coeliac disease // Scand. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43 (2). — P. 161–165.

◆ Информация об авторах

Вохмянина Наталья Васильевна — к. м. н., зав. лабораторией. СПб ГКУЗ Диагностический центр (медико-генетический). 194044, Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5. E-mail: spbnat@yandex.ru.

Гаврилюк Инна Павловна — д. б. н., профессор. Всероссийский научно-исследовательский институт растениеводства им. Н. И. Вавилова Академии сельскохозяйственных наук. 194000, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 42-44. E-mail: saidakubalova@mail.ru..

4. Haboubi N., Taylor N., Jones S. Coeliac disease and oats: a systematic review // Postgrad. Med. J. — 2006 October. — Vol. 82 (972). — P. 672–678.
5. Jonas F. Ludvigsson and Alessio Fasano Timing of Introduction of Gluten and Celiac Disease Risk // Ann. Nutr. Metab. — 2012. — Vol. 60 (suppl 2). — P. 22–29.
6. Koning F. Toxicity of prolamins in celiac disease // International Celiac Disease Meeting, Maribor, 13–16 September. — 2007. — P. 49–54.
7. Kumar V., Wijmenga C., Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases // Semin. Immunopathol. — 2012. — Vol. 34. — P. 567–580.
8. Lionetti E., Catassi C. New Clues in Celiac Disease, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment // International Reviews of Immunology. — 2011. — Vol. 30. — P. 219–231.
9. Mazzarella G., Barone M., Gianfrani C. et al. Immunogenicity of two oat varieties, in relation to their safety for celiac patients // Scand. J. Gastroenterol. — 2011, Aug 15. [Epub ahead of print].
10. Trynka G., Wijmenga C., A van Heel D. A genetic perspective on coeliac disease Trends // Mol. Med. — 2010. — Vol. 16 (11). — p. 537–550.

CORRELATION OF IMMUNOGENICITY THE DIFFERENT OAT VARIETIES FROM CHILDREN WITH CELIAC DISEASE AND EXPANSION GLUTEN-FREE DIET

Vokhmyanina N. V., Gavriluk I. P.

◆ **Resume.** Most of the recent studies suggest that oats are well tolerated by celiac disease patients. However, it is still possible that different oat cultivars may display different biological properties relevant for celiac disease pathogenesis. The aim of this study was to investigate biological and immunological properties of two oat varieties, in relation to their safety for CD patients. Our data show different immunological properties of two oat varieties for celiac disease patients. It is necessary update on serologic testing for anti-avenin antibodies for individualization gluten-free diet..

◆ **Key words:** celiac disease; safe oat varieties, serologic.

Vokhmyanina Natalya Vasilyevna — PhD, Chief of Laboratory. St. Petersburg State medical establishment «Diagnostic Medical Genetic Center». 5, Tobolskaya St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: spbnat@yandex.ru.

Gavriluk Inna Pavlovna — MD, PhD, Professor, Department of Cereals. St. Petersburg Academy of Agricultural Sciences. 42-44, Bolshaya Morskaya St., St. Petersburg, 194000, Russia. E-mail: saidakubalova@mail.ru.

© Ф.Н. Рябчук,
В.А. Александрова

ГБОУ ВПО «Северо-Западный
государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Резюме. В последнее время все чаще при гастродуоденитах одновременно с *Helicobacter pylori* (Нр) в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки обнаруживаются различные персистирующие патогены (вирусы гриппа, герпеса, НВ 1-го и 2-го типов, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус). Работа посвящена тщательной диагностике вирусологических тестов у детей с гастродуоденитами, в лечении которых использовалась адекватная противовирусная терапия, способствующая исчезновению аутоантител из крови, повышению эффективности эрадикационной терапии и значительному улучшению морфологической структуры СОЖ у детей.

Ключевые слова: гастродуоденит; хеликобактер; цитомегаловирус; вирус Эпштейна-Барр; герпес-вирус; эрадикация НР.

ДИАГНОСТИКА МИКСТ-ФОРМ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остаются частой формой патологии у детей и подростков. За последние 20 лет распространенность хронических заболеваний ЖКТ у детей возросла с 99,5 до 159,5; у подростков с 90,9 до 157,9 на 1000 детского населения [2, 7, 13, 14]. Наряду с неуклонным ростом заболеваемости хроническим гастритом наблюдается тенденция к росту утяжеления течения и увеличению удельного веса эрозивных, суб- и атрофических форм. Эта тенденция связана с высокой частотой хеликобактериоза (Нр). Она колеблется в пределах 50–80% у детей [2, 8, 9]. Нр инфекция поражает антральный отдел желудка, однако с возрастом возникает мультифокальный атрофический гастрит. Появление атрофии в слизистой оболочке связывают с аутоиммунными процессами, возникновение которых обусловлено наличием перекрестной реактивности между антигенами Нр и Н⁺/К⁺-АТФ-зой париетальных клеток желудка. В этой связи представляют интерес сведения о провоцирующей роли латентного инфицирования слизистой оболочки желудка вирусами семейства герпеса. В последние годы роль триггера в запуске аутоиммунного процесса отводится вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) [1]. Сочетание Нр и ВЭБ-инфекции ухудшает эффективность эрадикации Нр. Неэффективная эрадикация Нр с повышенным уровнем антител к Н⁺/К⁺-АТФ-зе является фактором прогрессирования аутоиммунного гастрита у детей [8]. Диагностика хеликобактериоза по стандарту должна выполняться двумя методами: уреазным и дыхательным тестом (или серологическим тестом). Диагностике персистирующих герпес-вирусных инфекций в практической гастроэнтерологии уделяется недостаточное внимание.

Актуальность гастроэнтерологической проблемы при Нр и вирусной инфекции у детей заключается, прежде всего, в эффективной первичной диагностике Нр статуса, в ранней диагностике герпетических инфекций, в том числе ВЭБ и в своевременной диагностике аутоиммунного поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) у детей [8, 10, 11]. Персистирующими инфекциями именуют такие формы заболеваний, при которых после перенесенных инфекций не наступает очищение от инфекционного патогена, нередко возбудители инфекции длительно пребывают в латентном («дремлющем») состоянии, либо при неблагоприятных состояниях макроорганизма способны реактивироваться с появлениями новых клинических доминант [10]. Высокой способностью к персистированию обладают вирусы гриппа, герпеса, НВ 1-го и 2-го типов, ВЭБ и цитомегаловирус (ЦМВ) [4, 5, 6]. Диагностика вирусологических тестов, адекватная противовирусная терапия способствуют исчезновению аутоантител из крови и приводит к значительному улучшению морфологической структуры СОЖ у детей [1, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить причины неэффективной эрадикации хеликобактериоза у детей 7–12 лет с частыми обострениями хронического гастродуоденита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 39 детей в возрасте 7–12 лет с диагнозом хронический гастродуоденит и сопутствующей билиарной недостаточностью. В дизайн исследования включались оценка клинико-

УДК: 616.342-002-036-053.2

Частота персистирующих моноинфекций у детей с ХГД

Таблица 1

Персистенция возбудителя	Число детей	
	абс.	%
Hr+	3 из 39	7,7
Hr(-)+ВЭБ	4 из 39	10,2
Hr(-)+HV 1-го и 2-го типов	3 из 39	7,7
Всего	10 из 39	25,6

анамнестических данных, анализы клинического минимума, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия с проведением хелпил-теста, дыхательный тест (хелик-тест), ИФА сыворотки крови на антитела к антигенам вируса герпеса 1-го и 2-го типов, HV 6-го типа, ВЭБ, ЦМВ, ПЦР-тест на ДНК вирусов HV, ВЭБ, ЦМВ в крови и в секрете из носоглотки [3, 4]. Для исключения бактериальной персистенции кишечных возбудителей исследовалась реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с иерсиниозными диагностикумами и ПЦР кала на маркеры ДНК иерсиний. Определение лямблий в кале проводилось методом формалин-эфирного обогащения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе данных анамнеза обследованных детей выяснилось его выраженное неблагополучие. В первые недели и месяцы жизни у 25 из 39 детей было диагностировано пренатальное поражение нервной системы с явлениями гипертензионно-гидроцефального синдрома. В раннем анамнезе наблюдаемые дети были чаще на искусственном вскармливании [27 из 39], у них на 1-м году жизни регистрировались нарушения микробиотоза (у 32 из 39). В возрасте от 3 мес. до 3 лет 31 из 39 пациентов переносили острый ротавирус-

ный энтероколит. Более половины обследованных пациентов наблюдались в диспансерной группе «часто болеющих детей». Респираторные вирусные инфекции у 18 из 39 сопровождались лимфаденопатией, увеличением печени или селезенки, реке лакунарной ангиной (у 9 из 39). В анамнезе 3 детей была диагностирована пневмония. Комплексное клиничко-лабораторное обследование показало, что моноинфицирование СОЖ у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) обнаруживается реже, чем сочетание возбудителей (табл. 1, 2).

Моноинфицирование хеликобактером СОЖ у детей с ХГД было выявлено только у 3 (7,7%) больных. В то время как Hr инвазия в сочетании с другими возбудителями была у 28 из 39 пациентов, что составило 72%. Микст-инфекции выявлены у 29 из 39 детей (74,4%). Таким образом, у пациентов с гастродуоденальной патологией в настоящее время чаще выявляется не Hr (+) и Hr (-) ХГД, а гастриты и гастродуодениты смешанной этиологии. Поэтому нацеленность на санацию только Hr инвазии так часто завершается отрицательными эрадикационными результатами.

Оценка серологических исследований и показателей ПЦР-тестов проводилась на основе положительных находок типоспецифических антител классов IgM и IgG (или нарастанию IgG в динамике) к антигенам разных групп вирусов (ВЭБ, HV1, 2 типов, ЦМВ) и обнаружения маркеров ДНК вышеуказанных типов вирусов в крови и секрете из носоглотки (табл. 3).

Активная фаза ВЭБ-инфекции, выявленная по данным высоких титров ИФА классов IgM и Ig G, а также положительных маркеров ДНК ВЭБ, обнаруженных в двух биосубстратах, была у 26 из 32 обследованных больных ХГД, что составило 81,2%. Латентная фаза персистирования ВЭБ-инфекции выявлена у 6 из 32 пациентов (18,8%).

Герпес-вирусы 1-го и 2-го типов обнаруживались только в активной фазе у всех 18 детей (из 32 тестируемых на HV), что составило 56,2%. Следовательно, в ассоциациях с *Helicobacter pylori* (HP) инфекцией в активной фазе вирусной инвазии чаще обнаруживаются ВЭБ и вирусы герпеса 1-го и 2-го типов. Что касается персистенции бактериальных патогенов, то следует указать на высокую значимость иерсиний. Маркеры ДНК *Y. pseudotuberculosis* или

Частота выявленных сочетаний персистирующих инфекций у детей

Таблица 2

Микст-инфекция	Число детей	
	абс.	%
Hr(+)+ВЭБ+HV 1-го и 2-го типов+иерсинии	6 из 39	15,3
Hr(+)+ВЭБ+HV 1-го и 2-го типов	5 из 39	13
Hr(+)+ВЭБ+иерсинии	3 из 39	7,7
Hr(+)+ВЭБ+ЦМВ	4 из 39	10,2
Hr(+)+иерсинии+лямблии	9 из 39	23
Hr(+)+ЦМВ+HV 1-го и 2-го типов	4 из 39	10,2
Всего	29 из 39	74,4

Оценка лабораторных показателей у обследованных детей

Фаза болезни	IgM	Ig G			↑IgG в динамике	ПЦР	
		ВЭБЕА	ВЭБ НА	HV 1-2		Кровь	Секрет зева
Активная фаза	±	+	+> 15 ед.	+	+	±	±
Латентная фаза	-	-	+> 15 ед.	-	-	-	-

Таблица 3

Таблица 4

Сопоставление показателей общей иммунологической реактивности у обследованных детей

Показатель КФЗ	Моноинфекция		Микст-формы		Контроль	
	M±m	p	M±m	p	M±m	p
	0,634±0,05	P1-2<0,001	0,540±0,03	P2-3<0,01	0,946±0,03	P1-3<0,001
ИЛМП	1,004±0,10	P1-2<0,05	1,070±0,05	P2-3<0,001	0,827±0,04	P1-3<0,001
ЛИИ	0,45±0,01	P1-2<0,002	0,90±0,015	P2-3<0,001	0,35±0,06	P1-3<0,05

Y. enterocolica были выявлены у 18 из 39 наблюдаемых больных, что составило 46,1%. Следует подчеркнуть, что только у 5 из 18 детей, у которых были положительные маркеры в кале на ДНК иерсиний, РНГА с иерсиниозными диагностикумами крови оказалась положительной в низком титре 1:100.

Диагностическая значимость РНГА с иерсиниозными диагностикумами крови составила 28% против 100% ПЦР-тестирования. Для адекватной терапии больных с микст-инфицированием слизистой гастродуоденальной зоны важна оценка общей иммунологической реактивности наблюдаемых детей (табл 4).

У больных ХГД с моноинфицированием СОЖ коэффициент фагоцитарной защиты (КФЗ) был достоверно сниженным по сравнению с контрольным ($p_{1-3}<0,001$), у детей же с микст-инфицированием показатель оказался не только ниже возрастной нормы, но и достоверно ниже по сравнению со средней величиной такого показателя у детей с моноинфекцией СОЖ ($p_{2-3}<0,01$ и $p_{1-2}<0,001$). У больных ХГД с моноинфицированием и микст-инфицированием СОЖ иммунный лимфомоноцитарный показатель, напротив, оказался достоверно повышенным по сравнению с контролем ($p_{1-3}<0,001$), средняя величина иммунного лимфомоноцитарного показателя (ИЛМП) у пациентов с микст-формами по сравнению с таковым показателем при моноинфекции достоверно не различались ($p>0,05$). ИЛМП, достоверно превышающий значения показателей возрастного норматива, еще раз подтверждает лимфотропность вирусных возбудителей. Лейкоцитарный индекс интоксикации имел тенденцию к повышению у пациентов с моноинфицированием СОЖ ($p_{1-3}>0,05$) и был достоверно выше по сравнению с возрастным нормативом и по сравнению со средней величиной у детей при моноинфицировании СОЖ при ХГД ($p_{2-3}<0,001$ и $p_{1-2}<0,002$). Все это в совокупности свидетельствует о выраженной эндогенной интоксикации у больных с инфицированным поражением СОЖ при гастродуоденальной патологии. Становится очевидной необходимость использования в комплексной терапии иммунокоррекции и детоксикации.

Приведем клинический пример упорного персистирования герпесвирусной инфекции у пациента с хронической патологией гастродуоденальной об-

ласти. Никита С., 10 лет, находился под наблюдением в течение 2 лет. Болен с 7 лет. Отмечались рецидивирующие боли в животе. В 9 лет после ФГДС выявлен ХГД, эрозии желудка. Проводимое лечение без эффекта. Анамнез жизни: мать во время беременности переносила респираторный герпес, герпетическую ангину с лимфаденопатией. Роды в срок, масса 3500/51 см. На грудном вскармливании до 1 года, прикормы вводились по возрасту. На 1-м году жизни перенес ветряную оспу, ОРЗ 2–3 раза в год с припуханием подчелюстных лимфатических желез, иногда с герпес-высыпанием на лице и вокруг носа. Объективно: высокого роста, умеренного питания. Кожа бледная, в области суставов аннулярная сыпь, участки витилиго на верхних и нижних конечностях, гипертрофия миндалин, зернистость небных дужек и задней стенки глотки, полиадения. Сердце и органы дыхания без особенностей. Живот болезненный при пальпации в эпигастрии и пилорoduоденальной области. Печень +1,5 см, селезенка +1,0 см ниже реберной дуги. Стул полуоформленный. Диурез не нарушен. Анализ крови: лейкопения, нейтропения, эозинофилия, СОЭ — 22 мм/час. Биохимический анализ крови, бактериологические анализы без патологии. ФГДС — пищевод и кардия не изменены. СОЖ диффузно гиперемирована, в теле желудка и в антруме множественные эрозии от 1 до 10 мм в диаметре, некоторые эрозии с пупковидными вдавлениями. СО ДПК умеренно гиперемирована, хелпил-тест (+++). Гистология биоптата СОЖ — имеет место картина капиллярита с вторичными изменениями сосудистого генеза. УЗИ органов брюшной полости — увеличение размеров печени и желчного пузыря, в воротах селезенки увеличенные лимфатические узлы (1,0×1,5 см). Лечение: стол 1, курс тройной терапии (омепразол, амоксициллин, кларитромицин), затем де-нол, бифиформ, поливитамины. Контрольная ФГДС через 1 месяц не выявила динамики. Эндоскопические изменения сохранялись. В повторной биопсии СОЖ наблюдались картина капиллярита, набухание и гиперхроматоз эндотелия. Обнаруженные изменения эндотелия сосудов и эпителия желез характерны для ДНК-вирусного поражения СОЖ и сосудов. Вирусологическое обследование: ИФА крови на антитела ВЭБ — анти-ВЭБ IgM—

отрицательный, IgGЕА-положительный $>0,5$ ед. ИФА на НV-IgM и IgG — положительные. ПЦР крови и слизи из носоглотки выявляет маркеры ДНК ВЭБ и НV 1-го типа.

Проведено вирусологическое и иммунокорригирующее лечение. ФГДС проведена спустя 2 мес. от начала противовирусной терапии. Выявлены поверхностные изменения СО в антруме, эрозий не обнаружено, хелпил-тест отрицательный. Последующее диспансерное наблюдение — стойкая ремиссия.

При упорных хронических эрозиях СОЖ необходим поиск не только Нр-инфекции, но и вирусных ассоциаций с целью исключения персистенции герпесвирусов и других хронических инфекций.

Пример 2. Александр З., 5 лет, направлен на госпитализацию с диагнозом лямблиоз, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП). Начало болезни острое, появилась рвота до 10 раз в сутки, температура — 37,3, стул кашицеобразный, без примесей. На 3-е сутки рвота повторилась 3 раза, появились боли в животе с локализацией вокруг пупка. Направлен на госпитализацию. Пренатальный анамнез благоприятный. Беременность 1, роды 1, масса при рождении — 3500/51 см. Перенесенные заболевания: ОРВИ — ежемесячно, в 2 года — острый гастроэнтерит неуточненной этиологии, в 3 года — острый гастроэнтерит и лямблиоз. В течение последнего года 4 раза ОРВИ с высокой температурой и интоксикацией, по поводу чего назначали 4 курса антибиотиков, на последнем курсе лечения была аллергия на сумамед (кожная сыпь). Три недели тому назад до настоящей госпитализации была проведена операция аденотомии и тимпанопункция. Осмотр: бледен, беспокоен. Кожа сухая, в зеве умеренная гиперемия. Язык обложен густым белым налетом. Увеличены шейные лимфоузлы. Тоны сердца приглушены. Дыхание везикулярное. Живот при пальпации болезненный в околопупочной, правой и левой подвздошных областях. Симптом Ортнера и Кера положительные. Печень на 1,5 см ниже реберной дуги. Стул кашицеобразный 2 раза в день. Мочится свободно. Анализ крови: гем — 134 г/л, эр — $4,3 \times 10^{12}/л$, лейко — $7,8 \times 10^9/л$, нейтрофилез, СОЭ — 17 мм/час. Копрограмма — синдром нарушенного желчеотделения, энтеральный синдром, лямблии и я/глистов — отрицат. УЗИ органов брюшной полости — увеличение размеров печени, желчный пузырь с перегибом в области шейки, густая пристеночная желчь. Биохимия крови — общ. белок — 73,6 г/л; ал. — 58,3%; гл. — 41,75; А/Гл — 1,43; α гл. — 3,0; α_2 гл. — 13,4; β гл. — 12,6; γ гл. — 12,2%; амилаза — 50,5 ед.; глюкоз. — 4,4, сыв. жел. — 13,1 мкм/л; бил — 12,4 ммол/л; Hbs Ag (–). РНГА на тифо-паратифозную и иерси-

ниозную группу отриц. ПЦР иерсиний — обнаружен антиген *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolica* (–), *Shigella* и *Salmonella* (–). ПЦР слизи из носоглотки на вирусы герпеса и ВЭБ не обнаружены. Диагноз: терминальный илеит иерсиниозной этиологии, персистирующее течение. Дискинезия желчевыводящих путей.

Подходы к лечению: традиционные (гентамицин, цедекс + примадофилус и далее ликолипид, вобэнзим). Результат лечения — стойкая ремиссия.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска выявления персистирующих инфекций у больных с гастроэнтерологической патологией являются: отягощенный соматический анамнез, частые заболевания органов дыхания, носоглотки, лимфатического аппарата и др.
2. Диагностика персистирующих инфекций должна базироваться на клинических проявлениях болезни и основываться на комплексе лабораторных и иммунологических методов обследования.
3. Адекватный выбор лабораторных тестов — ИФА и ПЦР с различными биосубстратами позволяет выявить сочетанные формы инфекций.
4. У больных с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта наиболее часто выявляются микст-формы инфекций, Нр+ВЭБ, НV 1-го и 2-го типов, иерсинии. Санационная и эрадикационная терапия улучшает прогноз гастроэнтерологических заболеваний.
5. При сочетании Нр и микст-форм инфицирования сначала следует проводить санацию вирусной инфекции, затем назначать эрадикационные схемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольнец Г.В., Беляев Д.Я., Виноградова Т.В. и др. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — Т. 52, № 6. — С. 73–81.
2. Гончар Н.В. Гастроэзофагеальная болезнь у детей (Клиника и терапия): Автореф. дисс... докт. мед. наук. — СПб., 2004.
3. Иванова В.В., Шилова И.В. с соавт. Новые данные об инфекционном мононуклеозе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 6. — С. 44–51.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека // Руководство для врачей. — СПб., 2006. — С. 302.
5. Лобзин Ю.В. Проблемы детских инфекций на современном этапе // Инфекционные болезни. — 2009. — № 2. — С. 7–12.

6. Лындин А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 6. — С. 69–75.
7. Мазанкова Л.Н., Захарова И.М. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 5. — С. 8–11.
8. Новикова В.П. Этиопатогенетические и клинкоморфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — СПб., 2009.
9. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии // Под ред. А.А. Барановая М.: Гэотар-Медиа, 2007. — С. 394–396.
10. Рябчук Ф.Н., Александрова В.А., Пирогова З.И. Персистирующие инфекции у детей внутриутробного, неонатального и постнатального происхождения. — СПб., 2012.
11. Собчак В.М., Корочкина О.В. и др. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение). — Н. Новгород: Изд-во НИЖГМА, 2010. — С. 5–18.
12. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника // Руководство по диагностике и лечению. — 2008.
13. Царегородцев А.Д. ред. Ребенок и лекарство. Т. 1. — М., 2008. — С. 56–57, 77–82.
14. Шаранова О.В. Проблемы инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии // Педиатрия, 2004. — № 4. — С. 4–5.

DIAGNOSIS OF MIXED-FORMS OF PERSISTENT INFECTIONS IN CHILDREN WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Ryabchuk F. N., Aleksandrova V. A.

◆ **Resume.** In recent years more and more frequently when mucosa of the stomach at the same time with *Helicobacter Pylori* (HP) in the mucosa of the stomach and duodenum found various persistent pathogens (viruses Gripp, Herpes, HV 1 and 2 tipe, virus Epstein-Barr and Citomegalovirus). The work is devoted to a thorough diagnosis of persistent viruses in children with gastroduodenitis, which was used in the treatment of adequate antiviral therapy, contributing to the disappearance of autoantibodies from the blood, increase the effectiveness of eradication therapy and a significant improvement of the morphological structure of the stomach mucosa in children..

◆ **Key words:** gastroduodenitis; *Helicobacter*; Cytomegalovirus; a virus Epstein-Barr; cold sores virus; eradication of HP..

◆ Информация об авторах

Рябчук Фаина Николаевна — к.м.н., доцент, кафедра педиатрии и неонатологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: va.alexandrova@yandex.ru.

Александрова Валентина Александровна — д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и неонатологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: va.alexandrova@yandex.ru.

Ryabchuk Faina Nikolayevna — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: va.alexandrova@yandex.ru.

Aleksandrova Valentina Aleksandrovna — MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: va.alexandrova@yandex.ru.

© Н.Д. Сорока

ГБОУ ВПО «Северо-Западный
государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Резюме. В статье представлены данные об ОРЗ у детей, определены особенности современного течения, дана краткая клиническая характеристика затяжных вариантов ОРЗ. Показана целесообразность мукоактивной терапии в лечении ОРЗ. Приведены данные постмаркетингового исследования эффективности и безопасности применения мукоактивного препарата Проспан (Производитель Engelhard Arzneimittel, Германия). Отмечен высокий секретолитический, бронхоспазмолитический эффект и безопасность применения сухого экстракта листьев плюща в лечении ОРЗ, включая детей раннего возраста, а также возможность персонализации применения различных лекарственных форм препарата и способов доставки в организм больного ребенка.

Ключевые слова: дети; болезни органов дыхания; острые респираторные заболевания; мукоактивная терапия; сухой экстракт листьев плюща.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МУКОАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) это объединительное понятие, включающее в себя этиологически разнородную группу острых инфекционных заболеваний респираторного тракта, имеющих сходные эпидемиологические черты и клинические характеристики. ОРЗ в детском возрасте являются одной из наиболее актуальных проблем отечественного здравоохранения. Высокая частота ОРЗ (а это заболевания как верхних, так и нижних дыхательных путей) связана с большим разнообразием пневмотропных возбудителей, широким их распространением среди детского населения вне зависимости от возраста, пола и региона проживания, ростом резистентности к традиционным методам лечения. Большое значение имеет также изменение реактивности детского организма, связанное отчасти с неоправданно высокой частотой использования лекарственных препаратов и, прежде всего жаропонижающих и антибактериальных, обладающих иммунодепрессивными свойствами.

Анализ структуры общей педиатрической заболеваемости свидетельствует о неуклонно лидирующем положении острых респираторных заболеваний, которые в течение многих лет наблюдения ежегодно составляют не менее 90 % [1]. Согласно данным медицинской статистики Санкт-Петербурга, только в 2011 году зарегистрировано 972462 случая ОРЗ, что составило более 90,2 % всех заболеваний респираторной системы. Следует отметить, что в пересчете на численность детского население города, каждый ребенок в течение календарного года имел как минимум 2 эпизода ОРЗ. Среди нозологических форм ОРЗ наиболее актуальны заболевания преимущественно вирусной этиологии: риниты, синуситы, ларинготрахеиты, бронхиты, обструктивные бронхиты и пр. В последние годы многими педиатрическими медицинскими центрами отмечено изменение характера течения респираторных заболеваний за счет существенного снижения количества фатальных и тяжелых форм, но с нарастанием числа больных с вяло текущими, затяжными, рецидивирующими, обструктивными вариантами течения респираторных заболеваний. К особенностям клинической картины таких болезней следует отнести: длительный кашель, клинические проявления нарушения бронхиальной проходимости, связанные, как правило, с избыточной продукцией, изменением реологических параметров и нарушением эвакуации бронхиального секрета. Такие пациенты не редко пополняют группу часто и длительно болеющих детей (ЧБД), которая, по данным результатов диспансеризации детского населения РФ 2002 года, составляет от 15 до 50 % детской популяции и представлена в основном детьми первых 3–5 лет жизни [2, 3].

Несмотря на большой арсенал лекарственных средств, которые уже существуют для профилактики, этиотропного и патогенетического лечения ОРЗ, не снижается потребность во внедрении в лечебную практику новых лекарств, более направленного, комплексного воздействия на узловые патогенетические моменты ОРЗ.

К таким лекарствам можно отнести зарегистрированный в последние годы в нашей стране, препарат Проспан® (Производитель Engelhard Arzneimittel, Германия).

УДК: 616.921-053.2:615.23

Проспан является оригинальным препаратом растительного происхождения, который имеет доказанный эффект в ходе тщательно спланированных и проведенных клинических испытаний. Для его производства используется сырье (листья плюща — *Hedera helix*) с высоким содержанием сапонинов, α -гедерина, тритерпеноидов и флавоноидов. Он оказывает противокашлевое, отхаркивающее и спазмолитическое действие, снижает вязкость мокроты и облегчает ее отхождение, обладает противомикробной активностью. Препарат признан официальным в 70 странах мира и с успехом используется в течение 55 лет в странах Европы как безопасное, эффективное лекарственное средство для лечения различных нозологических форм ОРЗ. Клинические исследования, токсикологические испытания и ретроспективный анализ применения сухого экстракта листьев плюща у 52 478 детей, включая детей первых лет жизни, проведенные в Германии, доказали эффективность, минимальное (сравнимое с плацебо) число нежелательных эффектов, хорошую переносимость, а также значительное улучшение наиболее важных параметров функции легких, измеренных

с помощью спирометрии и плетизмографии тела [4]. По механизму действия сухой экстракт листьев плюща можно отнести к препаратам комплексного фармакологического эффекта. Обладая мукокинетическим и секретолитическим действием, сравнимым с мукоактивными препаратами других фармакологических групп, Проспан демонстрирует убедительный бронхоспазмолитический эффект, за счет специфического метаболита α -гедерина, образующегося из сапонинов плюща. Воздействие α -гедерина оптимизирует рециркуляцию β_2 -адренорецепторов на поверхность эпителиальных клеток бронхов, увеличивает количество активных β_2 -адренорецепторов и усиливает их чувствительность к адреномиметикам, что крайне важно в лечении обструктивных вариантов ОРЗ [4, 5]. Проспан не содержит сахара, искусственных красителей, консервантов, поэтому его можно рекомендовать часто болеющим детям с аллергическими заболеваниями. Результаты клинических исследований, проведенных среди врачей-педиатров Санкт-Петербурга по определению эффективности сухого экстракта листьев плюща, представлены на рисунке 1.

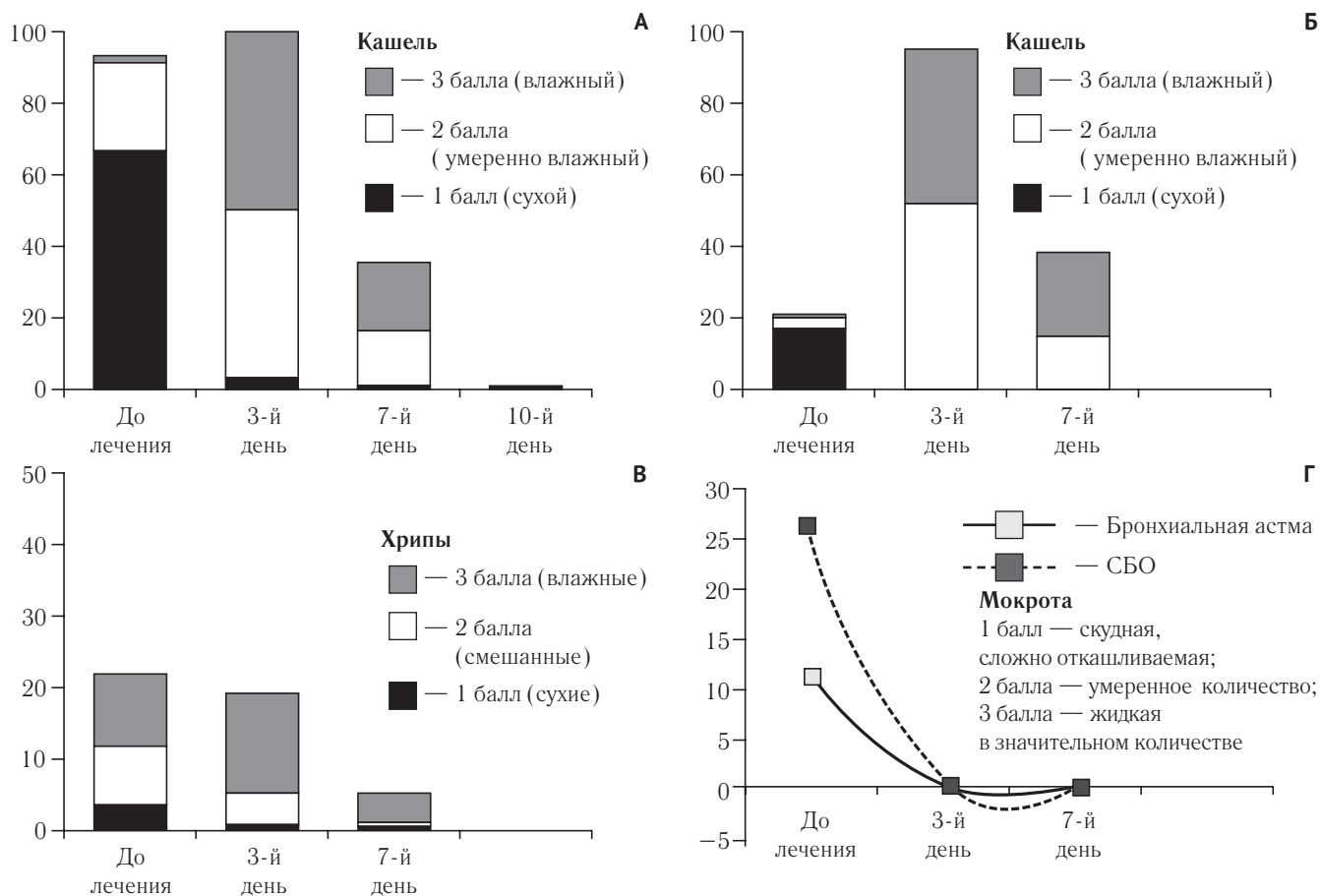


Рис. 1. Результаты исследования клинической эффективности сухого экстракта листьев плюща. А — Динамика кашля на фоне лечения. Б — Динамика изменений мокроты на фоне лечения. В — Динамика хрипов на фоне лечения. Г — Динамика СБО на фоне лечения

Препарат зарегистрирован и применяется у детей в двух лекарственных формах: в виде сиропа внутрь и в виде капель для применения как внутрь, так и ингаляционно. Следует отметить, что особенно удобной формой клинического использования Проспана у детей с раннего возраста (с 1 года), являются капли, которые можно давать ребенку, добавляя в пищевые жидкости (чай, соки, компоты и пр.), без ограничения по продолжительности и частоте применения. Препарат следует принимать перед едой в дозе:

- у детей первых трех лет жизни — 10 капель 3–5 раз в день, разводя в небольшом количестве воды;
- у детей 4–7 лет 15 капель 3–5 раз в день;
- у детей старше 7 лет 20 капель 3–5 раз в день.

Курс лечения зависит от обратной динамики клинических проявлений ОРЗ, но не должен быть менее 1 недели. Обычно, после исчезновения симптомов заболевания для закрепления терапевтического эффекта, продолжительность применения препарата увеличивают на 2–3 дня.

У детей, не имеющих проявлений атопии и пыльцевой сенсibilизации, целесообразно проведение ингаляционной терапии ОРЗ раствором Проспана (капли). Следует отметить, что для ингаляции препарата, пригодны любые стандартные приборы для распыления без нагрева, однако наиболее оптимальным прибором для проведения ингаляционной терапии является небулайзер, повышающий эффективность ингаляции в несколько раз. С целью предотвращения возможного раздражения дыхательных путей (поскольку Проспан содержит 45 об. % алкоголя), капли целесообразно разбавлять питьевой водой в соотношении 1:2. Методика проведения ингаляции обычная: в ингаляционный прибор или в камеру небулайзера накапывается 20–25 капель препарата Проспан (капли), который разводится питьевой водой комнатной температуры в соотношении 1:2. Для достижения терапевтического эффекта ингаляции необходимо повторять 3–5 раз в день. В зарубежных сравнительных клинических исследованиях показано, что ингаляционная форма доставки препарата Проспан по эффективности не уступает пероральной, обладает мукоактивной, бронхоспазмолитической активностью, уменьшает ночной кашель, дает ребёнку ощущение дыхательного комфорта [4, 5].

Анализируя отечественные и зарубежные данные по клиническому применению препарата Проспан в педиатрической практике следует отметить следующие основные моменты:

- Препарат имеет доказанное, комплексное, патогенетически обоснованное лечебное воздействие

на подавляющее большинство клинических вариантов ОРЗ у детей, за счет секретомоторного, муколитического, бронхоспазмолитического эффектов.

- Разрешен к клиническому применению у детей всех возрастных групп, включая детей раннего возраста.
- Имеет наиболее рациональные для детского возраста лекарственные формы (сироп и капли).
- Имеет официально разрешенную для растительного препарата ингаляционную форму доставки препарата в дыхательные пути пациента.
- Дает возможность подбора пациенту индивидуального, наиболее рационального пути доставки лекарственного средства в организм.
- Имеет высокий профиль безопасности (разрешен у детей с первого года жизни).

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 года). — М., 2003.
2. Коровина Н.А. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — С. 5–15.
3. Сорока Н.Д., Гомозова С.П., Кречмар Е.А. Эффективность и безопасность клинического применения сухого экстракта листьев плюща в лечении заболеваний органов дыхания у детей // Пульмонология. — 2008. — № 4. — С. 86–92.
4. Шахинина И.Л. Грипп и острые респираторные заболевания — приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения. Информационный сборник. — Москва. — 1998. — С. 10–17.
5. Hecker M., Runkel F., Völpl A. Treatment of chronic bronchitis with ivy leaf special extract — multicentre post-marketing surveillance study in 1350 patients. Forsch. Komplementärmed Klass Naturheilkd. — 2002. — Vol. 9. — P. 77–84.

SOME ASPECTS OF THE MUKOAKTIV THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN THE CHILDREN

Soroka N.D.

◆ **Resume.** The article presents the data on acute respiratory infections in children, defined the characteristics of the modern trends, gives a brief clinical characteristics of protracted variants of acute respiratory disease. The reasonability of mykoaktive therapy in the treatment of acute respiratory diseases. Presents data post marketing study of efficacy and safety of mykoaktive preparation Prosplan (Manufacturer Engelhard Arzneimittel, Germany). Prosplan marked by a high secretolytic,

bronchospasmolytic effects and safety of dry extract of leaves of ivy of the treatment of acute respiratory diseases, including children of early age, as well as the opportunity to personalize the application of various medicinal forms preparation and ways of delivery to the organism of a sick child.

◆ **Key words:** children; respiratory diseases; acute respiratory diseases; mykoactive therapy; dry extract of ivy leaves.

◆ Информация об авторе

Сорока Наталья Дмитриевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: sorokand@mail.ru.

Soroka Natalya Dmitriyevna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Children's Cardiology, Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: sorokand@mail.ru.

© А. Г. Баиндурашвили¹,
С. В. Сергеев², А. В. Москаленко¹,
Н. А. Поздеева¹

¹ФГУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера Росмедтехнологий», Санкт-Петербург,
²МУЗ «Городская детская больница № 3», Чебоксары

Резюме. Изучены результаты хирургического лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава у детей. Сформировано 3 группы наблюдения: артроскопическое лечение ранних стадий — 31 чел., артроскопическое лечение поздних стадий — 14 чел., артротомическое лечение поздних стадий — 14 чел. Ближайшие результаты сопоставимы во всех группах. Лучшие отдаленные результаты наблюдались в группах артроскопического лечения, особенно на ранних стадиях. Более эффективно одновременное использование методов стимуляции костного мозга и симптоматического лечения.

Ключевые слова: рассекающий остеохондрит; коленный сустав; хирургическое лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЕКАЮЩЕГО ОСТЕОХОНДРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ

Рассекающий остеохондрит коленного сустава (РОКС) — заболевание с относительно благоприятным, обратимым повреждением субхондральной кости, с или без вовлечения подлежащего хряща, заканчивающийся отграничением, секвестрацией и нестабильностью костно-хрящевого фрагмента [7, 8, 12, 14, 17]. Наиболее высока частота РОКС у детей в возрасте от 10 до 15 лет [5, 12].

Этиология поражения хряща при этом заболевании остается не до конца уточненной: травма, ишемия, нарушения процесса ossификации, конституциональные и генетические факторы, перегрузки и другие факторы могут являться причиной возникновения РОКС [7, 8]. Поражения при РОКС могут проявляться острыми остеохондральными переломами, повреждениями хряща и остеонекрозом.

Во многих случаях в начальных стадиях заболевание протекает латентно и обнаруживается как рентгенологическая находка, основными клиническими признаками которого служат: боль, дискомфорт в суставе и отек во время физических нагрузок.

Неоперативное лечение показано для лечения стабильных поражений у пациентов с открытыми ростковыми зонами [7]. Традиционное консервативное лечение РОКС состоит в иммобилизации коленного сустава с частичной разгрузкой (4–6 недель) и применение методов физиотерапевтического воздействия.

Показаниями к оперативному лечению РОКС у детей считаются нестабильные или отделенные костно-хрящевые фрагменты, приближение возраста закрытия зоны роста и безуспешность консервативного лечения [7, 9]. В России показаниями к оперативному лечению детей является наличие нестабильных костно-хрящевых фрагментов или свободных внутрисуставных тел в последних стадиях заболевания [1, 2], что сужает показания к оперативному лечению по сравнению с зарубежными рекомендациями.

Хорошие и отличные результаты оперативного лечения наблюдаются более чем у 80% детей, при этом 70% или более имеют возможность вернуться к активным занятиям спортом [4, 12]. При закрытии зон роста отдаленные положительные результаты у детей значительно хуже [10, 15].

По мнению S. Heir (2011) методы оперативного лечения повреждений хрящевой ткани можно разделить на следующие [11]:

I. Симптоматическое лечение (лаваж, дебриджемт).

II. Методы восстановления хряща:

- а. методики стимуляции костного мозга (дриллинг, микрофрактуринг, абразивная хондропластика);
- б. остеохондральная трансплантация;
- в. индукция хондрогенеза;
- г. пересадка мягких тканей;
- д. клеточные технологии.

III. Эндопротезирование суставов.

Кроме методов указанных выше, можно указать дополнительно метод фиксации костно-хрящевого фрагмента в зону остеонекроза [11]. При невозможности фиксации показано удаление фрагмента.

Наиболее часто используются способы стимуляции костного мозга:

- 1) абразивная хондропластика — резекция суставного хряща с субхондральной костью; 2) создание микропереломов (микрофрактуринг)

УДК: 617.583-053.2

путем формирования множественных отверстий в субхондральной кости; 3) дриллинг (туннелизация) — рассверливание участков субхондральной кости тонкой спицей [3, 15]. Обязательным условием достижения положительного результата является хорошее кровоснабжение субхондральной кости [3].

Таким образом, есть все предпосылки для широкого использования методов оперативного лечения у детей уже на ранних стадиях РОКС, так как у них чаще всего не закрыты зоны роста и имеется хорошее кровоснабжение субхондральной кости. Особенно высок потенциал методов стимуляции костного мозга, проведение которых возможно артроскопическим доступом.

Цель исследования: сравнить ранние и отдаленные результаты оперативного лечения у детей на ранних стадиях (I–II стадии) и поздних стадиях (III–IV стадии) заболевания при артроскопическом доступе и у детей на поздних стадиях заболевания при артротомическом доступе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 59 историй болезни детей с РОКС, из них 46 мальчиков и 13 девочек (средний возраст 13,6 лет). Сформировано 3 группы наблюдения.

Группа основная 1. Составлена из 31 ребенка, находившихся на лечении в ФГУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минсоцразвития России в 2003–2010 годы с I–II стадиями РОКС с артроскопическим доступом оперативного лечения.

Группа основная 2. Составлена из 14 детей, находившихся на лечении в ФГУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздравсоцразвития России в 2003–2010 годы с III и IV стадиями РОКС с артроскопическим доступом оперативного лечения.

Группа контрольная. Составлена ретроспективно на анализе историй болезни 14 детей, находившихся на лечении в БУ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ и СР Чувашии в 1996–2000 годы с III–IV стадиями РОКС и артротомическим доступом оперативного лечения.

Изучали жалобы, анамнез заболевания, проводили клинический осмотр, проводили рентгенографию коленного сустава в боковой, прямой и аксиальной проекциях, а также ультразвуковое исследование сустава. Для уточнения локализации поражения и состояния костно-хрящевой ткани проводили компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. Артроскопия в качестве диагностического метода была проведена у пациентов основных групп.

Оперативные приемы осуществлялись под общей или регионарной анестезией в асептических условиях в положении больного на спине, из стандартных доступов — переднелатерального (для оптики 30 фирмы Karl Schorz) и переднемедиального (для инструментов).

По окончании операции сустав тщательно промывался физиологическим раствором, промывная жидкость аспирировалась. Сустав иммобилизовался, исключалась нагрузка на ногу (костыли). Средний срок иммобилизации составлял 3 недели. Активные движения в суставе разрешались на 5–7-й день после операции. Послеоперационная реабилитация включала иммобилизацию, физиотерапию и лечебную гимнастику.

Оперативное лечение у пациентов контрольной группы проводилось по артротомической методике. Артротомия коленного сустава осуществлялась при помощи медиального парapatеллярного доступа от точки на 1 см выше надколенника вниз через суставную щель и на протяжении 1–1,5 см ниже нее или при помощи доступа по Пайеру. Рана зашивалась послойно, применялась гипсовая иммобилизация в сроках до 3–4-х недель от момента операции.

Реабилитационное лечение пациентам контрольной группы назначалось после снятия гипсовой иммобилизации. Применялись аппликации парафина, фонофорез гидрокортизона, электрофорез КJ, лидазой и трилоном-В), ЛФК и массаж на сроках от 3 до 4 недель после оперативного вмешательства.

Ближайшие (до года) и отдаленные (спустя 1 год и более) результаты лечения оценивали по шкале Tegner-Lysholm [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наибольшее количество случаев РОКС встречалось в возрастном промежутке от 10 до 15 лет — 44 ребенка (74,6%), 2 детей были в возрасте до 10 лет (3,4%), 13 детей (22,0%) были в возрасте от 16 до 18 лет.

I стадия РОКС диагностирована у 5 детей, II стадия — у 26 детей, III стадия — у 14 детей, IV стадия — у 14 детей. В 9 (15,3%) случаях наблюдалось двустороннее поражение, в 50 (84,7%) — одностороннее. Вовлечение в патологический процесс правого коленного сустава отмечалось в 24 случаях (40,7%), левого — 35 (59,3%). В патологический процесс внутренний мыщелок бедра вовлекался в 45 случаях (76,2%), латеральный мыщелок — в 7 случаях (11,9%), надколенник — в 7 случаях (11,9%).

Анамнестически было подтверждено наличие травм в 4 случаях основной группе 1 (13,0%), в 1 случае (7,1%) — в основной группе 2 и 3 случаях (21,4%) — контрольной группы.

Результаты объективного обследования коленного сустава

Таблица 1

	Основная группа 1 (n = 31)	Основная группа 2 (n = 14)	Контрольная группа (n = 14)	Всего
Припухлость сустава	54,8 % (17)	71,4 % (10)	92,9 % (13)	67,8 % (40)
Болезненность медиального мыщелка бедра при пальпации	54,8 % (17)	50 % (7)	57,1 % (8)	55,9 % (33)
Ограничение сгибания	16,1 % (5)	42,9 % (6)	78,6 % (11)	11,9 % (7)
Болезненность в коленном суставе при максимальном сгибании	38,7 % (12)	28,6 % (4)	71,4 % (10)	44,1 % (26)

Основными жалобами пациентов были припухлость сустава (44,1%), хромота (27,1%), ограничение движений в суставе (23,7%). При обследовании наблюдали припухлость в суставе, болезненность медиального мыщелка бедра при пальпации, ограничение сгибания и болезненность при максимальном сгибании. Клиническая картина была менее выражена в основной группе 1 (табл. 1).

Далее представлены используемые оперативные приемы лечения РОКС и их сочетания у наших пациентов (табл. 2).

При оценке ранних результатов отмечали только хорошие и отличные результаты функции коленного сустава (табл. 3).

Наиболее лучшие ранние результаты получены в основной группе 1 (88,9% отличных результатов), хуже в основной группе 2 (75% отличных результатов) и в группе сравнения (61,5% отличных результатов).

Используемые методы оперативного лечения РОКС

Таблица 2

Методы	Группа основная 1 (n = 31)	Группа основная 2 (n = 14)	Группа контрольная (n = 14)
Симптоматическое лечение			
Дебриджмент (шейвование хряща)	90,3%	50,0%	0
Дебриджмент (моделирующая резекция хряща)	25,8%	85,7%	0
Лаваж	100%	100%	0
Методы стимуляции			
Дрилинг очага остеохондропатии	100%	0	0
Дрилинг субхондральной кости	0	21,4%	0
Микрофрактуринг субхондральной кости	0	71,4%	0
Абразивная хондропластика	0	14,3%	0
Другие методы			
Удаление суставных тел	0	42,9%	57,1%
Резекция диссаканта	0	57,1%	42,9%

При оценке поздних результатов лечения процент отличной функции коленного сустава снижался, но оставался самым высоким в основной группе 1—50%, был ниже в основной группе 2—28,6%, и всего 10% в контрольной группе.

Суммарная доля хороших и отличных результатов функции коленного сустава в отдаленном периоде была лучше в группах с артроскопическим лечением: 81,3% — в основной группе 1, 71,4% — в основной группе 2, 60% в контрольной группе.

На поздних стадиях методом стимуляции костного мозга является микрофрактуринг. Однако его использование не выявило преимуществ на III–IV стадиях заболевания. Частота хороших и отличных результатов в отдаленном периоде оказалась сопоставимой: 62,5% (5 из 8 наблюдений) при микрофрактуринге в основной группе 2 и 58,3% (7 из 12 наблюдений) — без использования микрофрактуринга в группе контроля.

На III–IV стадиях РОКС (группы: основная 2 и контрольная) проведена оценка использования методов симптоматического лечения (дебриджмент). В отдаленном послеоперационном периоде хорошие и отличные результаты достигнуты в 60% при использовании дебриджмента и в 60% без использования дебриджмента, что свидетельствует о том, что методы дебриджмента не улучшают отдаленные результаты оперативного лечения на поздних стадиях болезни.

Таблица 3
Оценка функции коленного сустава по шкале Lysholm-Tegner (1985) в раннем восстановительном периоде

Группа	Отличная	Хорошая
Основная 1 (n = 27)	88,9 % (24)	11,1 % (3)
Основная 2 (n = 12)	75 % (9)	25 % (3)
Контрольная (n = 13)	61,5 % (8)	38,5 % (5)
Всего	78,8 % (41)	21,2 % (11)

Таблица 4

Оценка функции коленного сустава по шкале Lysholm-Tegner (1985) в позднем восстановительном периоде при различной локализации очага

Группа	Неудовлетворительная	Удовлетворительная	Хорошая	Отличная	Всего
Внутренний мыщелок	11,1% (3)	22,2% (6)	40,7% (11)	25,9% (7)	27
Наружный мыщелок	0% (0)	20% (1)	40% (2)	40% (2)	5
Надколенник	0% (0)	25% (1)	25% (1)	50% (2)	4
Всего	3	8	14	11	36

Восстановление функции сустава не зависело от локализации поражения и результаты оказались сопоставимыми (табл. 4). Не выявлено влияния возраста и пола на результаты лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По литературным данным, отдаленные результаты оперативного лечения восстановления функции коленного сустава хуже ранних результатов, что связывают с дегенерацией хрящевой ткани в позднем послеоперационном периоде. Это объясняют тем, что фиброзно-хрящевой регенерат не имеет прочностных свойств гиалинового хряща и быстрее подвергается износу [6, 13].

В нашем исследовании при оценке поздних результатов процент отличной функции коленного сустава снижался, но оставался самым высоким в основной группе 1 — 50%, был ниже в основной группе 2 — 28,6%, и всего 10% в контрольной группе, что свидетельствует о преимуществах артроскопических методов лечения по сравнению с артротомическими.

Результаты лечения были лучше в обеих основных группах, что объясняется щадящей артроскопической методикой оперативного лечения. Однако отдаленные результаты лучше у пациентов основной группы 1, которые оперированы на ранних стадиях болезни. Это можно объяснить высокими регенеративными способностями суставного хряща в детском организме.

Оценка методов стимуляции костного мозга показала их высокую эффективность. Однако применение этих методов на поздних стадиях болезни не выявило различий между основной группой 2 и контрольной группами, что говорит о необходимости применения данных методов на ранних стадиях болезни.

ВЫВОДЫ

В ближайшем периоде наблюдения после оперативного лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава отмечены хорошие и отличные

результаты, частота которых сопоставима во всех группах и не зависит от оперативного доступа (артроскопический, артротомический) и стадии заболевания.

Лучшие отдаленные результаты лечения рассекающего остеохондрита наблюдаются в группах артроскопического лечения, где использованы методы стимуляции костного мозга и симптоматическое лечение.

Лучшая функция коленного сустава в отдаленном послеоперационном периоде рассекающего остеохондрита коленного сустава достигается при использовании оперативного лечения на ранних стадиях болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выборнов Д.Ю., Крестьяшин В.М. Артроскопия в диагностике и лечении болезни Кенига и Левена у детей // Сб. статей II конгресс Российского артроскопического общества. М., 1997. — С. 36–45.
2. Монахов В.В. Диагностика и методы артроскопического лечения больных с начальными стадиями рассекающего остеохондрита коленного сустава (клиническое исследование): дис... канд. мед. наук. — СПб, 2004. — 149 с.
3. Aichroth P. Osteochondritis dissecans of the knee // J. Bone Joint Surg. — 1971. — Vol. 53, N 3., P. 440–447.
4. Bauer M., Jonsson K., Linden B. et al. Osteochondritis dissecans of the ankle. A 20-year follow-up study // J. Bone Jt. Surg — 1987. — Vol. 69-B., N 1. — P. 93–96.
5. Bradley J., Dandy D.J. Osteochondritis dissecans and other lesions of the femoral condyles // J. Bone Jt. Surg. — 1989 — Vol. 71-B, N 3 — P. 518–522.
6. Buckwalter J.A., Einhorn T.A., Bolander M.E., Cruess R.L. // Healing of musculoskeletal tissues / eds. C.A. Rockwood Jr., D. Green — Philadelphia: J.B. Lippincott, 1996. — P. 261–304.
7. Cahill B.R. Osteochondritis dissecans of the knee: Treatment of juvenile and adult forms // J. Am. Acad. Orthop. Surg. — 1995. — N 3. — P. 237–247.

8. *Clanton T., DeLee J.* Osteochondritis dissecans: history, pathophysiology and current treatment concept // Clin. Orthop. — 1982. — N 167. — P. 50–64.
9. *Ewing J.W., Voto S.J.* Arthroscopic surgical management of osteochondritis dissecans of the knee // Arthroscopy. — 1988. — Vol. 4. — P. 37–40.
10. *Fritz J., Janssen P., Gaissmaier Ch., Schewe B., Weise K.* Articular cartilage defects in the knee — basis, therapies and results // Injury. — 2008. — Vol. 39, Supp. 1. — P. 50–56.
11. *Heir S.* Focal cartilage defects in the knee: dissertation for the degree PhD; Faculty of Medicine University of Oslo. — Oslo, 2011. — 181 p.
12. *Kocher M.S., Micheli L.J., Yaniv M. et al.* Functional and radiographic outcome of juvenile osteochondritis dissecans of the knee treated with transarticular arthroscopic drilling // Am. Journal Sports Med. — 2001. — Vol. 29, N 5. — P. 562–566.
13. *Mitchell N., Shephard N.* The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations // J. Bone Joint Surg. — 1976. — Vol. 58. — P. 230–233.
14. *Pappas A.M.* Osteochondritis dissecans // Clin. Orthop. — 1981. — N 158. — P. 59–69.
15. *Steadman J.R., Rodkey W.G., Rodrigo J.J.* Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects // Clin. Orthop. — 2001. — N 391. — P. 362–369.
16. *Tegner Y., Lysholm J.* Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1985. — P. 43–49.
17. *Wall E., Von Stein D.* Juvenile osteochondritis dissecans // Orthop. Clin. North Am. — 2003. — Vol. 34. — P. 341–353.

RESULTS OF EARLY SURGICAL TREATMENT OF OSTEOCHONDritis DISSECANS OF THE KNEE JOINT IN CHILDREN

Baindurashvily A. G., Sergeyev S. V., Moskalenko A. V., Pozdeyeva N. A.

◆ **Resume.** The results of surgical treatment of osteochondritis dissecans (OCD) of a knee joint in children were studied. Three groups of monitoring were formed: arthroscopic treatment of early stages — 31 children, arthroscopic treatment of late stages — 14 children, arthrotomic treatment of late stages — 14 children. Immediate results are comparable in all the groups. The best long-term results were observed in groups of arthroscopic treatment, especially in early stages. Simultaneous application of bone marrow stimulation techniques and symptomatic treatment is more effective.

◆ **Key words:** osteochondritis dissecans; a knee joint; surgical treatment.

◆ Информация об авторах

Байндурашвили Алексей Георгиевич — д. м. н., профессор, член-корр. АМН РФ, Директор ФГУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г. И. Турнера». 196603, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68. E-mail: info@rostopturner.ru.

Baindurashvili Alexey Georgievich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Director. Research Children's Orthopedic Institute named after G. I. Turner. 64–68, Parkovaya St., St. Petersburg, Pushkin, 196603, Russia. E-mail: info@rostopturner.ru.

Сергеев Сергей Владиславович — врач травматологического отделения. БУ МЗ СР Чувашской Республики «Городская детская больница № 3. 428000, Чебоксары, пр-т Тракторостроителей, д. 12. E-mail: drsergey331@rambler.ru.

Sergeev Sergey Vladislavovich — Physician, Traumatology Department. Cheboksary Children's hospital N 3. 12, Tractorostroyteley prospect, Cheboksary, 428000, Russia. E-mail: drsergey331@rambler.ru.

Москаленко Алексей Витальевич — научный сотрудник отделения ревматоидного артрита и последствий травм. ФГУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г. И. Турнера». 196603, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68. E-mail: avmoskalenko@yandex.ru.

Moskalenko Alexey Vitalievich — Researcher, Rheumatoid Arthritis Dept. Research Children's Orthopedic Institute named after G. I. Turner. 64–68, Parkovaya St., St. Petersburg, Pushkin, 196603, Russia. E-mail: avmoskalenko@yandex.ru.

Поздеева Нина Анатольевна — к. м. н., заведующая отделением ревматоидного артрита и последствий травм. ФГУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г. И. Турнера». 196603, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68. E-mail: Pozdeeva.Nina@gmail.com.

Pozdeeva Nina Anatolievna — MD, PhD, Head of Rheumatoid Arthritis Dept. Research Children's Orthopedic Institute named after G. I. Turner. 64–68, Parkovaya St., St. Petersburg, Pushkin, 196603, Russia. E-mail: Pozdeeva.Nina@gmail.com.

© Л. С. Чутко, С. Ю. Сурушкина,
И. С. Никишена, Е. А. Яковенко,
Т. И. Анисимова, Ю. Л. Быкова

Институт мозга человека
им. Н. П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Статья посвящена проблеме ночного энуреза и изучению частоты коморбидных тревожных расстройств у детей с этой патологией. Авторами представлены результаты обследования 70 детей в возрасте от 7 до 10 лет с первичным энурезом. В ходе исследования тревожные расстройства выявлены у 44 детей с данной патологией (62,9 %). Анализ выявленных симптомов показал, что в большей степени в исследуемой группе представлены генерализованное тревожное расстройство (31,8 %) и фобическое тревожное расстройство (40,9 %).

Ключевые слова: энурез; тревога; тревожные расстройства.

РАССТРОЙСТВА НЕВРОТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ С НОЧНЫМ ЭНУРЕЗОМ

Ночной энурез является одной из актуальных проблем детской неврологии в силу высокой распространенности данной патологии. В возрасте 6 лет ночной энурез наблюдается у 15–20 % детей, к 12 летнему возрасту — у 4–10 % детей [7]. У подростков и людей молодого возраста частота ночного энуреза составляет 2 %. Мальчики страдают ночным энурезом в 1,5–2 раза чаще, чем девочки [9].

Согласно классификации Б. И. Ласкова (1966), принято выделять первичную и вторичную формы ночного энуреза в зависимости от времени проявления [5]. Первичная форма характеризуется ночным недержанием мочи без «сухого промежутка» длительностью более 6 месяцев с момента рождения. Вторичная форма — состояние, при котором больные повторно начинают мочиться в постель после значительного периода ремиссии (более 6 месяцев). Первичная форма встречается значительно чаще, ее доля составляет 90 % случаев ночного энуреза.

Причинами энуреза являются генетическая обусловленность, резидуально-органическая патология нервной системы, урологическая и нефрологическая патология, нарушения ритма секреции антидиуретического гормона, нарушение реакции активации во время сна (профундосомния), психологические травмы [2]. Необходимо отметить, что вторичная форма чаще возникает на фоне острой или хронической психотравмирующей ситуации.

В лечении энуреза большую роль играют режимные мероприятия (в первую очередь, ограничение потребления жидкости в вечернее время), психотерапевтическая коррекция (поведенческая терапия, гипнотерапия, аутогенная тренировка) [4]. Кроме этого, в терапии данного расстройства применяются препараты ноотропного ряда, анксиолитики, а также препараты, уменьшающие образование мочи [1,3].

Целью данного исследования являлось изучение коморбидных тревожных расстройств у детей с энурезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе данной работы обследовано 70 детей с первичной формой энуреза в возрасте от 7 до 10 лет (средний возраст — $8,6 \pm 1,2$ лет; 56 мальчиков и 14 девочек). Критерием включения являлось отсутствие значимой уронефрологической патологии, определяемое в ходе консультации нефролога, ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, исследований мочи. Критериями исключения из исследования являлись: наличие грубой очаговой неврологической симптоматики, наличие тяжелой соматической патологии, эпилептические приступы, умственная отсталость. Контрольную группу сравнения составили 59 детей такого же возраста без энуреза.

Диагностическое обследование включало в себя клиническую оценку проявлений энуреза и коморбидных тревожных расстройств, неврологическое обследование. Постановка диагноза осуществлялась на основании критериев МКБ-10. Учитывалось среднее количество «мокрых» ночей в неделю. Уровень тревожности оценивался с помощью опросника тревожности, разработанного С. М. Зелинским и В. Е. Каганом, на базе шкал Teylor J. A. и Sarason J. G. Для выявления

УДК: [616.85:616.62-008.223]-053.2

и оценки уровня тревожности, связанной со школой, использовался тест школьной тревожности Филлипса [6].

Кроме этого, проводилось психофизиологическое исследование с помощью теста TOVA (Test of Variables of Attention) — теста непрерывной деятельности, позволяющего оценить состояние внимания и уровень импульсивности по отношению к нормативным данным для каждого возраста. Тест основан на предъявлении испытуемому в случайном порядке значимых (требующих ответной реакции) и незначимых (не требующих ответной реакции) стимулов, появляющихся на экране компьютера в виде геометрических фигур. Результаты исследования позволили количественно оценить степень невнимательности (ошибки пропуска значимых стимулов), уровень импульсивности (ошибки реагирования на незначимые стимулы) и скорости переработки информации (время ответа) и устойчивости ответов (дисперсия времени ответа).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднее количество «мокрых» ночей в неделю у обследованных составило $4,2 \pm 1,6$. В ходе исследования тревожные расстройства выявлены у 44 детей с энурезом (62,9%).

При анализе частоты и структуры тревожных расстройств были получены следующие результаты.

1. Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — 14 человек (31,8%).
2. Фобическое расстройство — 18 человек (40,9%).
3. Тревожное расстройство, связанное с разлукой — 4 человека (9,1%).
4. Социальное фобическое расстройство — 8 человек (18,2%).

ГТР проявлялось тревогой, касающейся нескольких сфер жизни ребенка (семья, школа, здоровье и др.). Фобии характеризовались тревогой, огра-

Показатели тревожности (по методике Зелинского–Кагана)

Группа	Уровень тревожности
Дети с энурезом	$20,8 \pm 5,2^*$
Контрольная группа	$10,6 \pm 5,9$

* — достоверность различий по сравнению показателем в контрольной группе, $p < 0,05$; # — достоверность различий по сравнению показателем до лечения, $p < 0,05$

ниченной определенными обстоятельствами, порой достигающей уровня страха, сопровождаясь формированием избегающего поведения. В исследуемой группе фобии касались школы (10 человек), здоровья (6 человек), животных (2 человека). Необходимо отметить, что недержание мочи не являлось объектом тревоги.

В контрольной группе тревожные расстройства выявлены в 11 случаях (18,6%). При этом признаки ГТР отмечены у 2 детей (3,4%), фобическое расстройство детского возраста — в 4 случаях (6,8%). Тревожное расстройство, возникающее в связи с разлукой, отмечалось в 2 случаях (3,4%) и встречалось только у учащихся первых классов. Социальное фобическое расстройство было выявлено в 3 случаях (5,1%).

При исследовании тревожности с помощью опросника тревожности С.М. Зелинского и В.Е. Кагана уровень тревожности у детей с энурезом составлял в среднем $20,8 \pm 5,2$ (при норме 4–16). Данный показатель достоверно выше аналогичного показателя детей из контрольной группы (табл. 1). Результаты исследования с помощью методики Филлипса показали, что у 37 детей (52,9%) с энурезом отмечалось повышение тех или иных показателей школьной тревожности. Наиболее высокие показатели тревожности относились к общей тревожности в школе, переживанию социального стресса, страху ситуации проверки знаний, страху несоответствия ожиданиям окружающих. Данные показатели, достоверно выше

Количество детей с высоким показателем компонентов школьной тревожности (по Филлипсу) в исследуемых группах

Компоненты школьной тревожности	Дети с энурезом (100 %)	Контрольная группа (100 %)
Общая тревожность в школе	37 (52,9 %)**#	13 (22,0 %)
Переживание социального стресса	36 (51,4 %)**##	10 (16,9 %)
Фрустрация потребности в достижении успеха	27 (38,5 %)*	8 (13,5 %)
Страх самовыражения	33 (47,1 %)*	10 (16,9 %)
Страх ситуации проверки знаний	37 (52,9 %)**##	11 (18,6 %)
Страх не соответствовать ожиданиям окружающих	36 (51,4 %)*#	15 (25,4 %)
Низкая физиологическая сопротивляемость стрессу	30 (42,8 %)*#	9 (15,3 %)
Проблемы и страхи в отношениях с учителями	31 (44,3 %)*	14 (23,7 %)

* — достоверные различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$; ** — достоверные различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,01$; # — достоверность различий по сравнению показателем до лечения, $p < 0,05$; — ## достоверность различий по сравнению показателем до лечения, $p < 0,01$

Таблица 3

Результаты психофизиологического исследования TOVA

Показатели внимания и импульсивности		Дети с энурезом	Контрольная группа
Пропуски значимых стимулов (%)	Первая половина	5,6 ± 1,7	4,3 ± 1,3
	Вторая половина	6,6 ± 2,2	4,9 ± 1,51
Ложные тревоги (%)	Первая половина	9,3 ± 3,2	3,7 ± 2,4*
	Вторая половина	21,5 ± 6,8	11,2 ± 3,0*
Время ответа (мс)	Первая половина	456 ± 68	422 ± 59
	Вторая половина	381 ± 79	367 ± 536

* — достоверные различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,01$

аналогичных показателей детей из контрольной группы (табл. 2).

По данным психофизиологического исследования TOVA, у 38 детей с энурезом (54,3%) выявлено в разной степени выраженное увеличение, по сравнению с нормой, показателя невнимательности, в 30 случаях (42,9%) найдено повышение уровня импульсивности, у 29 пациентов (41,4%) отмечено увеличение времени реакции (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тревога представляет собой нормальную реакцию организма в ответ на опасную ситуацию; она имеет адаптационное значение, когда возникает в соответствующих обстоятельствах, и приобретает клиническую значимость, если носит персистирующий характер или влияет на повседневную деятельность человека [8].

Если частота тревожных расстройств в детской популяции, по литературным данным, составляет от 5 до 18% [10], а в контрольной группе тревожные расстройства отмечаются в 18% случаев, то у детей с энурезом данная патология выявляется значительно чаще. При этом наиболее часто встречались признаки ГТР и фобического расстройства. Кроме этого, проведенные нами психологические исследования свидетельствуют о высоком уровне тревоги у детей с энурезом. Таким образом, тревожные расстройства являются частым коморбидным нарушением у детей с энурезом.

Школьная тревожность возникает при взаимодействии ребенка с различными компонентами образовательной среды. Наиболее высокие показатели школьной тревожности у детей с энурезом относились к социальному стрессу, страху ситуации проверки знаний, страху несоответствия ожиданиям окружающих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянов М.И. Недержание мочи и кала. — М.: Медицина. — 1985. — 183 с.
2. Заваденко Н.Н. Энурез: классификация, патогенез, диагностика и лечение // Невролог. журнал. — 2001. — № 2. — С. 42–46.
3. Казанская И.В., Отпущенникова Т.В. Обоснование лечебной тактики энуреза у детей с гиперактивным мочевым пузырем // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 16. — С. 1–7.
4. Квашнер К., Маттеят Ф. Энурез и энкопрез // Психотерапия у детей и подростков (Под ред. Х. Ремшмидта). Пер. с англ. — М.: Мир. — 2000. — С. 408–428.
5. Ласков Б.И. Проблемы энуреза. — М., Медицина. — 1966. — 290 с.
6. Психодиагностические методы в педиатрии и детской психоневрологии: Метод. рекомендации / Под ред. Д.Н. Исаева. — СПб.: ППМИ. — 1991. — 80 с.
7. Casale P. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: An epidemiological study // Int. J. Urol. — 2006. — Vol. 13(1). — P. 36–39.
8. Essau C.A. Anxiety in children: when is it classed as a disorder that should be treated? // Expert Review Neurotherapeutics. — 2007. — Vol. 7, N 8. — P. 909–911.
9. Kanaheswari Y. Epidemiology of childhood nocturnal enuresis // J. Paediatr. Child. Health. — 2003. — Vol. 39. — P. 118–123.
10. Verhulst F. Community and epidemiological aspects of anxiety disorders in children. In Anxiety Disorders in Children and Adolescents: Research, Assessment and Intervention. Edited by Silverman W. Treffers, P. Cambridge // Cambridge University Press. — 2001. — P. 273–292.

DISEASES OF A NEUROTIC RANGE AT CHILDREN WITH NIGHT ENURESIS

Chutko L. S., Surushkina S. Yu., Yakovenko Ye. A., Nikishena I. S., Anisimova T. I., Bykova Yu. L.

◆ **Resume.** The article is devoted to the study of nocturnal enuresis and frequency of comorbid anxiety disorders in children with this disease. The authors present the results of a survey of 70 children aged 7 to 10 years with primary enuresis. In the study, anxiety disorders were found in 44 children with this pathology (62.9%). Analysis of the identified symptoms showed that more of the study group are generalized anxiety disorder (31.8%) and phobic anxiety disorder (40.9%).

◆ **Key words:** enuresis; anxiety; anxiety disorder.

◆ Информация об авторах

Чутко Леонид Семенович — д.м.н., профессор, руководитель Центра поведенческой неврологии. Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. E-mail: chutko5@mail.ru.

Chutko Leonid Semenovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Center of behavioral neurology. Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences. 9, Akadimika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: chutko5@mail.ru.

Сурушкина Светлана Юрьевна — к.м.н., врач-невролог, младший научный сотрудник. Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. E-mail: su.svetlana@mail.ru.

Surushkina Svetlana Yurievna — PhD, neurologist, junior researcher. Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences. 9, Akadimika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: su.svetlana@mail.ru.

Никишена Инна Сергеевна — к.б.н., нейрофизиолог, научный сотрудник. Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. E-mail: info@spbnevrolog.ru.

Nikishena Inna Sergeevna — PhD, researcher. Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences. 9, Akadimika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: info@spbnevrolog.ru.

Яковенко Елена Александровна — к.б.н., нейрофизиолог, научный сотрудник. Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. E-mail: info@spbnevrolog.ru.

Yakovenko Yelena Alexandrovna — PhD, researcher. Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences. 9, Akadimika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: info@spbnevrolog.ru.

Анисимова Татьяна Игоревна — медицинский психолог, младший научный сотрудник. Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. E-mail: info@spbnevrolog.ru.

Anisimova Tatyana Igorevna — clinical psychologist, junior researcher. Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences. 9, Akadimika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: info@spbnevrolog.ru.

Быкова Юлия Леонидовна — медицинский психолог, старший лаборант. Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. E-mail: info@spbnevrolog.ru.

Bykova Yulia Leonidovna — neuropsychologist, senior laboratory assistant. Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences. 9, Akadimika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: info@spbnevrolog.ru.

© Л.А. Решетник¹,
Е.О. Парфенова¹,
Н.С. Кривицкая²

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОЙ РВОТЫ У ДЕТЕЙ

¹ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России,

²МАУЗ Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск

Резюме. Ацетонемическая рвота — синдромальное понятие, возникающее у детей 4–7 лет чаще, чем в других возрастных группах ($t=53,5$; $p<0,001$). Девочки более подвержены ацетонемии ($t=55,5$; $p<0,001$), но тяжесть ее более выражена у мальчиков (средняя длительность кетоацидоза у мальчиков составила 1,58 дня; у девочек — 1,17 дня ($t=3,8$; $p<0,001$)). Показана и большая выраженность кетоацидоза у детей дошкольного возраста по сравнению с ранним ($t=2,9$; $p<0,01$) и школьным возрастом ($t=2,8$; $p<0,01$). Достоверных отличий выраженности кетоацидоза в зависимости от пола не выявлено. Имеет место увеличение числа госпитализаций детей в Иркутскую Ивано-Матренинскую городскую детскую клиническую больницу с синдромом циклическое ацетонемической рвоты в 8 раз за последние десять лет.

Ключевые слова: дети; ацетонемическая рвота; кетоацидоз; госпитализация.

В практической деятельности гастроэнтерологи и педиатры часто встречается с различными нарушениями обмена веществ у детей, которые сопровождаются развитием ацетонемической рвоты (АР). Ацетонемический криз представляет собой совокупность симптомов, обусловленных повышением в крови кетоновых тел: ацетона, ацетоуксусной кислоты и бета-оксимасляной кислоты — продуктов неполного окисления жирных кислот. В таких случаях всегда имеют место сложности ведения детей, при этом нет достаточной четкости в понимании причин и факторов, провоцирующих ацетонемию, не разработаны принципы профилактики ацетонемии.

Кетоновые тела относятся к токсическим веществам и провоцируют цепочку неблагоприятных последствий для организма: метаболический ацидоз, вазоконстрикцию, гиповолемию, гипоканию, гипогликемию. Избыток кетонов раздражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и модулируют спастическую абдоминальную боль и рвоту [1, 3].

Существуют первичный и вторичный ацетонемический синдром. Первичный ацетонемический синдром развивается у детей в грудном и раннем возрасте и может наблюдаться до периода полового созревания. Такой вариант рассматривается отечественной педиатрией как периодические ацетонемические кризы у детей, которые характеризуются гиперурикемией, гиперкетонемией, ацетонурией и ацидозом. В происхождении ацетонемического криза ведущая роль отводится особенностям обмена веществ, низкой ацетилирующей способности ацетилкоэнзима А, тенденции к гиперурикемии, повышенной возбудимости и быстрой истощаемости нервной системы, нарушениям эндокринной регуляции и именуется нервно-артритической аномалией конституции [2].

При некоторых заболеваниях, таких как сахарный диабет, поражения печени при гликогеновой болезни, кишечные инфекции, тиреотоксикоз, опухоли мозга, сотрясения мозга, голодание могут наблюдаться ацетонемические кризы, которые являются следствием первичных заболеваний и относятся ко вторичной АР.

Целью исследования являлся расчет динамики госпитализаций детей с АР в Ивано-Матренинскую городскую детскую клиническую больницу (ИМДКБ) г. Иркутска за десятилетний период с 2002–2012 гг. а также выявление клинко-лабораторных факторов риска, ассоциированных с развитием синдрома АР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировалось количество случаев и сезонность поступления детей с АР на протяжении 2002–2012 гг. в отделение гастроэнтерологии ИМДКБ с диагнозом функциональная диспепсия (ацетонемическая рвота), а также истории болезни 141 ребенка с АР и 20 детей контрольной группы без ацетонемии. Степень кетоацидоза оценивалась путем определения его в моче полуколичественным методом. С этой целью использовали тест-полоски для быстрого выявления кетонов в моче. Принцип определения основан на реакции ацетоуксусной кислоты с нитропруссидом натрия, при этом цвет полоски изменяется с бежевого на красно-фиолетовый. Оценка результатов проводилась визу-

УДК: 612.32-053.2

ально путем сравнения реагентной полоски с цветовой шкалой, нанесенной на контейнер. Степень ацетонурии определяли от + до ++++ (или в баллах от 1 до 4).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием критерия Стьюдента, хи-квадрата Пирсона, корреляции. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$. Оценивались пол, возраст, масса тела, диагноз при поступлении основной и сопутствующий, наличие в анамнезе аллергических проявлений, наличие ранней (на первом году жизни) антибиотикотерапии, количество эпизодов рвоты (многократные за 12 ч, 24 ч, 1–3 суток; единичные), степень кетоацидоза (по уровню ацетона в моче), скорость выхода из ацетонемического состояния, сопутствующая патология центральной нервной системы, дисфункций желчного пузыря.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По журналам госпитализаций (2002–2012 гг.) в отделении лечились с диагнозом функциональная диспепсия (АР) в 2002 г. — 25 чел., в 2003 г. — 84 чел., в 2004 г. — 146 чел., в 2005 г. — 194, в 2007 г. — 159, в 2008 г. — 151, в 2009 г. — 207, в 2010 — 193, в 2011 — 194, в 2012 г. — 198 человек. Т.о. за десять лет увеличение поступлений детей с АР произошло в 8 раз (процент от общего числа госпитализаций возрос от 1,9 до 15,3). Мы обратили внимание на то, что во второй половине любого года детей с АР было в 4 раза больше, чем в первой половине. Самое большое количество госпитализированных приходилось на август, сентябрь и октябрь, что совпадает с сезонностью подъема заболеваемости кишечными инфекциями, но жидкого стула не было ни у одного ребенка. В анализируемой группе был 41 ребенок раннего возраста, 65 — дошкольников и 35 детей старше 7 лет. Девочек среди них было 85, мальчиков 56 ($t=55,5$; $p < 0,001$). Статистический анализ показал: АР чаще наблюдается среди детей 4–7 лет, сравнительный критерий Стьюдента составляет $t=53,5$ $p < 0,001$). Пропорция между возрастными группами детей 1–3, 4–6 и старше 7 лет составляет как 1,4:2:1.

В клинике преобладали боли в животе, анорексия, вялость, тошнота, повторная рвота, повышение температуры тела, тахикардия. У 100% детей реакция мочи на ацетон была позитивной. Уратурия была выявлена у 29,6% детей, оксалурия у 21,6%, уровень диастазы мочи и амилазы крови у обследованных детей оставался нормальным. Гипогликемия выявлена у 3 больных, гипохромная анемия — у 16,2%, лейкоцитоз и нейтрофилез — у 13,5%. Уровни мочевины, креатинина, холестерина у всех

детей были в пределах нормы. При ультразвуковом исследовании отмечалось увеличение размеров и повышение эхогенности поджелудочной железы у 49,6% больных.

Степень кетоацидоза составила 2,95 балла в группе детей раннего возраста; 3,45 у детей дошкольного и 2,27 у детей школьного возраста. Т.о. показана и большая выраженность кетоацидоза у детей дошкольного возраста по сравнению с ранним ($t=2,93$; $p < 0,01$) и школьным возрастом ($t=2,8$; $p < 0,01$). Достоверных отличий выраженности кетоацидоза в зависимости от пола не выявлено ($t=1,21$, $p > 0,05$).

Показано более быстрое снятие интоксикации у детей раннего возраста по сравнению с другими возрастными группами ($t=2,6$, $p < 0,01$). Достоверных отличий скорости выведения из ацетонемии детей дошкольного и школьного возраста не обнаружено. При анализе купирования симптомов АР в зависимости от пола стало известно: средняя длительность кетоацидоза у мальчиков составила 1,58 дня; у девочек — 1,17 дня. Таким образом, можно говорить о половых отличиях выведения из интоксикации, длительность которой у девочек достоверно ниже ($t=3,8$; $p < 0,001$).

Выявлены значимые отклонения массы тела у детей основной группы по сравнению с группой контроля. У детей со АР в два раза чаще отмечалась как пониженная масса тела — ниже 10 перцентиля ($t=3,9$; $p < 0,001$), так и повышенная масса тела — выше 90 перцентиля ($t=3,1$; $p < 0,01$). Следует особо отметить, что детей с избыточной массой было в 1,9 раза больше, чем с недостаточной, не исключено наличие у них отклонений функции печени в виде неалкогольной жировой болезни печени.

Значимость отягощенного аллергоанамнеза по квадрату Пирсона составила 15,51 с вероятностью ошибки $p < 0,001$ для всей выборки, но нам не удалось выявить влияния аллергоанамнеза на АР у девочек. У мальчиков показана прямая корреляционная связь аллергических проявлений в анамнезе с длительностью ацетонемии и частотой рвоты ($r=0,482$).

Показана роль системной антибиотикотерапии в развитии ацетонемической рвоты ($t=3,1$; $p < 0,01$), но при этом влияние антибиотикотерапии на длительность ацетонемического синдрома не обнаружено. Можно косвенно предполагать нарушение биоциноза кожи и слизистых в данной группе пациентов и рекомендовать пробиотикотерапию.

При изучении тяжести кетоацидоза и скорости снятия интоксикации у детей в связи с дисфункцией желчного пузыря (перегиб шейки, перегиб тела) нами не получено достоверных отличий.

Показана значимость сопутствующей патологии центральной нервной системы на выведение

из кетоацидоза. Средняя продолжительность кетоацидоза у девочек с патологией ЦНС — 1,38 сут., девочек без патологии — 1,08 сут. ($t=3,2$; $p<0,01$).

ВЫВОДЫ

Ацетонемическая рвота — синдромальное понятие, возникающее у детей 4–7 лет чаще, чем в других возрастных группах. Девочки более подвержены ацетонемии, но тяжесть ее более выражена у мальчиков. Гипотрофия и особенно паратрофия, патология центральной нервной системы, системная антибиотикотерапия являются факторами риска в реализации ацетонемии. Летнее-осенний период года пиковый для нарушения метаболизма у детей с синдромом циклическое ацетонемической рвоты. Имеет место увеличение числа госпитализаций детей с синдромом циклическое ацетонемической рвоты в 8 раз за последние десять лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закиров Л.А., Кузнецова Л.А. Кетоацидоз у детей // Казанский медицинский журнал. — 1988. — № 1.
2. Курило Л.В. Первичный ацетонемический синдром у детей // Medicus Amicus. — 2002. — № 4.
3. Лукьянчиков В.С. Кетоз и кетоацидоз. Парабиохимический и клинический аспект // Российский медицинский журнал. — 2004. — № 23.

CLINICAL INTERPRETATION OF ACETONEMIC VOMITING IN PEDIATRIES

Reshetnik L.A., Parfyenova Y.O., Krivickaya N.S.

◆ **Resume.** Acetonemic vomiting is a syndromic condition that occurs in 4–7-year-old children more often than in the other age groups ($t=53,5$; $p(0,001)$). Girls are more exposed to acetonemia ($t=55,5$; $p(0,001)$), but its severity is more expressed in boys (the average duration of ketoacidosis for boys is 1,58 days, for girls — 1,17 days ($t=3,8$; $p(0,001)$). There is also more expressed ketoacidosis in pre-school children as compared with toddlers ($t=2,9$; $p(0,01)$ and compared with school-age children ($t=2,8$; $p(0,01)$). There are no reliable gender differences in ketoacidosis' severity. Now the number of children hospitalized to Ivano-Matreninskaya state pediatric hospital with cyclic vomiting syndrome (CVS) has increased by 8 times in the last 10 years.

◆ **Key words:** acetonemic vomiting; children; hospitalization ketoacidosis.

◆ Информация об авторах

Решетник Любовь Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней. ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет. 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1. E-mail: Lreshetnik@yandex.ru.

Парфенова Елена Олеговна — к.м.н., доцент, кафедра детских болезней. ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет. 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1. E-mail: elena_parfenova@mail.ru.

Кривичкая Надежда Сергеевна — заведующая отделением гастроэнтерологии. МАУЗ. Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница. 664009, Иркутск, ул. Советская, д. 57. E-mail: nkrivizh@mail.ru.

Reshetnik Lyubov Aleksandrovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head Dept. of Children Disease. Irkutsk State Medical University. 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia. E-mail: Lreshetnik@yandex.ru.

Parfenova Yelena Olegovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Disease. Irkutsk State Medical University. 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia. E-mail: elena_parfenova@mail.ru.

Krivickaya Nadezhda Sergeevna — Head, Gastroenterologi Dept. Ivano-Matreninskaya state pediatric hospital. 57, Sovetskaya St., Irkutsk, 664009, Russia. E-mail: nkrivizh@mail.ru.

© Н.С. Тагиров¹, А.Г. Васильев¹,
Н.К. Гаджиев², А.З. Лихтшангоф¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

Минздрава России,

²ФГБУ Всероссийский центр экстрен-
ной и радиационной медицины имени
А.М. Никифорова МЧС России,
Санкт-Петербург

Резюме. Обследовано 653 больных нефролитиазом. На основе дискриминантного анализа построена многомерная модель прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза. Клиническая апробация выявила высокую способность предложенной математической модели к прогнозированию развития двустороннего нефролитиаза. Для прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза высокоинформативным является показатель относительного риска. В пользу высокого риска свидетельствуют повышение рН мочи более 6,1, снижение концентрации магния мочи менее 2,26 ммоль/л, значения степени насыщения мочи оксалатом кальция более 3,27 и относительная канальцевая реабсорбция менее 97,5 %.

Ключевые слова: двусторонний нефролитиаз; прогнозирование риска; математическая модель; дискриминантный анализ.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ДУВСТОРОННЕГО НЕФРОЛИТИАЗА

Мочекаменная болезнь (МКБ) — одно из распространенных урологических заболеваний, встречается не менее чем у 3 % населения. В 2002 г. в России заболеваемость МКБ составила 535,8 случаев на 100 000 населения. По частоте мочекаменная болезнь занимает первое место среди хирургических заболеваний органов мочеполовой системы. Эти обстоятельства определяют высокую значимость проблемы диагностики и лечения мочекаменной болезни [6]. Постепенному увеличению частоты случаев заболеваемости нефролитиазом способствуют условия современной жизни: гиподинамия, обилие пуринов в пище и др. [1, 8, 11]. Двусторонний нефролитиаз — форма МКБ, характеризующаяся двусторонней локализацией конкрементов, тяжестью течения заболевания, высокой частотой рецидивирования. Двусторонний нефролитиаз встречается у 15–17 % больных нефролитиазом [12].

В последние годы активно ведется поиск лабораторно-диагностических методов интегральной оценки риска камнеобразования. Один из таких методов основан на исследовании структурных особенностей высыхающей капли мочи больных мочекаменной болезнью [9]. Однако метод не обладает достаточной прогностичностью, не позволяет выявить метаболический тип нефролитиаза и слабо коррелирует с химическим составом конкремента [4]. В 2004 г. описан критерий литогенности мочи, основанный на использовании метода КВЧ-дieleктрометрии и определении комплексного коэффициента отражения [2]. В то же время в ряде исследований показано, что изменения физических параметров мочи являются преимущественно следствием воспалительного процесса, осложняющего течение мочекаменной болезни, и каждый из этих показателей в отдельности не может использоваться для прогнозирования течения заболевания [5, 10].

Учитывая очевидную тяжесть течения двусторонней формы нефролитиаза, высокую частоту осложнений, частое рецидивирование, а также отсутствие в современной научной литературе систематизированной информации метафилактического характера по двустороннему нефролитиазу, поиск методов непосредственной оценки кристаллообразующей активности и возможности прогнозирования риска развития двусторонней формы нефролитиаза является актуальной и одной из приоритетных задач [3, 7].

Цель исследования: определить возможность прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза путем математического моделирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ результатов обследования 653 больных нефролитиазом (559 или 85,6%, — с односторонним и 94 или 14,4%, — с двусторонним), поступивших для лечения в клинику урологии ВМедА им. С.М. Кирова в период с 1999 по 2005 г. Мужчин было 60 (63,8%), женщин — 34 (36,2%); средний возраст — $46,9 \pm 11,4$ г. Всем больным проведено полное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование.

Для построения математической многомерной модели прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза нами был использован дискриминантный анализ. При этом использовались только переменные, измеренные в количественной и порядковой шкалах.

УДК: 616.617-003.7

Таблица 1

Оценка вклада эффектов фактора в дисперсию показателей

Показатель	Дисперсия, обусловленная влиянием		F-критерий Фишера	Уровень значимости F-критерия Фишера, p
	контролируемого фактора	неконтролируемых факторов		
pHU	13,994	0,404	34,6	0,000000
MgU	0,000032	0,0000024	12,9	0,000341
PU	0,002	0,00012	13,1	0,000313
CAU	0,000037	0,0000033	11,0	0,000958
KICR	9568,239	2370,456	4,0	0,044940
R%	29,135	2,624	11,1	0,000911
MJU	0,020	0,003	6,8	0,009130
CH HUR	13,996	1,071	13,1	0,000324
CH CaOX	5,544	0,915	6,1	0,014086
CH NAP	3090,204	111,091	27,8	0,000000

Для верификации модели использовалась имеющаяся матрица наблюдений. При проведении дискриминантного анализа группирующим служил признак одно- или двустороннего развития нефролитиаза: 1 — односторонний; 2 — двусторонний. В целях отбора группы наиболее информативных признаков, включаемых в конечную модель, оценена информативность каждого в дисперсионном однофакторном анализе, произведена их экспертная оценка, опробован ряд моделей с различным набором признаков.

Оценка связи варианта поражения почек с показателями, измеренными в ходе нашего исследования в количественной и порядковой шкале, проведена с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Изучалось разложение дисперсии показателей на составляющие: дисперсию вследствие влияния контролируемого фактора (вариант поражения: одно- или двусторонний); дисперсию, вызываемую действием неконтролируемых, случайных факторов и ошибками измерения. По доле дисперсии, обусловленной контролируемым фактором, определялась степень и значимость влияния на каждый из показателей, и, соответственно, связь с данным количественным показателем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов дисперсионного анализа (табл. 1) показывает, что для построения дискриминантной модели может быть использован ряд показателей, имеющих статистически достоверную связь с вариантом поражения почек. Наиболее тесная связь выявлена с pH мочи ($F=34,6$; $p<0,001$), CH NAP ($F=27,8$; $p<0,001$), показателями CH HUR и PU ($F=13,1$; $p<0,001$), а также MgU ($F=12,9$; $p<0,001$), R % ($F=11,1$; $p<0,001$) и CaU ($F=11,0$; $p<0,001$). Несколько менее значимы такие показатели, как MJU ($F=6,8$; $p<0,01$) и CH CaOX ($F=6,1$; $p<0,05$).

Таблица 2

Информативность признаков, вошедших в модель

Название признака	Значение F-критерия	Уровень значимости признака в модели, p
pHU	26,3	<0,001
MgU	4,8	0,029
R %	2,8	0,092
CH CaOX	3,4	0,067

Окончательная дискриминантная модель содержала 4 переменных (табл. 2). Полученная модель статистически достоверна (критерий $F(4,648)=12,5$; $p<0,001$). Самым информативным показателем для прогнозирования варианта поражения почек в полученной дискриминантной модели, таким образом, оказалось PH мочи ($p<0,001$). Данная переменная имеет наибольшие отношения межгрупповой и внутригрупповой дисперсий.

В ходе выполнения канонического анализа получена одна каноническая линейная дискриминантная функция (КЛДФ) с уровнем значимости $p<0,001$ (критерий χ^2 -квадрат Пирсона — 48,5; число степеней свободы $df=4$). Характер факторной структуры канонической функции (табл. 3) позволил интерпретировать её, как фактор щелочного сдвига PH мочи: наиболее тесная корреляционная связь данной канонической функции выявлена с данной переменной ($r=-0,83$).

При условии равной априорной вероятности принадлежности пациента к рассматриваемым

Таблица 3

Факторная структура канонических функций

Название признака	Каноническая функция № 1
pHU	-0,827868
MgU	0,506448
R %	0,468644
CH CaOX	0,346230

группам получены линейные классификационные дискриминантные функции:

$$F1 = -2076,27 + 22,89 \times \text{pHU} - 9784,25 \times \text{MgU} + 41,33 \times R - 2,76 \times \text{CH CaOX};$$

$$F2 = -2068,17 + 23,82 \times \text{pHU} - 9952,00 \times \text{MgU} + 41,20 \times R - 2,98 \times \text{CH CaOX},$$

где: pHU — pH мочи;
MgU — концентрация магния мочи, моль/л;
R % — относительная канальцевая реабсорбция, %;
CH CaOX — степень насыщения мочи кальций оксалатом.

Первая классификационная дискриминантная функция соответствует группе пациентов с односторонним, вторая — с двусторонним нефролитиазом.

Для практического применения полученной дискриминантной модели используется расчет значений данных классификационных функций по результатам обследования пациента. Функция, значение которой оказывается больше, указывает на группу, вероятность принадлежности пациента к которой выше. Функционирование модели продемонстрируем на примере двух пациентов.

Результаты лабораторного исследования для пациента № 613: pHU — 6,3; MgU — 0,001; R % — 98,0; CH CaOX — 4,008. По приведенным формулам расчета классификационных дискриминантных функций получены значения: $F1 = 2097,29$ и $F2 = 2097,74$. Наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе больных с двусторонним нефролитиазом. Таким образом, у данного пациента на основании заключения разработанной математической модели высока вероятность развития двустороннего нефролитиаза. Данный диагноз совпадает с окончательным диагнозом.

Результаты лабораторного исследования для пациента № 1: pHU — 5,0; MgU — 0,004; R % — 99,28; CH CaOX — 3,170. По приведенным формулам расчета классификационных дискриминантных функций получены значения: $F1 = 2093,38$ и $F2 = 2092,15$. Наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе больных с односторонним поражением почек. Таким образом, у данного пациента на основании заключения разработанной математической модели низка вероятность развития дву-

Таблица 4
Показатели качества полученной дискриминантной модели, %

Показатель	Значение показателя на обучающей выборке, n=653
Чувствительность	78,8
Специфичность	82,8
Эффективность (безошибочность)	79,1
Уровень ложноотрицательных ответов	18,2
Уровень ложноположительных ответов	16,2

стороннего поражения. Окончательный диагноз подтверждает прогноз — у пациента односторонний нефролитиаз.

Верификация полученной модели проводилась на основании распознавания моделью имеющейся группы больных (табл. 4).

Эффективность полученной модели близка к 80%, что подтверждает возможность достаточно качественного прогноза характера поражения почек.

Анализ матрицы факторной структуры канонических переменных, координат центроидов исследуемых групп, а также коэффициентов канонической линейной дискриминантной функции показывает, что в пользу высокого риска двустороннего поражения свидетельствуют: высокое значение pH мочи, низкие концентрации магния мочи и степень насыщения мочи кальция оксалатом, а также малое значение относительной канальцевой реабсорбции. С целью получения единственной линейной функции нами был выполнен канонический дискриминантный анализ, в результате которого получено:

$$\text{КЛДФ} = -10,50 - 1,17 \times \text{pHU} + 211,64 \times \text{MgU} + 0,16 \times R + 0,28 \times \text{CH CaOX},$$

где: pHU — pH мочи;
MgU — концентрация магния мочи, моль/л;
R % — относительная канальцевая реабсорбция, %;
CH CaOX — степень насыщения мочи кальций оксалатом.

Построение канонической линейной дискриминантной функции позволяет предложить шкалу риска двустороннего нефролитиаза. Оценка риска в соответствии с полученными координатами центроидов групп пациентов с одно- и двусторонним нефролитиазом проводится следующим образом (рис. 1): на оси выделенной дискриминантной ка-

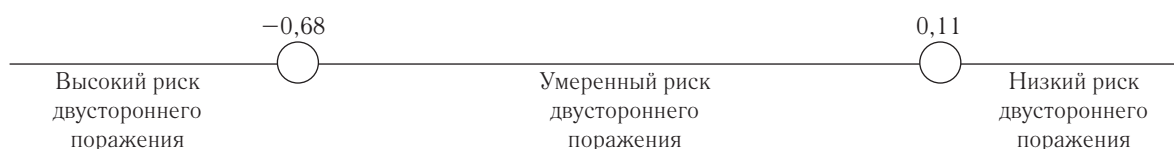


Рис. 1. Оценка риска двустороннего поражения почек по значению КЛДФ

ноической функции при её значении, меньшем $-0,68$, риск развития двустороннего нефролитиаза высок: относительный риск (ОР), рассчитанный по результатам оценки имеющейся матрицы наблюдений составил 2,6. При значениях КЛДФ в интервале от $-0,68$ до $0,11$ риск развития двустороннего нефролитиаза умеренный (ОР=0,9). Минимальный риск (ОР=0,6) отмечается при значениях КЛДФ более 0,11.

Расчет КЛДФ для пациента № 1. показал наличие высокого риска (КЛДФ= $-0,80$) развития двустороннего нефролитиаза, что совпадает как с оценкой классификационных ЛДФ, так и окончательным диагнозом.

С учетом вышеизложенного нам представляется, что введение нового прогностического показателя, позволяющего оценивать с высокой (до 80%) эффективностью риск развития двустороннего нефролитиаза как самой сложной формы мочекаменной болезни, крайне важно. При расчете ОР на основании лабораторного исследования мочи становится возможным прогнозировать риск развития двустороннего нефролитиаза.

С целью клинической апробации полученной математической модели мы провели на основе анкетирования анализ отдаленных результатов лечения 60 больных как с двусторонним, так и с односторонним нефролитиазом (при условии отсутствия фрагментов и резидуальных камней). По исходным данным был произведен расчет риска развития двустороннего нефролитиаза. Рецидив двустороннего нефролитиаза развился у 16,6% больных экзаменационной выборки. Были сопоставлены оценка риска развития двустороннего нефролитиаза по данным прогноза и фактические результаты обследования (табл. 5).

В группе с высоким риском частота развития двустороннего нефролитиаза в наблюдаемый период составила 63,6% (7 из 11 пациентов), что статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе с умеренным риском (11,1%, 2 из 18 пациентов) и низким риском (3,2%, 1 случай из 31).

Таблица 5

Результаты проверки математической модели на экзаменационной выборке

Группа риска по модели	Рецидив двустороннего нефролитиаза	
	n	%
Низкий риск, n=31 (51,7%)	1	3,2
Умеренный риск, n=18 (30,0%)	2	11,1
Высокий риск, n=11 (18,3%)	7	63,6
Всего, n=60 (100%)	10	1,7

ВЫВОДЫ

Таким образом, клиническая апробация выявила высокую эффективность предложенной математической модели по прогнозированию развития двустороннего нефролитиаза. Для прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза высокоинформативным является показатель относительного риска. В пользу высокого риска свидетельствуют повышение pH мочи более 6,1, снижение концентрации магния мочи менее 2,26 ммоль/л, значения степени насыщения мочи оксалатом кальция более 3,27 и относительная канальцевая реабсорбция менее 97,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасов Г.С., Краевой С.А., Мельник К.П. Метаболические факторы риска рецидивного уролитиаза // Диагностика, лечение и экспертиза больных с уролитиазом: матер. науч.-практ. конф. — М., 1995. — С. 9.
2. Бареева Р.С., Яфясов А.М., Черняков Г.М. Использование миллиметрового излучения сверхслабой интенсивности для исследования камнеобразующих свойств мочи человека // Вестник СПбГУ. — СПб, 2004. — Сер. 4, вып. 3. — С. 92–95.
3. Гаджиев Н.К. Двусторонний нефролитиаз: физико-химические аспекты патогенеза и прогнозирования риска развития заболевания: дис... канд. мед. наук. — СПб.: ВМедА, 2010. — 155 с.
4. Дзеранов Н.К. и др. Роль биохимических методов в динамическом наблюдении и лечении больных мочекаменной болезнью // Урология. — 2001. — № 4. — С. 18–20.
5. Левковский С.Н., Бареева Р.С. Физические свойства мочи в патогенезе уролитиаза // Клин. патофизиология. — 2004. — С. 24–27.
6. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. Пятнадцатилетний опыт применения ДЛТ в лечении мочекаменной болезни // Пленум правления Российского общества урологов: Тез. докл. — М., 2003. — С. 5–25.
7. Назаров Т.Х. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочекаменной болезни: дис... канд. мед. наук. — СПб.: ВМедА, 2009.
8. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. — СПб, 2000. — 384 с.
9. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Феномен патологической кристаллизации камнеобразующих солей мочи при уролитиазе // Урология и нефрология. — 1998. — № 2. — С. 16–19.
10. Batinic D. et al. Value of the urinary stone promoters / inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 2000. — May-Jun. — Vol. 40, N 3. — P. 607–610.
11. Tekin A. et al. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is

- the most important risk factor // J. Urol. — 2000. — Vol. 164, N 1. — P. 162–165.
12. *Xavie F., Riss H., Coleman D.* Biochemical evaluation of urine of patients with bilateral nephrolithiasis // Scand. J. Urol. Nefrol. — 2000. — Vol. 29, N 3. — P. 279–283.

PROGNOSTICATION OF BILATERAL NEPHROLITHIASIS DEVELOPMENT RISK

Tagirov N. S., Vasilyev A. G., Gadzhiev N. K., Lihtshangof A. Z.

◆ **Resume.** The study involved 653 patients with nephrolithiasis. A multivariate based on discriminant analysis model predicting the risk of bilateral nephrolithiasis development was constructed. Clinical testing revealed high ability of the proposed mathematical model for predicting the development of bilateral nephrolithiasis. The relative risk criterion is highly informative to predict the risk of bilateral nephrolithiasis development. The signs of the high-risk are: urine pH rise over 6.1, concentration of the urine magnesium decrease under 2.26 mmole/l, level of the urine saturation with calcium oxalate over 3.27 and the relative tubular reabsorption under 97.5 %.

◆ **Key words:** bilateral nephrolithiasis; risk forecasting; mathematical model; discriminant analysis.

◆ Информация об авторах

Тагиров Наир Сабирович — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Ruslana73nair@mail.ru.

Tagirov Nair Sabirovich — MD, PhD, Assoc. Professor, Dept. Pathophysiology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Ruslana73nair@mail.ru.

Васильев Андрей Глебович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Vasilyev Andrey Glebovich — MD, PhD, Full Professor, Head Dept. Pathophysiology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Гаджиев Нариман Казиханович — к. м. н., врач-уролог, урологическое отделение. ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова МЧС России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Gadzhiev Nariman Kazikhanovich — MD, PhD, Urologist at Urologic Dept. A. M. Nikiforov Federal Russian Center for Emergency and Radiation Medicine. 4/2, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Лихтангоф Александр Зиновьевич — к. м. н., доцент, профессор кафедры гуманитарных дисциплин и биоэтики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zinovich@list.ru.

Lihtshangof Alexander Zinovievich — MD, PhD, Professor Dept. Humanitarian Disciplines and Bioethics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zinovich@list.ru.

© М.В. Туральчук¹, Г.А. Новик¹,
А.Я. Гудкова²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский госу-
дарственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»

Резюме. Рассматривается проблема дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и ее синдромов. На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики ГКМП и синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия; синдромы ГКМП в структуре полиорганной патологии; дифференциальный диагноз.

АЛГОРИТМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И ЕЕ СИНДРОМОВ

ВВЕДЕНИЕ

Достижения в области молекулярно-генетических исследований наглядно продемонстрировали важную роль наследственной патологии миокарда в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у детей и взрослых. Гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее хорошо изученным наследственным заболеванием миокарда. Установлена его достаточно высокая распространенность среди взрослого населения, составляющая 1 : 500 (0,2%) [3, 6].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется разнообразием молекулярно-генетических механизмов и широким спектром клинко-морфологических проявлений. Открытие мутаций генов саркомерных белков в качестве причины заболевания позволило говорить о ГКМП как о «болезни саркомера» [5, 6]. Однако на сегодняшний день установлено, что мутации в генах саркомерных белков определяются только у 40–60% взрослых пациентов с ГКМП, причем наиболее часто при семейных случаях заболевания [3, 4, 5]. Таким образом, на данный момент наибольшие диагностические трудности связаны именно с дифференциальным диагнозом саркомерных кардиомиопатий и синдромов кардиомиопатий в структуре полиорганной патологии. Исследования взрослой популяции пациентов показали, что при позднем дебюте заболевания (>40 лет) у 9% мужчин и 12% женщин причиной гипертрофического фенотипа, имитирующего ГКМП, является болезнь Фабри [1, 4, 8]. По данным Регистра кардиомиопатий у детей (Pediatric Cardiomyopathy Registry, PCMR), сформированного на североамериканском континенте в 1994 году и включившего 855 детей с ГКМП, структура причин заболевания в детской когорте пациентов выглядит следующим образом: в 74% заболевание считается идиопатическим, в 26% случаев ГКМП состоит в структуре какого-либо синдрома (в 8% случаев — нервномышечных заболеваний, по 9% приходится на врожденные нарушения метаболизма и врожденные полиорганные синдромы) [2, 9]. Причем дебют заболевания на первом году жизни наиболее часто носит синдромальный характер (до 30%) и проявляется более тяжелым течением [2].

Таким образом, важным моментом в классифицировании кардиомиопатий с гипертрофическим фенотипом является выделение собственно ГКМП, в основе которой лежат саркомерные мутации, и ГКМП в структуре синдромов [5, 7], отличающихся полиорганным поражением (рис. 1).

В большинстве случаев возможности диагностики ограничены экономическими причинами и проведение широкого генетического скрининга у пациентов с гипертрофическим фенотипом невозможно. Разработка клинических дифференциально-диагностических алгоритмов позволяет ограничить объем необходимых генетических исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить качество дифференциальной диагностики ГКМП и синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии на основе изучения особенностей клинического течения и морфо-функционального состояния миокарда у детей и взрослых пациентов с диагнозом ГКМП.

УДК: 616.127

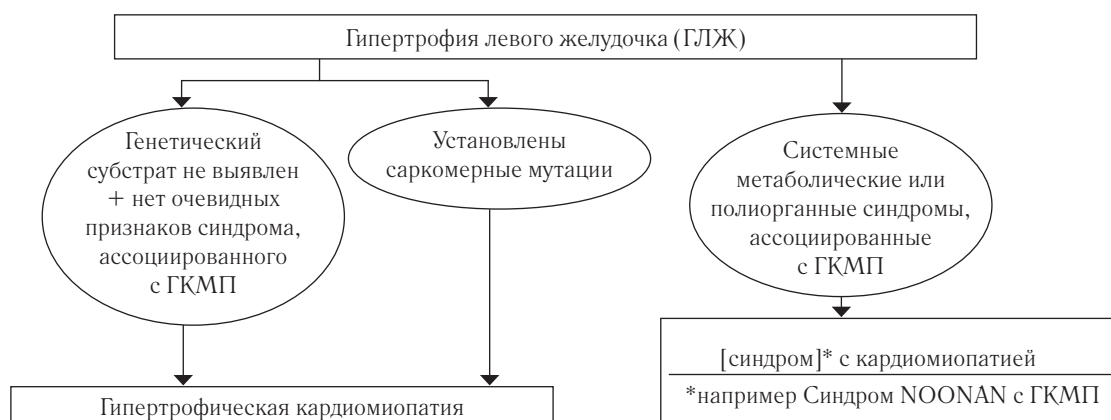


Рис. 1. Классификация ГКМП (по Maron B. et al., 2009)

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 98 пациентов с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия — 29 детей и 69 взрослых. Всем больным проводилось обследование, включающее в себя осмотр, электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и эхокардиографию. Для выявления случаев синдромов ГКМП в структуре полиорганных патологий в каждом случае проводился подробный анализ анамнестических сведений, особенностей клинического течения заболевания, сопутствующей патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка особенностей клинического течения и данных инструментального обследования в совокупности с детальным анализом сопутствующей патологии у пациентов с ГКМП позволили выявить 3 случая синдромов ГКМП в структуре полиорганных патологий. У двух пациентов был установлен диагноз ГКМП в структуре врожденных полиорганных синдромов детей раннего возраста. У пациента 7 лет с ГКМП, диагностированной на 1-м году жизни, были выявлены симптомы, клинически соответствующие критериям синдрома LEOPARD: L — lentigines (лентиги — пятна на коже цвета кофе с молоком и темно-коричневые «кофейные» пятна), E — electrocardiographic abnormalities (изменения на ЭКГ — нарушения проводимости), O — ocular hypertelorism (глазной гипертелоризм), P — pulmonary stenosis or HCM (пульмональный стеноз или ГКМП), A — abnormalities of genitalia (изменения гениталий — крипторхизм), R — retardation of growth (задержка роста), D — deafness (глухота — у данного пациента этот признак на момент обследования отсутствовал). У пациента 1,5 лет с ГКМП с критической обструкцией выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ), потребовавшей хирургического вмешательства в возрасте 5 месяцев, отмечались

симптомы клинически соответствующие синдрому Noonan: ГКМП с обструкцией ВТПЖ, лицевой дизморфизм (птоз, низко посаженные ушные раковины, микрогнатия), гипотрофия, изменения грудной клетки, задержка психического развития, гидронефроз.

Третий случай представлял собой синдром ГКМП в структуре не верифицированного нервно-мышечного заболевания. У пациента 43 лет имела место асимметричная гипертрофия левого желудочка с сигмовидной формой межжелудочковой перегородки (МЖП), латентной обструкцией выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) и диастолической дисфункцией миокарда по ригидному типу, а также эпилептиформные припадки и признаки прогрессирующей мозжечковой атаксии. Осложнением заболевания были желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций, протекающие с потерей сознания. Семейный анамнез пациента свидетельствовал о том, что у дочери пациента, с дошкольного возраста, страдающей схожей неврологической симптоматикой, и умершей внезапно в возрасте 14 лет, по результатам патологоанатомического исследования также была выявлена асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка. Это позволило с определенной долей вероятности предположить наличие синдрома ГКМП в структуре наследственного нервно-мышечного заболевания с высоким риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС).

Таким образом, по нашим данным, частота синдромов ГКМП составила 3 % среди всей когорты обследованных пациентов с гипертрофическим фенотипом и 10 % среди пациентов детского возраста. Группа синдромов ГКМП в структуре полиорганных патологий в когорте пациентов с гипертрофическим фенотипом выделена на основании анализа клинических данных, показателей морфо-функционального состояния миокарда, с учетом вклада сопутствующей патологии. Выделение данной группы пациентов необходимо для оптимизации отбора пациентов

Таблица 1

Алгоритмы дифференциальной диагностики ГКМП и синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии у детей и взрослых

Признак	Саркомерные ГКМП	Гипертрофический фенотип при врождённых полиорганных синдромах	Гипертрофический фенотип при болезнях накопления	Гипертрофический фенотип при нервно-мышечных заболеваниях
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный	Аутосомно-доминантный
Семейный анамнез	ВСС, КМП	Как правило, не отягощен	КМП, поражение разных органов и систем	Заболевания нервно-мышечной системы, ВСС, КМП
Возраст дебюта	Любой	Преимущественно первый год жизни	В зависимости от основного заболевания	Как правило, после 10 лет
Степень гипертрофии	Разнообразна	Как правило, выраженная	Выраженная, особенно при мутациях LAMP2	Как правило — умеренная
Локализация гипертрофии, морфология МЖП	Преимущественно среднежелудочковая гипертрофия МЖП	Нередко вовлечение правого желудочка	Среднежелудочковая гипертрофия МЖП, может быть симметричная ГЛЖ	Максимум в верхней трети МЖП (сигмовидная МЖП)
Обструкция	Разнообразна	Характерна обструкция ВТПЖ и/или ВТЛЖ	Не характерна	Как правило — умеренная обструкция ВТЛЖ
Электрофизиологические нарушения	Желудочковые тахикардии (ЖТ) ФП	ЖТ Нарушения проведения	WPW Нарушения проведения	Синдром ранней реполяризации желудочков ЖТ
Морфологические изменения	Дезорганизация КМЦ (disarray), Фиброз	Гипертрофия КМЦ, в отсутствие disarray и фиброза	Вакуолизация, накопление гликогена	?
Прогрессирующая ХСН	Не типична	Не типична	Типична, особенно при мутациях LAMP2	Не типична
Физическое развитие	Без особенностей	С отставанием	Отставание при раннем дебюте	Без особенностей
Признаки полиорганного поражения	Отсутствуют	Стигмы дизэмбриогенеза, поражение кожи, аномалии и пороки развития внутренних органов	Могут присутствовать в различных сочетаниях прогрессирующее поражение почек, ЖКТ, дыхательной системы, ЦНС, мышц	Поражение нервной (судорожные припадки, атаксия) и/или мышечной систем (миопатия)

для генетической верификации диагноза в будущем. Постановка окончательного диагноза повысит эффективность врачебной тактики, основанной на своевременном назначении этиопатогенетической терапии и профилактики осложнений.

На основе анализа клинического течения заболевания, данных инструментального исследования пациентов с синдромами ГКМП и сведений литературы мы предприняли попытку разработать алгоритм дифференциальной диагностики ГКМП и синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии (табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипертрофический фенотип как часть какого-либо синдрома — не редкое явление, составляющее, по данным литературы, до 26% случаев ГКМП среди пациентов детского возраста. Преобладание кардиальных проявлений заболевания может привести к гипердиагностике случаев собственно ГКМП. Однако тщательный анализ анамнестических данных и сопутствующей патологии помогает выявить при-

знаки того или иного синдрома. Это позволяет отобрать пациентов для прицельного генетического исследования, провести генетическое консультирование семьи и выбрать оптимальную тактику ведения таких пациентов, используя данные мирового опыта.

Каждый выявленный случай ГКМП требует тщательной оценки сопутствующей патологии для исключения синдромов ГКМП в структуре полиорганных заболеваний. Установление диагноза ГКМП в раннем детском возрасте должно определять показания к дифференциальной диагностике ГКМП и гипертрофического фенотипа в структуре врожденных полиорганных синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chimenti C., Pieroni M. et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. — 2004. — Vol. 110(9). — P. 1047–1053.
2. Colan Steven D., Lipshultz Steven E., Lowe April M. et al. Epidemiology and Cause-Specific Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children Findings From

- the Pediatric Cardiomyopathy Registry // Circulation — 2007. — Vol. 115. — P. 773–781
3. *Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Deam J.A. et al.* 2011 ACCF/AHA Guideline for Diagnosis and Treatment of Hypertrophic cardiomyopathy // Circ. published online November 8, 2011.
 4. *Hoffmann B., Mayatepek E.* Fabry disease—often seen, rarely diagnosed // Dtsch Arztebl. Int. — 2009. — Vol. 106 (26). — P. 440–447.
 5. *Keren Andre, Syrris Petros, McKenna William J.* Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression // Nature clinical practice cardiovascular medicine. — 2008. — Vol. 5. — P. 158–168.
 6. *Maron B., McKenna J. et al.* ACC/ESC Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy // JACC. — 2003. — Vol. 42. — P. 1–27.
 7. *Maron Barry J., Seidman Christine E. et al.* How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? // Circ. Cardiovasc Genet. — 2009. — Vol. 2. — P. 81–86.
 8. *Veinot J.P.* Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. — 2002. — Vol. 106 (15). — P. 1407–1411.
 9. *Wilkinson James D. et al.* The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995–2007 // Prog. Pediatr. Cardiol. — 2008. — Vol. 25 (1). — P. 31–36.

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS ALGORITHMS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY SYNDROMES

Turalchuk M.V., Novik G.A., Goodkova A.Ya.

◆ **Resume.** The differential diagnosis in HCM patients is discussed. Literature data and results of 98 hypertrophic cardiomyopathy patients examination are given. The differential diagnosis algorithms for HCM and HCM syndromes are proposed.

◆ **Key words:** hypertrophic cardiomyopathy; hypertrophic cardiomyopathy syndrome; differential diagnosis.

◆ Информация об авторах

Туральчук Марина Витальевна — к.м.н., ассистент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ten_puppies@mail.ru.

Новик Геннадий Айзикович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ga_novik@mail.ru.

Гудкова Александра Яковлевна — д.м.н., профессор, зав. лабораторией кардиомиопатий. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.

Turalchuk Marina Vitalyevna — MD, PhD, Assistant Professor. Pediatrics Dept. named after Professor I. M. Voroncov, Faculty of Postgraduate Education. St.Petersburg State Pediatric Medical University. 22 Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: ten_puppies@mail.ru.

Novik Gennadiy Ayzikovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Pediatrics Dept. named after Professor I. M. Voroncov, Faculty of Postgraduate Education. St.Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: ga_novik@mail.ru.

Goodkova Aleksandra Yakovlevna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head Laboratory of cardiomyopathies. St. Petersburg State Medical University n. a. acad. I.P. Pavlov 6-8 Lva Tolstogo Str., St.Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.

© Н.Е. Ревина¹,
А.Г. Васильев²

¹ГБОУЗ Новгородская станция скорой
медицинской помощи;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

Резюме. Проведено исследование
вариабельности сердечного
ритма (ВСР) у врачей скорой
помощи в ходе реализации ими
профессиональной деятельности.
Обсуждаются возможные механизмы
нарушения регуляции ритма
сердца на основе последовательно
развивающихся процессов
мобилизации, компенсации
и дезинтеграции центрально-
периферических отношений
при формировании различных
стадий синдрома эмоционального
выгорания.

Ключевые слова: вариабельность
сердечного ритма; спектральный
анализ; синдром эмоционального
выгорания; врач скорой помощи.

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У ВРАЧЕЙ СКОРОЙ ПОМОЩИ

Одним из проявлений профессионального стресса является синдром эмоционального выгорания, который чаще наблюдается у специалистов так называемых «помогающих профессий» (врачи, психологи, педагоги и др.). При этом синдром эмоционального выгорания рассматривают в качестве кумулятивного эффекта воздействия стресс-факторов рабочей среды. Описательные характеристики синдрома эмоционального выгорания и первый опросник для его количественной оценки были предложены ещё в 1986 г. [10]; этот синдром проявляется триадой симптомов: эмоциональным истощением, деперсонализацией и редукцией личностных достижений, а в своём развитии проходит несколько стадий. Согласно одной из точек зрения [2], синдром эмоционального выгорания в высшей степени индивидуализирован и даже имеет персонифицированный характер. Его рассматривают как выработанный личностью механизм психологической защиты, например, у врача в виде полного или частичного исключения своих собственных эмоций в ходе общения с больными. При этом синдром эмоционального выгорания формируется последовательно и поэтапно, по стадиям: «тревожного напряжения», «резистенции» и «истощения», внешне почти совпадающим со стадиями развития общего адаптационного синдрома. Считают, что окончательное становление синдрома эмоционального выгорания приходится на третью стадию развития классического общего адаптационного синдрома по Гансу Селье — стадию истощения [7]. Можно предполагать, что последствия выгорания могут обнаруживаться не только на психическом уровне, но и в психосоматических проявлениях [4], однако медикобиологические аспекты синдрома эмоционального выгорания практически не изучены.

Распространённым методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций является анализ вариабельности сердечного ритма. При этом указанный метод применяют, помимо прочего, и с целью оценки уровня стресса, степени напряжения регуляторных систем при экстремальных и субэкстремальных воздействиях на организм в условиях общего адаптационного синдрома, для изучения психических реакций по выраженности вегетативного фона и др. [3, 11].

Целью настоящей работы явился поиск возможных коррелятов вариабельности сердечного ритма и развития синдрома эмоционального выгорания на разных его стадиях у врачей скорой помощи как специалистов, подвергающихся высокому риску формирования у них описанного синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовало 112 врачей скорой помощи г. Великого Новгорода и г. Пскова в возрасте от 20 до 45 лет. Профессиональное выгорание оценивали по методике В.В. Бойко «Диагностика уровня эмоционального выгорания». По стажу работы исследуемые врачи были разделены на 3 группы: 1 — стаж работы до 10 лет, 2 — стаж работы от 10 до 20 лет, 3 — стаж работы более 20 лет. Согласно полученным результатам наибольшей степенью выраженности синдрома эмоционального выгорания отличались испытуемые 3-й группы — 120,5 балла, далее 2-й группы — 115,9 балла, и наименьшие показатели продемонстрировали испытуемые

УДК: [159.922+612.16]-613.6

1-й группы — 111,1 балла. Вариабельность сердечного ритма определяли системой Кардиотехника-4 ООО «Инкарт СПб». Для анализа вариабельности сердечного ритма использовали ряд показателей, предложенных Р.М. Баевским с соавторами: мода, амплитуда моды, индекс напряжения, вариационный размах [1]. Кроме того, использовали показатели, предложенные Европейской и Северо-Американской кардиологическими ассоциациями в 1996 году: SDNN (стандартное отклонение длительности нормальных R-R интервалов), RMSSD (корень квадратный из суммы квадратов разностей последовательных пар интервалов R-R), NN50 (число пар последовательных R-R различающихся более чем на 50 миллисекунд), pNN50 (процент от числа всех анализируемых кардиоинтервалов); спектральные составляющие: HF-высокочастотная, формирующаяся дыхательными волнами в диапазоне 0,15–0,4 Гц, и LF — низкочастотная, связанная с медленными колебаниями в диапазоне 0,15–0,04 Гц и VLF < 0,04 Гц [6].

Достоверность изменения показателей внутри группы оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента для парных выборок. Во всех случаях гипотеза о равенстве средних опровергалась при значениях $p < 0,05$, где p — достоверность различия, то есть статистическая достоверность, дающая право распространять полученные результаты на основе сопоставления выборок и вывод о наличии разницы на все явления или весь процесс в целом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении параметров вариабельности сердечного ритма, зарегистрированных у врачей скорой помощи, выявлено наличие большого разброса показателей вариабельности сердечного ритма,

а также ярко выраженные индивидуальные (типологические) особенности вариабельности сердечного ритма (табл. 1). При анализе вариабельности сердечного ритма у мужчин, находящихся на III стадии синдрома эмоционального выгорания (27,8%), выявлено умеренное преобладание центральной регуляции сердечного ритма у лиц, находящихся на II стадии (29,8%), — выраженное преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы и центральных структур регуляции сердечного ритма, а у лиц, находящихся на I стадии (42,4%), — умеренное преобладание парасимпатической регуляции.

При распределении женщин-врачей по уровню активности регуляторных систем выявлено, что 44% женщин находятся на I стадии синдрома эмоционального выгорания, 32% — на II стадии, 24% — на III стадии.

У врачей скорой помощи на III стадии синдрома эмоционального выгорания отмечаются высокие показатели — амплитуда моды (АМо) и стресс-индекс (SI); разброс этих показателей составляет АМо — от 57,4% до 84,2%, SI от 192,0 у.ед. до 283,5 у.ед. (табл. 1). Разброс показателей спектральных характеристик сердечного ритма составил: суммарная мощность спектра (TP) от 857,0 мс² до 1557,7 мс², высокочастотная составляющая спектра волновой структуры ритма (HF) от 135,8 мс² до 394,2 мс², низкочастотная составляющая спектра волновой структуры ритма (LF) от 523,7 мс² до 789,4 мс², очень низкочастотная составляющая спектра волновой структуры ритма (VLF) от 345,3 мс² до 576,7 мс² и ультра низкочастотная составляющая спектра волновой структуры ритма (ULF) от 157,4 мс² до 293,1 мс².

Таблица 1

Показатели вариабельности сердечного ритма у врачей скорой помощи на различных стадиях синдрома эмоционального выгорания

Показатели вариабельности сердечного ритма у врачей скорой помощи на разных этапах развития синдрома эмоционального выгорания											
Стадии синдрома эмоцио- нального выгорания		ЧСС, уд/мин	MxDMn мс ²	SDNN, мс ²	AMO,%	SI, ус.ед.	TP, мс ²	HF, мс ²	LF, мс ²	VLF, мс ²	ULF, мс ²
Мужчины	I Тревожное напряжение	63,5 ±1,4*°	312,4 ±29,2*°	67,6 ±3,8*°	31,6 ±1,5*°	55,2 ±5,1*°	4337 ±378,2*	1535 ±181,8*	1635 ±227,9*	557,4 ±48,9*°	615,9 ±102,4*
	II Резистенция	72 ±6,8	184,8 ±21,6	45,2 ±8,3	65 ±8,6	234,8 ±72,9	1873 ±789,5	829,5 ±434,3	665,1 ±292,4	153,6 ±32,6	217,6 ±136,4
	III Истощение	80,7 ±5,6	206,4 ±17	46,3 ±5,1	57,4 ±4,6	192 ±13,7	857 ±358	135,8 ±116,8	789,4 ±173,2	576,7 ±135,1	157,4 ±11,3
Женщины	I Тревожное напряжение	67,4 ±2,4*	351,2 ±16,5*°	72,4 ±3,9*°	31,2 ±1,8*°	51,3 ±6,2*°	4779,2 ±579,8*	2581,9 ±482,5*	1306,7 ±135,8*	426,7 ±65,0*	432,1 ±113,9*
	II Резистенция	73,5 ±2,4	189,6 ±13,0	42,7 ±3,8	58,2 ±5,4	212,6 ±34,2	1697,3 ±294,6	952,6 ±207,2	417,1 ±72,7	174,2 ±24,6	124,2 ±23,4
	III Истощение	78,9 ±2,5	216,3 ±16,1	42,7 ±2,3	84,2 ±4,5	283,5 ±36,0	1557,7 ±123,2	394,2 ±59,8	523,7 ±101,4	345,3 ±41,7	293,1 ±65,6

* – P<0,05 (достоверность различий между I и III группами); ° – P<0,05 (достоверность различий между I и II группами)

* — $P < 0,05$ (достоверность различий между I и III группами); ° — $P < 0,05$ (достоверность различий между I и II группами)

Для врачей с выраженным преобладанием центральной регуляции сердечного ритма (II стадия) характерны повышенная частота сердечных сокращений, малый разброс кардиоинтервалов $MxDMn$, высокие значения амплитуды моды и стресс-индекс, низкие значения суммарной мощности спектра и его составляющих. По мнению многих авторов [5, 8, 9], такое состояние регуляторных систем оценивается, как состояние вегетативной дисфункции. Мужчины, находящиеся на I стадии синдрома эмоционального выгорания с умеренным преобладанием автономной регуляции, и находящиеся на II и III стадиях с умеренным и выраженным преобладанием центральной регуляции имеют достоверно более низкую частоту сердечных сокращений, большие значения $MxDMn$, $RMSSD$, $PNN50$, $SDNN$ и более низкие показатели AMO , SI . У них достоверно выше суммарная мощность спектра и всех его составляющих и особенно HF и LF волн.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши исследования свидетельствуют о наличии у врачей скорой помощи с синдромом эмоционального выгорания различных типологических особенностей регуляции сердечного ритма, а также разных адаптивных возможностей организма. Сниженные адаптивные возможности организма характерны для врачей с умеренным и выраженным преобладанием центральной регуляции, находящихся на III и II стадии синдрома эмоционального выгорания по сравнению с врачами, находящимися на I стадии синдрома эмоционального выгорания с преобладанием автономной регуляции сердечного ритма. Приведенные данные позволяют предположить, что вариабельность сердечного ритма в ходе развития синдрома эмоционального выгорания проявляет в высокой степени специфические изменения, которые гипотетически по мере дальнейшей персонификации испытуемых (за счёт принятия к сведению их дополнительных личностных характеристик) могут идентифицироваться как уникальные и неповторимые, присущие только каждой отдельной личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баяевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможно-

сти клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — № 3. — С. 106–127.

2. Бойко В.В. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении. — СПб.: Питер, 1999. — С. 105.
3. Вейн А.М. с соавт. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. — М., 1998. — С. 4.
4. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. — СПб.: Питер, 2005. — 336 с.
5. Мельников А.Х. Очерки интегральной диагностики. — Тула, 2007. — 177 с.
6. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. — М.: Изд-во «СтарКо», 2006. — 236 с.
7. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. — М.: Медгиз, 1960. — 275 с.
8. Хаспекова Н.Б. Регуляция вариабельности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга. Дисс... докт. мед. наук. — М.: Ин-т ВНД. — 1996. — 236 с.
9. Freudenberger H.J. Staff burnout // Journal of Social Issues. — Vol. 30. — P. 159–165.
10. Maslach C., Goldberg J. Prevention of burnout: New perspectives // Applied and Preventive Psychology. — 1998. — Vol. 7. — P. 63–74.
11. Golosarsky B. Can heart rate variability timing reflect the body stress? // Med. Hypotheses. — 2006. — Vol. 67, N 6. — P. 1467–1468.

ASSESSMENT OF CHANGES IN HEART RATE VARIABILITY AT DIFFERENT STAGES OF BURNOUT IN EMERGENCY DOCTORS

Revina N. Ye., Vasilyev A. G.

◆ **Resume.** Emergency medical professionals as an object of physiological investigation took part in this study. Important changes in heart rate variability during “burnout” syndrome stages were postulated. Various possible mechanisms of disturbances in central-peripheral relationship during “burnout” syndrome development are discussed.

◆ **Key words:** heart rate variability; spectral analysis; burnout syndrome; emergency medical professionals.

◆ Информация об авторах

Ревина Наталья Евгеньевна — к.м.н., доцент. ГОБУЗ Новгородская станция скорой медицинской помощи. 173015, Великий Новгород, ул. Обороны, д. 24. E-mail: rev-ne@mail.ru.

Васильев Андрей Глебович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Revina Natalya Evgenievna — MD, PhD, Associate Professor. Novgorod Emergency Medicine Station. 24, Oborony St., Velikiy Novgorod, 173015, Russia. E-mail: rev-ne@mail.ru.

Vasilyev Andrey Glebovich — MD, PhD, Professor Head, Dept. of Pathophysiology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

© С.А. Евсеева¹, Г.Г. Дранаева²,
С.В. Конторусова³, В.Г. Часнык¹,
Т.Е. Бурцева⁴, В.П. Шадрин⁴,
С.Л. Аврусин¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»;

²Министерство здравоохранения
Республики Саха (Якутия);

³Якутская городская больница № 3;

⁴ФГБУ «ЯНЦ КМП» СО РАМН

Резюме. В статье представлены
итоги внедрения технологии АКДО
в амбулаторно-поликлиническую
службу г. Якутска Республики Саха
(Якутия) и предложены возможности
оптимального использования данной
технологии в школьно-дошкольных
отделениях, в кабинете школьного
врача.

Ключевые слова: дети;
автоматизированные системы;
диспансеризация.

ВНЕДРЕНИЕ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ ДЛЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

ВВЕДЕНИЕ

Разработка скрининговых систем мониторинга здоровья населения относится к приоритетным направлениям информатизации здравоохранения. Скрининговые системы предназначены для проведения доврачебного профилактического осмотра населения, а также для врачебного скрининга с целью формирования групп риска и выявления больных, нуждающихся в помощи специалиста.

Концептуальным положением подобного рода систем является донозологическая диагностика. Донозологическая диагностика занимается распознаванием состояний, пограничных между нормой и патологией [2]. Для практической реализации идей донозологической диагностики необходимым является широкое использование средств вычислительной техники, обеспечивающее расчет вероятности наличия нозологической патологии на основе кластерного анализа начальных доклинических изменений.

Центральным звеном современной системы предупреждения хронизации патологического процесса у детей является своевременное формирование групп риска и выявление отклонений функционального характера и пограничных состояний в рамках существующих групп здоровья. В соответствии с распространенной в настоящее время концепцией непрерывной шкалы «здоровье–болезнь» не существует четких границ между нормой и патологией. В зависимости от того, в каком интервале находится значение функции, можно говорить о норме, функциональных изменениях, пограничном состоянии, явной патологии. Практическая реализация этого имела место при использовании дискретно-непрерывных алгоритмов распознавания нормы и патологии, оценки степени риска и прогнозе развития заболевания [6].

В основе создания пула Автоматизированных Систем Профилактических Осмотров Населения детского (АСПОНд) — Автоматизированного Комплекса Диспансерного Обслуживания (АКДО) информационные технологии, у истоков создания которых стояли сотрудники Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии Гублер Е.В., Цыбулькин Э.К., Воронцов И.М., внедрившие в медицинскую практику алгоритмы работы реанимационно-консультативных центров дистанционной оценки угрожающих состояний у детей [3, 4].

Уже вскоре после внедрения технологии АСПОНд-АКДО была доказана высокая эффективность этой схемы медицинского обслуживания [1, 5], заключающаяся, прежде всего, в ранней диагностике патологии, возможности перехода от формальной отчетности к реальному количественному контролю здоровья и получению спектра патологии не только отдельного пациента, но и популяций.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Показать возможность оптимизации амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению с использованием автоматизированных систем профилактических осмотров (АСПОНд-АКДО) на основании опыта использования АСПОНд-АКДО в ДШО поликлиники № 3.

УДК: 616-053.2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализированы результаты работы в 2001–2006 гг. кабинета АСПОНд в детской поликлинике № 6 г. Якутска. Кабинет работал в составе ДШО и занимал 2 кабинета: кабинет педиатра и кабинет функциональной диагностики. Штаты: 2 врача педиатра, 1 медсестра, 1 оператор ЭВМ. Такая бригада обследовала до 35 человек в день при длительности обследования одного пациента не более 20 минут.

В зону обслуживания поликлиники входят 16 детских дошкольных учреждений, 11 общеобразовательных учреждений и Табагинская школа.

Профилактические осмотры по программе АСПОНд проводились в основном в декретированные сроки согласно приказу МЗ РФ № 186/272 от 30.06.1992 года «Совершенствование системы медицинского обеспечения детей в образовательных учреждениях».

Это дети 3–4, 5–6, 7–8, 11, 14–15 лет. При помощи комплекса АСПОНд-АКДО было обследовано 6153 ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования по программе АСПОНд-АКДО I место занимают болезни костно-мышечной системы (нарушения костно-мышечной системы), II место занимают болезни эндокринной системы (эндокринологические нарушения, нарушения физического развития), III место занимают болезни пищеварительной системы (гастроэнтерологические нарушения, нарушения питания, стоматологические нарушения),

IV место занимают болезни нервной системы (нарушения нервной системы), V место занимают болезни глаз и его придатков (офтальмологические нарушения) (табл. 1).

Данные сравнения результатов углубленного медосмотра с участием узких специалистов с 2006 по 2009 гг. показали, что I место занимают болезни костно-мышечной системы — 95,6 на 1000 (2006 г. — 92,0; 2007 г. — 89,5; 2008 г. — 90,5), показатель выявления нарушений костно-мышечной системы повысился, т. к. в медосмотрах участвовал ортопед. II место занимают болезни эндокринной системы 71,8 на 1000 (2006 г. — 66,9; 2007 г. — 70,0; 2008 г. — 71,0), показатель заболеваемости повысился, т. к. у детей все чаще регистрируется дефицит веса, отставание в физическом развитии, эндемический зоб. III место занимают болезни органов пищеварения 64,0 на 1000 (2006 г. — 62,0; 2007 г. — 64,0; 2008 г. — 65,1; 2009 г. — 63,0), показатель повысился, т. к. детей, страдающих множественным кариесом становится больше. IV место занимают болезни нервной системы 64,0 на 1000 (2006 г. — 60,0; 2007 г. — 55,4; 2008 г. — 64,0), в 2009 г. показатель заболеваемости повысился. V место занимают болезни глаз и его придатков 60,1 на 1000 (2006 г. — 68,3; 2007 г. — 67,7; 2008 г. — 59,0). Показатель повысился по сравнению с предыдущими годами, так как в медосмотрах постоянно работал окулист.

При анализе детей, прошедших АСПОНд и при сравнении данных детей, прошедших углубленный медосмотр с привлечением узких специалистов, подтверждаемость выявляемой патологии составила выше 90%.

Таблица 1

Показатели выявленной патологии при профосмотрах по программе АСПОНд в период с 2001 по 2003 гг. и в 2006 г. (%)

Класс патологии	Год обследования (количество обследованных)			
	2001 г. n=947	2002 г. n=3645	2003 г. n=1100	2006 г. n=461
Нарушения костно-мышечной системы	68	76	78	74
Нарушения нервной системы	50	56	56	51
Стоматологические нарушения	45	50	55	32
Нарушения эндокринной системы	43	59	64	58
Офтальмологические нарушения	33	40	36	51
Нарушение физического развития	22	19	18	16
Нарушение питания	12	30	26	21
Гастроэнтерологические нарушения	24	28	29	31
Вазокardiологии	17	21	26	40
Логопедические нарушения	21	12	8	2

Таблица 2

Сравнительный анализ состояния здоровья учащихся школ г. Якутска по данным кабинета АСПОНд-АКДО (%)

Класс патологии	Шк. № 1	Шк. № 3	Шк. № 14	Шк. № 17	Шк. № 8	Шк. № 18	Шк. № 19	Шк. № 20	Шк. № 25	Шк. № 31
Ортопедия	69	81	70	87	82	70	83	80	81	78
Эндокринология	64	62	61	61	62	65	65	65	66	62
Неврология	44	63	48	62	63	55	66	56	53	55
Кардиология	55	51	57	55	57	56	61	53	55	54
Офтальмология	38	35	41	52	48	52	48	42	38	39
Стоматология	58	48	54	54	47	49	35	55	49	51
Фтизиатрия	6	6	7	7	7	12	0	6	12	8
Генетика	25	35	34	45	42	31	42	35	36	38
Гастроэнтерология	20	34	27	34	32	29	16	28	36	29
Питание	27	39	30	40	31	31	29	40	24	29
Физическое развитие	14	22	16	21	28	14	31	19	18	15

Нами проанализированы данные медицинского осмотра детей школьного возраста и детей дошкольных учреждений (табл. 2, 3).

При сравнительном анализе данных самые низкие процентные показатели нарушений состояния здоровья по всем профилям патологии можно встретить у учащихся школ № 1 и № 31, а самые высокие проценты нарушений состояния здоровья у детей

школ № 8, 17, 19. Нарушения питания выявлены у детей школ № 3, 17, 20, питание сбалансировано у детей школ № 25, 1, 19, 31.

При сравнении состояния здоровья детей по детским дошкольным учреждениям наиболее благополучное здоровье имеют дети детских садов №№ 21, 51, 75, 102. У детей, посещающих детский сад № 21, зарегистрированы в целом самые хорошие показате-

Таблица 3

Сравнительный анализ состояния здоровья детей, посещающих детские сады г. Якутска по данным кабинета АСПОНд-АКДО (%)

Класс патологии	Д/с 20	Д/с 21	Д/с 40	Д/с 42	Д/с 51	Д/с 52	Д/с 75	Д/с 88	Д/с 89	Д/с 96	Д/с 102	Д/с 104
Ортопедия	69	46	55	74	52	54	65	66	74	81	59	71
Неврология	53	38	43	57	34	46	52	34	65	52	61	59
Кардиология	58	55	55	57	46	44	38	46	62	46	53	57
Логопедия	47	20	29	38	36	23	42	24	43	34	39	27
Стоматология	38	41	49	45	67	48	38	55	41	61	39	46
Офтальмология	9	40	8	21	13	30	12	49	42	27	27	46
Питание	3	4	14	14	5	10	10	8	18	6	16	3
Фтизиатрия	12	8	20	21	8	15	13	21	18	13	10	9
Лор	19	16	12	29	18	19	15	18	25	30	12	20
Физическое развитие	51	19	31	19	16	21	23	29	19	19	20	12
Генетика	17	22	16	38	15	31	21	33	43	27	31	31
Гастроэнтерология	12	22	22	26	20	23	19	18	29	25	22	24
Иммунология	8	15	2	10	2	19	2	8	7	16	2	4
Эндокринология	22	29	55	33	34	31	29	36	45	34	24	40

тели. Дети, посещающие детский сад № 51, в первую очередь, страдают кариесом зубов. У детей, посещающих детский сад № 52, нарушен иммунный статус. В детском саду № 75 зарегистрированы в целом неплохие показатели состояния здоровья детей, за исключением логопедии. Самые неблагоприятные показатели состояния здоровья по всем классам патологии выявлены у детей, посещающих детский сад № 89. Проблемы, обусловленные нарушениями питания, выявлены у детей, посещающих детский сады №№ 89, 102, 40, 42. В детских садах №№ 20, 104, 21, 51 нарушения питания у детей регистрировали редко.

Основным недостатком работы АСПОНд-АКДО является то, что по результатам осмотра выдаются заключения в виде профиля патологии, который в дальнейшем надо было подтверждать в ходе консультации специалистов. В некоторых учреждениях, например в поликлинике № 3, выявленные по профилю патологии АСПОНд-АКДО дети почти в 95,5% не доходили до специалистов, из-за больших очередей и талонной системы регистрации.

Нами проведено анонимное анкетирование родителей, проживающих в г. Якутске и в районах Республики Саха (Якутия), о качестве оказания медицинских услуг. Всего заполнено 1028 анкет. Результаты анализа анкет показали, что у родителей большие трудности возникают при верификации диагнозов «узкими» специалистами. Респонденты в 82% случаев указывали на нехватку специалистов в поликлиниках, в 75% жаловались на большие очереди к специалистам, в 65% — на нехватку талонов, в 56% случаев — на нехватку времени для посещения специалиста у родителей, в 34% дети не хотели пропускать занятия в школе из-за траты времени на осмотр специалиста в поликлинике.

Преимущества технологии АСПОНд-АКДО в том, что она формирует документ — «Медицинскую карту Всероссийской диспансеризации детей (форма № 30 д/у)», экспортируемый в дальнейшем в Федеральный и региональные регистры диспансеризации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом технология АСПОНд-АКДО доказала свою эффективность в Республике Саха (Якутия). Наши данные свидетельствуют о целесообразности организации систем АКДО в составе дошкольно-школьного отделения. По результатам построения профилей патологии АКДО целесообразно организовать осмотры специалистами сразу в дошкольно-школьных отделениях. По результатам построения профиля патологии,

верифицированного осмотром соответствующими специалистами, необходимо заполнять форму № 30, по которым участковым педиатрам будет легче проводить диспансеризацию. Для учреждений здравоохранения с малым количеством специалистов система выполняет сочетанные скрининго-диагностические функции первого этапа диспансеризации. С целью улучшения преемственности в работе учреждений здравоохранения и улучшения качества оказания медицинской помощи, необходимо совершенствовать систему направления детей на осмотр специалистами, что снизит нагрузку на врачей специалистов. Это приведет также к оптимизации работы участковых педиатров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврусин С.Л. Формализованная оценка состояния здоровья детей при популяционных исследованиях в районах экологического неблагополучия: дис... кандидата мед. наук. — СПб., 1997. — 164 с.
2. Воронцов И.М. К обоснованию некоторых общеметодологических и частных подходов для формирования валеологических концепций в педиатрии и педологии // Методология и социология педиатрии: Сб. научн. тр. — СПб, 1991. — С. 5–26.
3. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. — Л.: Медицина, 1990. — 175 с.
4. Гублер Е.В. Опыт применения в Ленинграде угрозо-метрической консультативной автоматизированной системы для диагностики, прогноза, выбора лечебной тактики при угрожающих состояниях у детей с использованием формализованных информационных бланков (ФИБ). — М., 1986. — 46 с.
5. Иванова Т.И. К обоснованию медицинской и социально-экономической эффективности систем АСПОН-Д: Автореф. дис... кандидата мед. наук. — СПб., 1992. — 42 с.
6. Кобринский Б.А. Принципы и организация компьютерного мониторинга здоровья детей как основа профилактики хронических заболеваний: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1991. — 18 с.

THE RESULTS OF USING AUTOMATED SYSTEM OF PROPHYLACTIC EXAMINATION OF CHILDREN IN YAKUTSK

Yevseyeva S.A., Dranaeva G.G., Kontorushova S.V., Chasnykh V.G., Burtseva T.Ye., Shadrin V.P., Avrusin S.L.

◆ **Resume.** In this article the results of introduction of technology AKDO are presented to out-patient and polyclinic service and possibilities of optimum use of this technology in

school and preschool offices, in an office of the school doctor are offered.

◆ **Key words:** children; automated systems; prophylactic system.

◆ Информация об авторах

Евсеева Сардана Анатольевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sarda79@mail.ru.

Дранаева Галина Гавриловна — к.м.н., главный педиатр. Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия). 677011, Якутск, пр. Ленина, д. 30. E-mail: DGG2005@yandex.ru.

Контурусова Светлана Васильевна — заведующая дошкольно-школьным отделением ГБУ РС(Я) ЯГБ № 3. ГБУ РС(Я) Якутская городская больница №3. 677000, г. Якутск ул. Лермонтова д.126. E-mail: Sarda 79@mail.ru.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Бурцева Татьяна Егоровна — д.м.н., заместитель директора по науке. Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН. 677000, Якутск, Сергеляхское ш., д. 4. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Шадрин Виктор Павлович — к.м.н., старший научный сотрудник. Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН. 677000, Якутск, Сергеляхское ш., д. 4. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Аврусин Сергей Львович — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Yevseyeva Sardana Anatolevna — Postgraduate Student, Chair of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sarda79@mail.ru.

Dranaeva Galina Gavrilovna — Head Pediatrician. Ministry for Healthcare of Republic of Sakha (Yakutia). 30, prospekt Lenina, Yakutsk, 677011, Russia. E-mail: DGG2005@yandex.ru.

Konturusova Svetlana Vasilievna — Head, Dept. of preschool and school. Yakutsk hospital №3. 126 Lermontova Str, Yakutsk, 677000, Russian Federation. E-mail: sarda 79@mail.ru.

Chasnykh Vyacheslav Grigoryevich — PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Burtseva Tatyana Egorovna — PhD, Dr Med Sci, Research Director. Yakutsk Research Centre of Complex Medical Problems of North of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 4, Sergelakhskoye chaussee, Yakutsk, 677000, Russia. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Shadrin Victor Pavlovich — MD, PhD, Senior Researcher. Yakutsk Research Centre of Complex Medical Problems of North of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 4, Sergelakhskoye chaussee, Yakutsk, 677000, Russia. E-mail: bourtsevat@rambler.ru.

Avrusin Sergey Lvovich — Associate Professor. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avrusin4@gmail.com.

© Н.А. Белых, М.Е. Маменко

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Резюме. Цель: оценить эффективность разных методов йодной профилактики (ЙП) у грудных детей. Материалы и методы: обследование матерей во время беременности и лактации, получающих ЙП (препарат калия йодид 200 мкг/сут, йодированную соль) и при ее отсутствии, динамическое наблюдение грудного возраста. Результаты: Отсутствие антенатальной йодной профилактики приводит к осложненному течению перинатального периода, росту частоты гестационной гипотироксинемии и неонатальной гипертиреотропинемии. У детей грудного возраста при отсутствии ЙП имеет место более высокий уровень ТТГ и сниженное содержание fT4. Выводы: наиболее эффективным методом ЙП является применение матерью во время беременности и лактации препаратов калия йодида (200 мкг/сут) на фоне рационального питания.

Ключевые слова: беременность; йодный дефицит; гипотироксинемия; дети; йодная профилактика.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА В РЕГИОНЕ ЛЕГКОГО ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА

Йод является основным субстратом для образования гормонов щитовидной железы (ЩЖ), которые играют чрезвычайно важную роль в течение всей жизни человека [10]. На внутриутробном этапе развития тиреоидные гормоны (ТГ) матери и плода обеспечивают процессы эмбриогенеза, развитие внутренних органов, формирование и созревание центральной нервной системы, реализацию генотипа в фенотип [3, 4, 5, 8, 10]. После рождения ребенка гормоны ЩЖ поддерживают адекватный уровень его обменных процессов, интеллектуальную и физическую активность, регулируют функциональное состояние различных органов и систем [1, 5–8].

Недостаточное поступление йода во время гестации обуславливает рост частоты тиреопатий у беременной с формированием относительной гипотироксинемии, которая негативно влияет на течение перинатального периода: возрастает частота задержки внутриутробного развития плода, невынашиваемости, мертворождений и др. [4, 5, 6]. Головной мозг ребенка остается чувствительным к дефициту тиреоидных гормонов в течение первых 2–3 лет жизни, поэтому недостаточное поступление йода в этот период негативно влияет на интеллектуальные способности ребенка [8, 10]. Учитывая негативное влияние йодного дефицита на развитие ребенка, выбор оптимального метода анте- и постнатальной йодной профилактики является актуальной проблемой.

Цель исследования — оценить эффективность различных методов анте- и постнатальной йодной профилактики у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние йодного обеспечения беременных и новорожденных оценивали согласно рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ (2007), по данным неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз ($n = 64706$). Уровень тиреотропина (ТТГ) определяли в сухих пятнах крови иммунохемилюминесцентным методом с использованием стандартных тест-наборов «Immulite 1000 Rapid TSN» в условиях медико-генетического центра Луганской областной детской клинической больницы. Повышение уровня ТТГ $> 5,0$ мМЕ/л учитывали как неонатальную гипертиреотропинемию (НГТ) [8].

Для оценки йодного обеспечения беременных и факторов, на него влияющих, проведено анкетирование матерей ($n = 1052$) по вопросам питания. Определение объема и оценку структуры ЩЗ проводили с помощью аппарата Aloka SSD-1400 с линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Концентрацию йода в разовых порциях мочи определяли у всех беременных.

Эффективность антенатальной йодной профилактики оценивали путем динамического наблюдения за 183 беременными (после получения информированного согласия на дальнейшее участие в исследовании) и детьми, рожденными обследованными матерями (рис. 1).

При проведении исследования женщины были разделены на 3 группы в зависимости от метода йодной профилактики (ЙП). В I группу вошли 46 беременных (25,1%), получавших в течение всей гестации препараты калия йодида (200 мкг/сут), во II группу — 58 женщин, ко-

УДК: 615.326:618.2-084-055.26

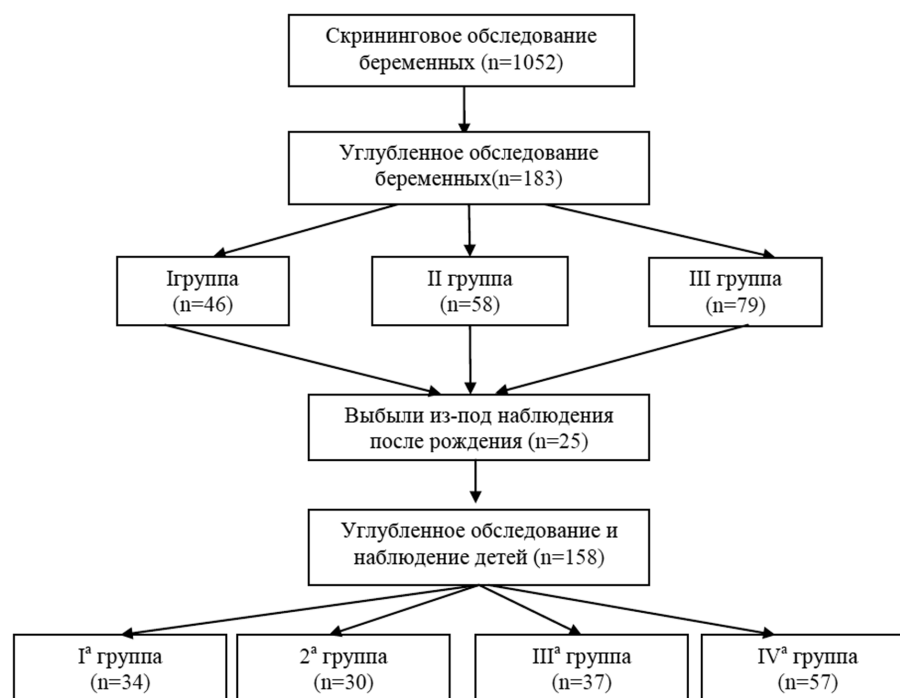


Рис. 1. Дизайн исследования и оценки эффективности анте- и постнатальной йодной профилактики

которые использовали во время беременности только йодированную соль (31,7%); в III группу — 79 матерей, отказавшихся от ЙП (43,2%).

Среди обследованных детей в 34 случаях матери получали индивидуальную ЙП (препараты калия йодида 200 мкг/сутки) во время лактации (группа I^a), 30 употребляли йодированную соль (группа II^a), у 37 йодная профилактика отсутствовала (группа III^a), 57 детей находились на искусственном вскармливании с 4–6-недельного возраста (группа IV^a). Группы были равнозначными по возрасту матерей и паритету беременности и родов.

Определение йодурии у беременных (n=1052), кормящих матерей (n=61) и детей грудного возраста (n=158) проводили в условиях лаборатории Государственного учреждения «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренко» АМН Украины (метод Sendell-Koltoff). Уровень йодного обеспечения оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2007) для обследованных популяционных групп [8]. Концентрацию йода в грудном молоке (n=81) определяли церий-арсенитовым методом после предварительной обработки образцов (осаждение белков 1%-й раствором фторуксусной кислоты и последующего центрифугирования). Эффективность постнатальной ЙП у детей оценивали по уровню йодурии, концентрации ТТГ, fT₄, fT₃.

Обработку результатов проводили при помощи прикладного пакета программы Statistica

7.0 и программы Microsoft Excel 2007. Для принятия решения о виде распределения полученных данных использовали критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признаков описывали результаты в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($m \pm SD$), 95% доверительного интервала (95% ДИ), разность признаков оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, данные описывали в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (25%; 75%), признаки зависимых выборок сравнивали с помощью критерия Вилкоксона (p_w), независимых — U-критерия Манна-Уитни (p_u). Для определения связи между двумя номинальными переменными использовался критерий χ^2 . Отличия признаков учитывали как статистически значимые при $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам скрининга новорожденных, родившихся в Луганской области в 2009–2011 гг. (охват — 98,3%), частота неонатальной гипертиреотропинемии составила 20,6% (13 329/64 706) и соответствовала умеренной степени йодного дефицита в регионе в соответствии с критериями ВОЗ (2007).

Медиана йодурии у обследованных беременных составила 78,2 мкг/л (25% = 38,9; 75% = 109,1) с диапазоном колебаний от 17,0 до 510,7 мкг/л. Только у 14,2% (149/1052) беременных йодурия соответствовала гестационной норме (150–250 мкг/л),

Таблица 1

Йодное обеспечение и функциональное состояние щитовидной железы беременных в зависимости от вида йодной профилактики

Показатель	I группа (n=46)	II группа (n=58)	III группа (n=79)
Медиана йодурии, (мкг/л)	153,5	89,4 ¹⁾	69,0 ^{1) 2)}
ТТГ, мМЕ/л	1,7±0,1	1,9±0,4	2,2±0,8 ¹⁾
fT ₄ , пмоль/л	17,1±0,7	13,8±0,4 ¹⁾	12,9±0,6 ¹⁾
fT ₃ , пмоль/л	4,3±0,1	7,5±0,03 ¹⁾	8,9±0,01 ^{1) 2)}
fT ₃ /fT ₄	0,25	0,55 ¹⁾	0,69 ¹⁾

¹⁾ — статистически значимая разница с показателем I группы (p<0,05); ²⁾ — статистически значимая разница с показателем II группы (p<0,05)

у 85,8% обследованных (903/1052) показатель свидетельствовал о недостаточном йодном обеспечении.

Увеличение объема щитовидной железы было выявлено у 36,5% (407/1052) обследованных женщин. В большинстве случаев экзоструктура ЩЖ (98,7%) была однородной, без каких-либо очаговых образований.

Уровень тиреотропина у обследованных женщин колебался в пределах от 0,6 до 7,8 мМЕ/л, но у 24,6% беременных (62/252) концентрация ТТГ была в пределах минимальной тиреоидной дисфункции (2,0–4,0 мМЕ/л), а в 8,7% (22/252) имел место субклинический гипотиреоз. У 30,9% обследованных женщин (78/252) отмечалось снижение концентрации fT₄ ниже границы нормы, что соответствовало гестационной гипотироксинемии, содержание fT₃ было увеличенным у 10,4% беременных. Сдвиг гипофизарно-тиреоидной оси в сторону гипотироксинемии (T₃/T₄>0,28), определялся у 22,4% обследованных.

Результаты анкетирования продемонстрировали, что будущие матери употребляли морепродукты крайне нерегулярно: ежедневно — только 2,1% (22/1052) опрошенных, 3–4 раза в неделю — 8,6% (90/1052), а 76,0% беременных включали в рацион эти продукты меньше 1–2 раз в неделю или не употребляли совсем. Рацион опрошенных женщин преимущественно составляли продукты растительного и животного происхождения, производимые в местных условиях. По ориентировочным подсчетам такой рацион питания может обеспечить поступление в организм лишь 50–70 мкг йода, что значительно ниже рекомендуемой нормы потребления во время беременности. В таких условиях дотация йода в дозе 200 мкг/сут (в виде препаратов калия йодида) теоретически способна удовлетворить потребность организма в микроэлементе.

В I группе беременных, на фоне ежедневного получения 200 мкг йода (в виде препаратов калия йодида), йодная обеспеченность соответствовала рекомендациям ВОЗ: медиана йодурии превышала 150 мкг/л. Употребление только йодированной соли

не было эффективным — медиана йодурии была статистически значимо ниже показателя в I группе, хотя и превышала показатель беременных III группы (табл. 1).

Уровень fT₄ напрямую зависел от состояния йодной обеспеченности: в I группе беременных концентрация fT₄ статистически значимо превышала показатель женщин в II и III группах (p<0,05). Средний уровень ТТГ во всех группах находился в пределах нормы. Среди беременных, не получавших йодсодержащих препаратов, регистрировались случаи относительной гипотироксинемии: у 5,2% женщин II группы и у 15,2% — в III группе (в I группе таких случаев не наблюдалось). Уровень fT₃ был повышенным в II и III группах.

Содержание ТТГ в крови новорожденных, родившихся у обследованных матерей, варьировал от 0,1 мМЕ/л до 15,1 мМЕ/л. В III группе матерей был зарегистрирован один случай транзиторного гипотиреоза. У новорожденных, матери которых получали во время беременности 200 мкг калия йодида ежедневно, частота НТГ была наименьшей по сравнению с II и III группами наблюдения — 13,2% против 15,2% и 24,1% соответственно (p_{χ²}<0,05). Выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени (r=0,41) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2).

У женщин, не получавших йодной профилактики во время беременности (III группа), беременность чаще протекала с такими осложнениями как гестоз второй половины, анемия, маточно-плацентарная дисфункция; роды имели осложненное течение вследствие аномалий родовой деятельности втрое чаще, чем у беременных, получавших индивидуальную йодную профилактику, и вдвое чаще, чем у женщин, использовавших исключительно йодированную соль (p_{χ²}<0,05). Угроза прерывания беременности почти с одинаковой частотой регистрировалась во II и III группах, показатель статистически значимо был выше, по сравнению с частотой данного осложнения в I группе, где матери получали медикаментозную йодную дотацию (табл. 2).

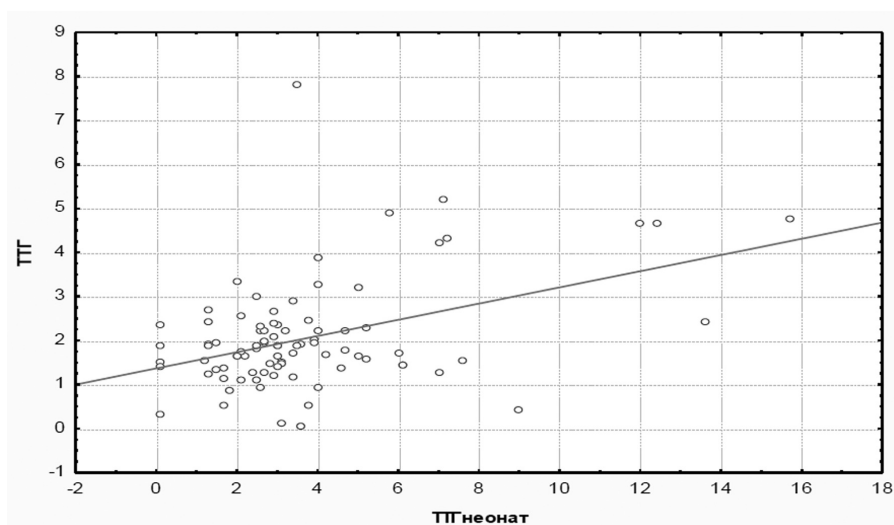


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем ТТГ матери и новорожденного

У детей, рожденных матерями III группы, чаще встречались нарушения адаптации периода новорожденности и перинатальные поражения центральной нервной системы (в виде синдромов повышенной возбудимости, двигательных нарушений и др.), пролонгированная неонатальная гипербилирубинемия ($p_{\chi^2} < 0,05$).

Медиана йодурии у обследованных детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, составила 82,9 мкг/л (25%=50,7 мкг/л, 75%=175,4 мкг/л), min — 24,5 мкг/л, max — 445,5 мкг/л, и свидетельствовала о недостаточном поступлении микронутриента. Нормальное содержание йода в моче (>100 мкг/л) было выявлено только в 36,1 % проб. Показатель не зависел от пола ребенка и его массы при рождении ($p_{\chi^2} > 0,05$). У детей, вскармливавшихся адаптированными молочными

смесями, обогащенными йодом (100 мкг в 1 литре готового продукта), медиана йодурии была в 3,4 раза выше — 282,0 мкг/л (25%=173,2 мкг/л, 75%=380,4 мкг/л) ($p_u < 0,01$).

У обследованных кормящих матерей медиана йодурии составила 91,2 мкг/л (25%=82,0 мкг/л, 75%=100,5 мкг/л). Только у 11,5 % женщин во время лактации экскреция йода соответствовала нормативу (>100 мкг/л); в 88,5 % проб содержание йода было низкое, в том числе в 2 случаях концентрация йода в моче была <50 мкг/л (3,3 %). Показатель не зависел от возраста и паритета родов ($p_{\chi^2} > 0,05$).

Медиана содержания йода в грудном молоке составила 68,0 мкг/л (25%=53,6 мкг/л, 75%=90,2 мкг/л). Нормальный уровень йода (>100 мкг/л) был выявлен только в 21,3 % проб.

Таблица 2

Влияние йодной профилактики на частоту патологии перинатального периода (%)

Патология	I группа (n=46)	II группа (n=58)	III группа (n=79)
Отягощенный акушерский анамнез (мертворождения, выкидыши)	4,3	10,3 ¹⁾	8,9 ¹⁾
Гестоз II половины	4,3	6,9	15,2 ^{1) 2)}
Железодефицитная анемия	19,6	41,4 ¹⁾	51,2 ^{1) 2)}
Угроза прерывания беременности	15,2	36,2 ¹⁾	32,9 ¹⁾
Задержка внутриутробного развития плода	4,3	3,4	6,3
Маточно-плацентарная дисфункция	4,3	6,9	15,2 ^{1) 2)}
Преждевременные роды	6,5	10,3	7,6
Осложненное течение родов	10,8	15,5	32,9 ^{1) 2)}
Синдром дезадаптации плода	15,2	13,8	15,2
Неонатальная желтуха	4,3	15,5 ¹⁾	15,2 ¹⁾
Перинатальные поражения ЦНС	15,2	20,7 ¹⁾	26,6 ^{1) 2)}

¹⁾ — статистически значимая разница с показателем I группы ($p_{\chi^2} < 0,05$); ²⁾ — статистически значимая разница с показателем II группы ($p_{\chi^2} < 0,05$)

Таблица 3

Медиана йодурии и концентрации йода в грудном молоке в зависимости от вида йодной профилактики

Показатель	Матери получали калия йодид (200 мкг/л) Ia группа	Матери употребляли йодированную соль IIa группа	Матери не получали йодной профилактики IIIa группа
Медиана йодурии кормящих матерей, мкг/л	112,2 ¹⁾	104,6 ¹⁾	68,6 ²⁾
Медиана йодурии детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, мкг/л	177,1 ¹⁾	98,3 ²⁾	81,5 ²⁾
Медиана содержания йода в грудном молоке, мкг/л	101,4 ¹⁾	78,3 ²⁾	56,1 ²⁾

¹⁾ – статистически значимая разница с показателем без йодной профилактики ($p_u < 0,05$); ²⁾ – статистически значимая разница с показателем детей на фоне приема калия йодида 200 мкг/сут ($p_u < 0,05$)

На фоне употребления препаратов калия йодида (200 мкг/сут) медиана йода в грудном молоке практически вдвое превышала показатель без ЙП ($p_u < 0,001$) и на 29,5% превышала показатель матерей, употреблявших йодированную соль ($p_u < 0,01$) (табл. 3). При получении матерями во время лактации препаратов калия йодида не было выявлено ни одной порции молока с содержанием йода < 50 мкг/л, в то время как у матерей, употреблявших ЙС и не проводивших йодную профилактику, таких образцов было 20,0% и 24,3% соответственно.

Уровень йода в моче у детей, получавших исключительно грудное молоко, также зависел от проведения ЙП и статистически значимо превышал таковой у детей без адекватной дотации йода. На фоне употребления матерями йодированной соли йодурия у детей была несколько выше, однако показате-

ль не достигал нормы, а 60,9% обследованных детей имели концентрацию йода в моче < 100 мкг/л (рис. 3).

На фоне проводимой постнатальной ЙП концентрация ТТГ у детей в I^a и II^a группах была достоверно ниже, чем в III^a группе, где матери не получали йодной дотации, в течение всего периода наблюдения, а в IV^a группе детей, получавших адаптированные смеси, отмечался рост ТТГ к 6-месячному возрасту с дальнейшим постепенным его снижением (рис. 3). В возрасте 9 мес. уровень ТТГ у детей, вскармливавшихся адаптированными смесями (в IV^a группе) статистически значимо не отличался от показателя детей, матери которых получали препараты калия йодида (I^a группы), а к концу первого года жизни эти отличия сохранялись между детьми, получавшими и не получавшими йодной профилактики (I^a и III^a групп) ($p_w < 0,05$).

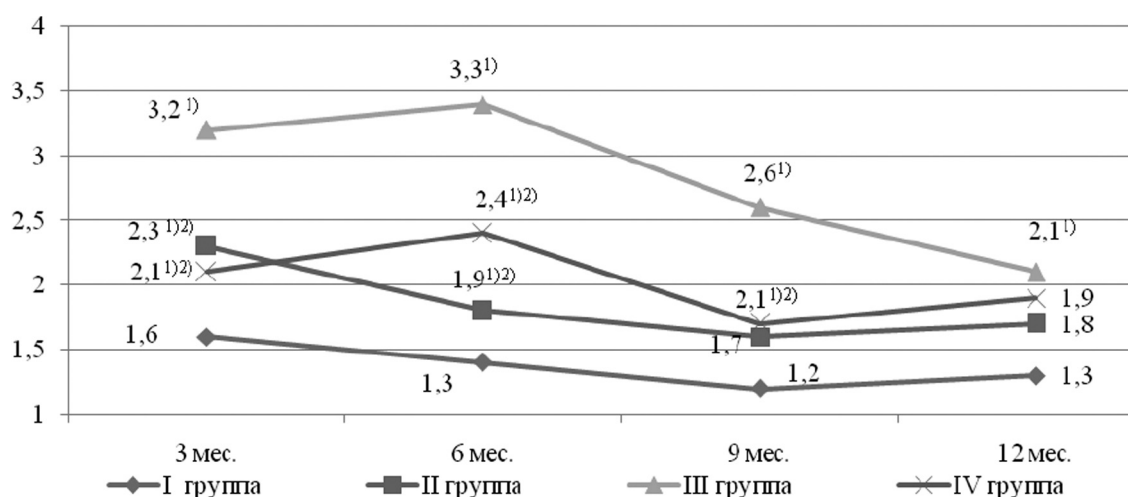


Рис. 3. Динамика уровня ТТГ у детей первого года жизни в зависимости от вида йодной профилактики (мМЕ/л). Примечание: ¹⁾ – достоверные различия показателя в сравнении с I^a группой ($p_w < 0,05$); ²⁾ – достоверные различия показателя в сравнении с III^a группой ($p_w < 0,05$)

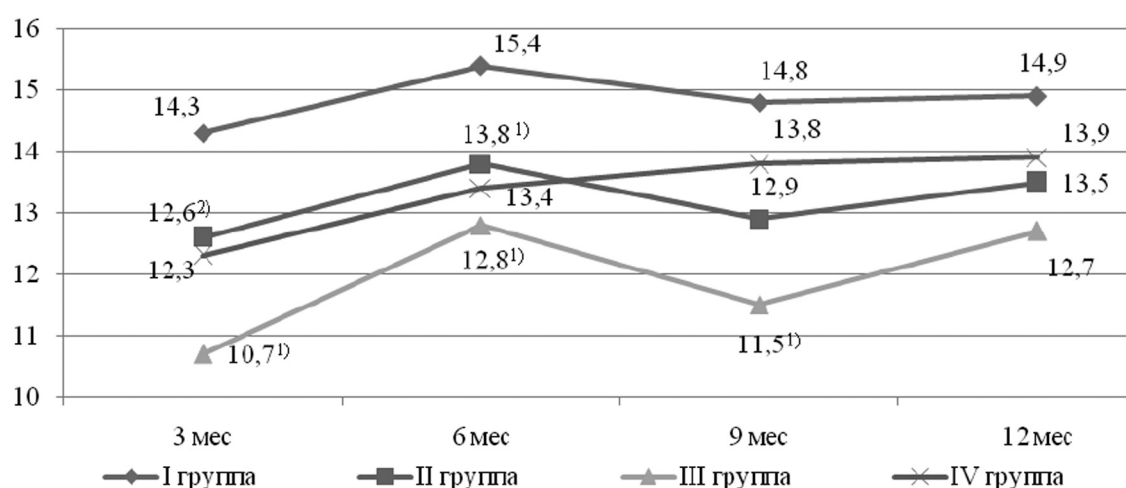


Рис. 4. Динамика уровня свободного тироксина у детей первого года жизни в зависимости от вида йодной профилактики (нмоль/л). Примечание: ¹⁾ – достоверные различия показателя в сравнении с I группой ($p_w < 0,05$); ²⁾ – достоверные различия показателя в сравнении с III группой ($p_w < 0,05$)

В условиях употребления матерями препаратов калия йодида уровень fT_4 у детей был выше, по сравнению с другими, и эта тенденция сохранялась в течение всего грудного возраста (рис. 4). На фоне адекватной йодной профилактики уровень fT_4 был наивысший в возрасте 6 мес. ($15,4 \pm 0,4$ нмоль/л). При отсутствии йодной профилактики (в IV^a группе наблюдения) уровень свободного тироксина к 9-месячному возрасту максимально приблизился к показателю детей I группы и уже не имел статистически значимых отличий ($p_w > 0,05$). К возрасту 12 мес. показатель fT_4 был достоверно выше в группе детей, получавших исключительно грудное молоко от матерей, принимавших во время лактации ежедневно 200 мкг калия йодида, чем в III^a группе, где матери не получали дотации йода ($p_w < 0,05$). У детей, матери которых не получали йодной профилактики при достижении годовалого возраста также отмечался рост fT_4 у детей. Можно предположить, что это было связано с возрастанием поступления йода за счет введенных возрастных продуктов прикорма.

Содержание fT_3 не зависело от проводимой йодной профилактики и достоверных различий между группами выявлено не было в течение всего периода наблюдения ($p_w > 0,05$).

Применение профилактической суточной дозы йода не вызвало ни одного случая йодизма или других побочных явлений у обследованных матерей и детей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Учитывая низкое содержание йода в продуктах растительного и животного происхождения, недостаточное употребление морепродуктов в большинстве континентальных стран мира, в последнее время в научной литературе активно дискутируется во-

прос о возможных способах дополнительного введения данного микроэлемента в организм беременных и кормящих матерей [2, 9, 10]. В странах, где население постоянно употребляет в пищу морскую рыбу, водоросли и другие морепродукты, организм получает адекватное или даже чрезмерное количество йода (Корея, Япония и др.), поэтому нет необходимости в проведении йодной профилактики [9]. В ряде стран с недостаточным йодным обеспечением осуществляется массовая профилактика на национальном уровне путем использования йодированной соли (фортификация) или с помощью дополнительного приема йододержащих лекарственных препаратов (саплементация) в группах повышенного риска развития йододефицитных заболеваний. К этой категории населения относятся женщины во время беременности и лактации, дети, особенно раннего возраста [9, 10].

Признано, что наиболее дешевым и эффективным средством массовой йодной профилактики среди населения является употребление йодированной соли [10]. Однако уровень йодирования соли рассчитан на взрослое население и детей дошкольного и школьного возраста. При ежедневном употреблении примерно 6 г йодированной соли в среднем взрослый человек получает 45–65 мкг йода ежедневно [9]. Такого количества недостаточно для покрытия возросших потребностей во время беременности и лактации (250 мкг/сут) [6, 9, 10]. Кроме того, нередко во время гестации возникает необходимость ограничить употребление соли. Применение биодобавок в этот период не рекомендуется из-за невозможности точного дозирования йода и угрозы передозировки [10]. Для детей грудного возраста эти средства также являются неприемлемыми (риск перегрузки организма натрием при употреблении йодированной соли и неконтролируемое употребление йода при применении

биодобавок). Для данных популяционных групп точное дозирование потребляемого йода является принципиально важным моментом.

Проведенное исследование продемонстрировало, что в регионе легкого йодного дефицита наиболее эффективным методом ante- и постнатальной йодной профилактики является применение матерью во время беременности и лактации лекарственных препаратов калия йодида (200 мкг/сут) по сравнению с употреблением йодированной соли.

ВЫВОДЫ

Отсутствие антенатальной йодной профилактики приводит к росту частоты относительной гестационной гипотироксинемии и неонатальной гипертиреотропинемии, осложненному течению перинатального периода.

Недостаточное поступление йода в организм ребенка на первом году жизни обуславливает более высокий уровень ТТГ и сниженное содержание fT_4 на первом году жизни, что создает предпосылки для нарушений психомоторного и интеллектуально-го развития ребенка.

Наиболее эффективным методом ЙП является применение матерью во время беременности и лактации препаратов калия йодида (200 мкг/сут) на фоне рационального питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Рябова О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера. — 2012. — 312 с.
2. *Трошина Е.А.* Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода в группах высокого риска их развития: современные подходы // *Педиатрическая фармакология.* — 2010. — Т. 7, № 3. — С. 46–50.
3. *Щеплягина Л.А., Курмачева Н.А.* Йодный дефицит: клиническое значение для беременных и кормящих женщин // *Гинекология.* — 2011. — № 13(3). — С. 63–66.
4. *Azizi F., Smyth P.* Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition // *Clin. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 70, N 5. — P. 803–809.

◆ Информация об авторах

Белых Наталья Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии факультета последипломного образования. ГУ «Луганский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Украины. 91045, Украина, Луганск, ул. 50 лет Оборона Луганска, д. 1. E-mail: nbelyh68@mail.ru.

Маменко Марина Евгеньевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии факультета последипломного образования. ГУ «Луганский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Украины. 91045, Украина, Луганск, ул. 50 лет Оборона Луганска, д. 1. E-mail: mamenko07@mail.ru.

5. *Becker D.V., Braverman L.E., F. Delange.* Iodine supplementation for pregnancy and lactation — United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association // *Thyroid.* — 2006. — Vol. 16, N 10. — P. 949–951.
6. *Delange F.* Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period // *Int. J. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 2. — P. 1–12.
7. *Leung A., Pearce E.N., Braverman L.E.* Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation // *Endocrinol. Metab. Clin. NorthAm.* — 2011. — Vol. 40, N 4. — P. 765–777.
8. *Raymond J., La Franchi S.H.* Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2010. — Vol. 17., N 1. — P. 1–7.
9. WHO. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers, 3rd ed. / WHO. — Geneva, 2007. — P. 1–98.
10. *Zimmermann M.B.* Iodine deficiency // *Endocr. Rev.* — 2009. — Vol. 30, N. 4. — P. 376–408.

EVALUATION OF DIFFERENT METHODS OF IODINE PROPHYLAXIS IN INFANTS IN THE REGION OF MILD IODINE DEFICIENCY

Belykh N.A., Mamenko M.Ye.

◆ **Resume.** Aim: To evaluate of the effectiveness of different methods of iodine prophylaxis in infants. Materials and Methods: The dynamic monitoring of pregnant and lactating mothers and their infants with iodine supplementation (potassium iodine, iodized salt) and without it. Results: Lack of antenatal iodine supplementation leads to a complicated course of the perinatal period, an increase of frequency of gestational hypothyroxinemia and neonatal hyperthyrotropinemia. Infants without iodine prophylaxis have higher levels of TSH and lower content of fT_4 . Conclusion: The most effective method of iodine supplementation in infants is individual iodine prophylaxis with potassium iodide in pregnant and lactating mother.

◆ **Key words:** pregnancy; iodine deficiency; hypothyroxinemia; infants; iodine prophylaxis.

Belykh Nataliya Anatoliyevna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education. Lugansk State Medical University, Health Ministry of Ukraine. 1, Oborony Luganska St., Lugansk, 91045, Ukraine. E-mail: nbelyh68@mail.ru.

Mamenko Marina Yevgeniyevna — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education. Lugansk State Medical University, Health Ministry of Ukraine. 1, Oborony Luganska St., Lugansk, 91045, Ukraine. E-mail: mamenko07@mail.ru.



© В. Ф. Приворотский¹,
Н. Е. Луппова²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»;
²ГБОУ ВПО «Северо-Западный
государственный медицинский
университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России

Резюме. Цель: провести анализ современных представлений о лямблиозе в детском возрасте для оптимизации диагностического процесса и составления лечебных программ. Лямблиоз является серьезной проблемой современной педиатрии. Актуальность ее обусловлена как высокой распространенностью этого вида простейших, так и полиморфизмом клинических проявлений, сложностью диагностики и неоднозначными подходами к лечению. В обзоре рассматриваются современные аспекты диагностического поиска и терапевтические возможности при лямблиозе у детей.

Ключевые слова: лямблиоз; дети; кишечная микробиота; лактазная недостаточность; диарейный синдром; противоямблиозные препараты.

ЛЯМБЛИОЗ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Провести анализ современных представлений о лямблиозе в детском возрасте для оптимизации диагностического процесса и составления лечебных программ.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Лямблиоз является серьезной проблемой современной педиатрии. Актуальность ее обусловлена как высокой распространенностью этого вида простейших, так и полиморфизмом клинических проявлений, сложностью диагностики и неоднозначными подходами к лечению. В обзоре рассматриваются современные аспекты диагностического поиска и терапевтические возможности при лямблиозе у детей.

В настоящее время известно, что в организме человека могут существовать около 500 паразитов, в том числе более 15 видов простейших. Несомненным лидером по распространенности среди всей группы простейших в детском возрасте являются *лямблии*. Полиморфизм клинической картины лямблиоза, определенные сложности в диагностике, неоднозначность подходов к лечению и нередко неудовлетворенность его результатами определяют интерес к этой теме врачей различных специальностей.

Возбудителем лямблиоза является *Lambliа intestinalis* (одноклеточные жгутиковые простейшие). Паразит впервые был идентифицирован в 1681 г. А. ван Левенгуком, который назвал увиденную особь анимакулой, т. е. малюсеньким животным. Подробное описание было выполнено в 1859 г. профессором патологической анатомии Харьковского императорского университета Душаном Федоровичем Лямблем. Первоначальное название паразита было *Cercomonas intestinalis* (он был получен из содержимого кишечника детей с диареей). В 1888 г. французский ученый Blanchard предложил назвать обнаруженные Д. Ф. Лямблем простейшие в его честь — *Lambliа intestinalis*. Стилс в 1915 г. переименовал их в честь Д. Ф. Лямбля и парижского профессора А. Жиарда в *Giardia lamblia* [6, 16].

В зарубежной литературе применяются следующие обозначения: *Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis* и *Giardia duodenalis*, а также *Lambliа intestinalis*. В настоящее время это жгутиковое простейшее, по предложению Международной комиссии по зоологической номенклатуре, носит название *Giardia intestinalis* — «жиардия тонкокишечная».

В России и в странах ближнего зарубежья для обозначения инвазии этим паразитом используется термин «лямблиоз», в большинстве западных стран и в США — «жиардиаз».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Лямблии относятся к типу простейших, классу жгутиковых. По данным ВОЗ (2002), распространенность лямблиоза в детской популяции составляет 350 случаев на 100 000 детского населения [11].

УДК: 616.993.161.22-053.2

Вместе с тем, следует отметить, что результаты эпидемиологических исследований по распространности лямблиоза весьма вариабельны и имеют четкую региональную зависимость.

В государственном докладе «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 г.» отмечено, что в 1991 г. заболеваемость лямблиозом составила 45,3 на 10 000 населения, у детей — 142,9. В 2010 году соответственно 58,47 и 222,7 на 10 000 населения [8]. Для сравнения, в США показатель заболеваемости составляет 15 на 100 000, в других странах зараженность оценивается как 2–5% от числа обследованных, в неблагополучных по социально-экономическим показателям — 20–30% [15].

По данным за 2010 год удельный вес детей до 14 лет составил 64%, причем в каждом пятом случае лямблии определялись у детей до 2 лет [8]. У детей, получавших грудное вскармливание, по крайней мере до 6 месяцев, лямблиоз встречается в 2 раза реже, чем у детей на раннем искусственном вскармливании — 21,5 и 44,9% соответственно [15].

Мальчики заражаются в 2–3 раза чаще девочек, однако после 16 лет чаще поражаются лица женского пола [6, 7]. Инфицированность детей, посещающих дошкольно-школьные учреждения, составляет 12–35%, в отдельных случаях — 50–80% [5, 15].

Среди детей с болями в животе, проходивших обследование в гастроэнтерологическом отделении в одном из многопрофильных стационаров С-Петербурга, лямблиоз был выявлен у 53%, что позволило авторам отнести эту инвазию наряду с хеликобактериозом к группе наиболее частых причин развития гастроэнтерологической патологии у детей [12].

Согласно данным, полученным в Перми, лямблии были выявлены у 27,3% детей, направленных на обследование к инфекционисту в амбулаторных условиях [15]. Еще более грозные результаты были получены коллегами из Башкортостана. Пораженность лямблиями детей с заболеваниями органов пищеварения в Уфе составила 72,3 на 100 обследованных, максимальная инфицированность отмечена в возрастной группе от 3 до 6 лет [4].

Такой разброс цифр наводит на мысль о том, что результаты подобных «эпидемиологических» исследований зависят во многом от возраста пациента, территории и экономических условий проживания обследуемого населения, сезона года, качества воды, а также от применяемых диагностических методов [12].

ЭТИОЛОГИЯ

Представители рода *Lamblia* в настоящее время классифицированы в 3 вида на основе морфологических критериев: *L. muris*, *L. agilis* и *L. intestinalis*. В свою очередь, среди *L. intestinalis* выделяют около десятка подвидов. *L. muris* инфицирует главным образом грызунов, птиц и рептилий, а *L. agilis* найдена только у амфибий. Резервуаром инфекции *L. intestinalis* могут быть человек, собаки, кошки, бобры [12, 15, 16, 20].

Различные штаммы *L. intestinalis* в настоящее время типированы с помощью изоферментного анализа, полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции экцистации *in vitro* и культурального метода. Определено восемь различных генотипов, только два из которых, штаммы А и В, способны инфицировать людей [34].

Полученные данные ставят под сомнение возможность заражения человека *G. intestinalis* от животных. Другими словами лямблии — видоспецифичны и источником инвазии является человек, выделяющий зрелые цисты [2, 12, 19, 20, 32].

Пути заражения — фекально-оральный и контактно-бытовой. Вредные привычки наших детей есть немытые фрукты и овощи, грызть ногти, держать во рту карандаш, не мыть руки после прогулки или перед едой являются причиной высокой распространенности лямблиоза в детской популяции. Часто заражение происходит при употреблении воды и пищи, содержащей цисты.

Цисты сохраняют жизнеспособность в воде — до 86 суток, в почве — до 75 суток. Они могут сохраняться на стекле, металле, картоне, полимерах до 20 суток, на общем полотенце — до двух суток, в продуктах — около суток. Цисты устойчивы к УФО, но погибают при кипячении через 5 мин. и при замораживании. Дезинфицирующие средства действуют лишь в концентрациях, превышающих обычно используемые в 5–10 раз [5, 7, 11].

Восприимчивость людей к заражению различна. Ведущая роль в формировании устойчивости к инфицированию отводится барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки, состоянию местного и активности клеточного иммунитета [19]. Именно состояние микрофлоры кишечника, которое во многом определяется иммунными механизмами, объясняет, почему некоторые люди устойчивы к воздействию паразитов [32].

В развитии болезни, а самое главное, в выраженности ее клинических проявлений имеет значение как роль хозяина (его иммунный статус, состояния питания и возраста), так и собственно паразита (вирулентность и патогенность штаммов) [12, 26, 27, 31].

Инкубационный период при первичной инвазии составляет 1–4 недели. Период выделения цист начинается на 9–12-й день после заражения и может длиться месяцами. Он чередуется с периодами затихания процесса (от 1 до 17 дней), когда цисты не выделяются. Последнее положение объясняет частые диагностические неудачи при однократном обследовании методом копроскопии.

Цисты — неподвижная форма. Они способны к делению, обладают кислотоустойчивостью. При попадании в желудок не разрушаются и продвигаются в 12-перстную кишку, где из каждой цисты образуется 2 вегетативные формы, которые прикрепляются к ворсинкам эпителия 12-перстной и проксимального отдела тощей кишки. В микроскопе под оболочкой цисты различают 2 или 4 ядра и свернутый жгутиковый аппарат лямблий.

В верхних отделах тонкой кишки цисты превращаются в вегетативные формы (трофозоиты). Эти формы активны, подвижны, имеют грушевидную форму. Длина трофозоида — 9–21 мкм, на передней поверхности — присасывательный диск. Образование вегетативных форм из цист происходит за 10–12 мин., их удвоение — каждые 9–12 часов. С помощью присасывательного диска они удерживаются на слизистой оболочке 12-перстной кишки, где получают необходимое питание и размножаются путем деления. В толстой кишке происходит обратное превращение вегетативных форм в цисты, которые и выделяются с калом. Образование цист из вегетативных форм происходит за 12–14 часов.

В большинстве случаев, во внешнюю среду выделяются цисты, однако у части пациентов, особенно при диарейном синдроме, возможно выделение и вегетативных форм. Трофозоиты сохраняются во внешней среде в течение 30–60 минут, цисты — от 9 до 123 дней (в зависимости от температуры и влажности).

Тело трофозоида покрыто цитоплазматической мембраной, под которой на дорзальной поверхности обнаруживаются вакуолеподобные образования — пиноцитарные (пищеварительные) вакуоли. Благодаря наличию приспособлений для связи с ворсинками тонкой кишки (присасывательный диск, желоб хвостовой части тела с центральными жгутами) вегетативные формы существуют в тесном контакте с ворсинками щеточной каймы тонкой кишки. Центральные жгуты функционируют как «насос», откачивающий жидкость из-под купола присасывательного диска [19]. Прикрепившись к щеточной кайме, трофозоиты откачивают содержимое промежутков между ворсинками.

Жизнедеятельность лямблий в кишечнике хозяина зависит от интенсивности мембранного пищеварения. Это подтверждается фактом преобладания лямблий у детей и молодых животных, а также особенностью распределения лямблий в кишечнике, обусловленного градиентом пищеварительной активности.

Вопрос о пребывании лямблий в билиарном тракте остается дискуссионным. Результаты многих исследований показывают, что лямблии обитают в желчном пузыре и желчных ходах только при потере желчью бактерицидных свойств, вследствие чего возможна персистенция паразитов в патологически измененном желчном пузыре.

Существует мнение, что лямблии в неповрежденном желчном пузыре и протоках не живут, поэтому первичным этиологическим фактором в развитии заболеваний гепатобилиарной зоны служить не могут. Поражение билиарного тракта при лямблиозе, как правило, является вторичным. Способствуют этому, с одной стороны, дискинезия 12-перстной кишки, с другой стороны — выраженная дисфункция сфинктера Одди. В обоих случаях ключевым механизмом является попадание лямблий в билиарную систему вследствие дуодено-билиарного рефлюкса [1, 15, 16, 18].

ПАТОГЕНЕЗ

При прикреплении вегетативных форм к ворсинкам 12-перстной кишки происходит травматизация последних, что сопровождается частой сменой эпителия с заменой зрелых функционально незрелыми энтероцитами. В результате нарушаются всасывание пищеварительных субстратов, процессы пристеночного пищеварения (снижается активность дисахаридаз, в частности, лактазы), изменяется микробный пейзаж кишечника, снижается выработка секреторного Ig A. Эти нарушения нередко сопровождаются развитием *диарейного синдрома* (секреторная или осмолярная диарея).

Длительная персистенция лямблий приводит к нарушению метаболизма белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов. В реализации этих нарушений участвуют следующие факторы: снижение содержания в дуоденальном содержимом энтерокиназы и щелочной фосфатазы → усугубление ферментативной недостаточности → диарея, метеоризм; развитие моторно-эвакуаторных нарушений в кишечнике, билиарной системе и поджелудочной железе → усугубление ферментативной недостаточности → диарея, метеоризм; изменение микробного пейзажа в кишечнике → диарея; токсическое воздействие на гликокаликс тонкой кишки

→ диарея; снижение выработки секреторного IgA → диарея; сенсибилизация организма → аллергические проявления [5, 12, 16].

В результате воздействия на нервные окончания стенки кишки возникают висцеро-висцеральные рефлексы, что приводит к появлению болевого абдоминального синдрома.

По данным Е. А. Корниенко и С. Н. Мининой (2008), морфологически лямблиоз всегда сопровождается хроническим дуоденитом, у половины детей отмечаются признаки атрофии ворсин, у трети — углубление крипт; практически во всех случаях имеется увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, плотная лимфоплазматическая инфильтрация с примесью нейтрофилов и эозинофилов [9]. Аналогичный характер изменений описан в работах других авторов [7, 9, 14, 16].

По данным зарубежных авторов, воспалительные изменения в 12-перстной кишке встречаются у всех обследованных пациентов. Воспаление носит преимущественно эозинофильный характер, а наличие четких атрофических изменений обязывает исключать и другую патологию, в том числе целиакию [30, 32].

Немаловажную роль играют иммунологические особенности организма хозяина и характер иммунного ответа на паразитарную инвазию. Воспалительная реакция в слизистой оболочке тонкой кишки при лямблиозе характеризуется преимущественным повышением противовоспалительных цитокинов. Возможно, свойственное лямблиозу превалирование Th₂-ответа объясняет склонность больных к аллергическим реакциям, а также эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки тонкой кишки. Недостаточный провоспалительный Th₁-ответ в сочетании со снижением уровня секреторного IgA, вероятно, способствует длительному хроническому течению лямблиоза [12].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно определению группы экспертов ВОЗ, под лямблиозом подразумевается *любой* случай инвазии лямблиями (бессимптомный или с клиническими проявлениями). Выделяют лямблионосительство (бессимптомный лямблиоз) и лямблиоз (клинически выраженная форма) [11].

В нашей стране существует несколько классификаций лямблиоза, однако общепринятой в педиатрической практике до сих пор нет.

В частности, согласно классификации А. Л. Ланды и В. К. Илинича (1973) выделяют: А. Лямблионосительство, Б. Лямблиоз, как основное заболевание и В. Лямблиоз, как сопутствующее заболевание, причем вариант Б может иметь несколько клини-

ческих форм: кишечную, гепатобилиарную, желудочную, панкреатическую, сердечно-сосудистую и нервную [7, 30].

В известной мере перекликается с этими представлениями классификация Н. П. Шабалова, Ю. И. Старовойтова (1998), согласно которой выделяют: лямблиоз без клинических проявлений (латентный) и лямблиоз с клиническими проявлениями (манифестный): кишечная форма, билиарно-панкреатическая форма, форма с внекишечными проявлениями, смешанная форма [23].

В Украине используют рабочую классификацию лямблиоза у детей, основанную на локализации процесса и характере клинических проявлений. Предлагают выделять лямблиозный дуоденит, лямблиозный энтерит, смешанную форму лямблиоза (сочетание дуоденита и энтерита) и бессимптомное лямблионосительство [6, 16].

В настоящее время активно обсуждается классификация лямблиоза, предложенная В. П. Новиковой, Е. А. Осмаловской, М. К. Бехтеревой (2011), которая учитывает длительность инвазии, кратность инвазии, периоды течения, клиническую картину, степень тяжести, клинические проявления, характер течения [17].

Вместе с тем, несмотря на то что в нашей стране существует как минимум 7 классификаций лямблиоза, существует мнение, что выделение отдельных клинических форм, как и фаз течения лямблиоза у детей, не подтверждается практикой [12].

КЛИНИКА

Клиническая картина лямблиоза полиморфна. По меткому выражению Е. А. Павловой, 1979: «Нет двух авторов, описывающих сходную картину симптомов лямблиоза, за исключением случаев, когда один автор принимает на веру то, что написал другой» [28].

В клинической картине заболевания выделяют болевой абдоминальный синдром, диспепсические расстройства, кожные проявления, а также жалобы общего характера.

Боли в животе у большинства больных не имеют четкой локализации и какой-либо специфики. Продолжительность болевого приступа может варьировать в широком диапазоне — от нескольких минут до часов. Характер болевого синдрома также различен: от типичных жалоб функционального характера до язвенноподобного ритма.

Диспепсические расстройства у больных лямблиозом также разнообразны и представлены комплексом «верхних» и «нижних» признаков. К первым относятся тошнота, рвота, отрыжка, изжога, неприятный вкус во рту, халитоз; ко вторым — ме-

теоризм, урчание и чувство тяжести в животе, неустойчивый стул. В тяжелых случаях отмечается более серьезное вовлечение в патологический процесс кишечника вплоть до развития транзиторного синдрома мальабсорбции.

Кожные проявления лямблиоза обычно представлены сухостью кожных покровов, очаговой гиперпигментацией отдельных участков кожи шеи, боковых поверхностей живота, белой линии живота, а также подмышечных складок. Возможно изменение окраски кожи ладоней и стоп от кирпично-красного до оранжевого, шелушение кожи концевых фаланг и ладоней, хейлит различной степени выраженности. Все описанные признаки, как правило, обусловлены эндогенной интоксикацией на фоне длительной персистенции паразита, а также полигиповитаминозом.

Жалобы общего характера идеально описываются афоризмом самого Д. Ф. Лямбля: «Лямблия — паразит тоски и печали». Дети при этом заболевании часто бывают вялыми, малоактивными, пребывают в плохом настроении, конфликтуют с родителями, учителями, одноклассниками. У них нередко снижаются учебные показатели.

При *остром* варианте течения больные предъявляют жалобы на тошноту, боли в животе без четкой локализации, отрыжку, метеоризм, нарушение аппетита, разжиженный стул. Возможно повышение температуры тела до субфебрильных цифр. При объективном осмотре у большинства детей отмечается обложенность языка, различные кожные проявления, при пальпации определяется увеличение печени, положительные пузырьные симптомы. Острая форма чаще всего встречается у детей раннего и младшего возраста.

При *хроническом* течении заболевание имеет вялотекущий и малоспецифичный характер с периодами обострений. Клиническая картина определяется симптоматикой со стороны ЖКТ, нарушением общего состояния и кожными проявлениями.

По данным Т. И. Авдюхиной и соавт. (2003), манифестный вариант лямблиоза отмечается у 13–43% обследованных, субклинический вариант у 49%, а бессимптомное течение — у 25–28% [1]. По другим данным, бессимптомное носительство отмечается у половины инфицированных [2]. У этой же категории возможна спонтанная элиминация паразитов через 1–3 месяца после инфицирования [19].

Клиницисты хорошо знают, что лямблиозом можно болеть неоднократно. Однако зарубежные исследования показывают, что перенесенный ранее лямблиоз приводит к снижению риска повторного заражения. Вместе с тем остаются вопросы: перенесенная ранее инфекция полностью предотвращает

развитие нового эпизода или же новый эпизод протекает с минимальной выраженностью клинических симптомов [29, 32].

ДИАГНОСТИКА

Согласно МУ 3.2.1882–04 от 3 марта 2004 г. показанием к обследованию на лямблиоз являются: диарея неустановленной этиологии; хронические заболевания ЖКТ; дисбиоз кишечника; гипотрофия, отставание в физическом развитии; дерматиты, крапивницы, экземы, нейродерматиты; иммунодефицитные состояния; обструктивные бронхиты, бронхиальная астма; аллергия неустановленной этиологии; контакт с больным (паразитоносителем) лямблиозом [19].

Среди неспецифических методов диагностики следует отметить клинический анализ крови, по результатам которого у детей может определяться эозинофилия (гиперэозинофилия). По другим данным, у детей старшего возраста возможно снижение содержания эозинофилов в крови вплоть до анэозинофилии [1, 5, 16]. Результаты биохимического анализа крови во многом определяются степенью вовлечения в патологический процесс билиарной системы и поджелудочной железы.

Специальные методы диагностики включают копрологические методы, иммуноферментный анализ (ИФА) и метод ПЦР.

При копроскопии диагноз ставится на основании обнаружения цист лямблий (реже вегетативных форм) в копрофильtrate. Трофозоиты можно обнаружить лишь в жидких фекалиях не более чем у 5% инвазированных лямблиями лиц [16]. Существует так называемый «немой» период, когда прекращается выделение цист лямблий в течение 2–7–14 дней, поэтому исследование кала в этот период оказывается безуспешным [12, 19]. Это объясняет необходимость неоднократного исследования кала в динамике. Чувствительность однократного метода по отношению к трехкратному (анализы кала сдаются с интервалом в несколько дней) составляет 67,5% [15].

Повышение эффективности методики достигается при использовании специальных консервирующих растворов, а также особой подготовки мазка (микроскопия с формалин-эфирным осаждением, окраска мазка 1%-м раствором Люголя). В качестве консервирующих растворов в основном используют реактивы Берроуза, Турдыева и Сафалиева [5, 19, 22].

Поскольку цисты очень долго сохраняют свою жизнеспособность, возможно их обнаружение в кале, собранном накануне исследования. Вегетативные формы погибают через 30–60 минут, по-

этому для их обнаружения важна оперативность при доставке материала в лабораторию. Прием желчегонных препаратов увеличивает вероятность находок.

При копроскопии определенную сложность представляет идентификация атипичных цист. Нередко бывает так, что за цисты лямблий ошибочно принимают цисты других, в том числе и непатогенных простейших.

Для диагностики лямблиоза ранее активно применялось дуоденальное зондирование. При этом появлялась возможность обнаружения паразитов непосредственно в дуоденальном содержимом. Однако следует констатировать, что на сегодняшний день этот метод в педиатрической практике практически не используется.

В настоящее время в диагностике лямблиоза широкое распространение получила методика ИФА, позволяющая определить уровни антител (IgA, IgM и IgG) к лямблиям. Выработка антител зависит от особенностей иммунной системы хозяина, интенсивности инвазии, стадии заболевания и ряда других факторов. Ранние антитела (Ig M) появляются на 10–14-й день после начала инвазии. Затем появляются специфические Ig G, концентрация которых через 1–2 месяца после полной элиминации паразита в крови человека резко снижается, но все равно остается повышенной еще какое-то время [22].

Чувствительность и специфичность этих методов варьируют в зависимости от состава и качества диагностических наборов. В частности, существует проблема перекрестных реакций антигенов лямблий с другими паразитарными и соматическими антигенами, которые дают ложноположительные результаты. У некоторых детей с длительно текущим лямблиозом антитела в сыворотке могут не определяться, что может свидетельствовать о неэффективности механизмов гуморальной защиты. К тому же, у детей со сниженной иммунной реактивностью высока вероятность ложноотрицательного результата. Этот метод сложно применить для контроля эффективности лечения, поскольку высокий титр антител класса IgG в крови сохраняется до 6 месяцев [12, 13, 22].

Поэтому распространение практики постановки диагноза лямблиоза и назначения специфического лечения только на основании положительной серологической реакции нельзя считать оправданным [10, 12, 13, 15, 35].

Применяется также метод обнаружения антигенов лямблий в копрофильtrate. Его диагностическая значимость повышается при проведении повторного исследования. Метод позволяет выявлять в водных экстрактах фекалий специфический

антиген лямблий GSA-65, который представляет собой молекулу гликопротеина, продуцируемого простейшим в кишечнике хозяина. Антиген выявляется как в «немые периоды» (когда численность паразитов в кишечнике ниже порога паразитологического метода), так и в прелатентный период. После эрадикации антиген исчезает в течение 2 недель. Заявленная эффективность метода высокая: чувствительность и специфичность — около 98% [22].

Достаточно успешно в последние годы используется метод ПЦР, позволяющий обнаруживать ДНК лямблий в биологическом субстрате (например, в копрофильtrate).

Имеющиеся в литературе данные по определению чувствительности и специфичности разных методов диагностики лямблий весьма разноречивы. Считается, что копрологическое исследование обладает почти 100%-й специфичностью, в то время как чувствительность этого метода чрезвычайно низка (по некоторым данным при однократном исследовании менее 1%) [21]. По другим данным, чувствительность этого метода, при условии использования консервантов и дублировании исследования, превышает 85% [12].

В отношении ИФА крови разные авторы приводят примерно аналогичные результаты — чувствительность 36,5–42%, специфичность — 82,2–95% [12, 21].

Впечатления о чувствительности и специфичности ИФА кала у разных авторов имеют разнонаправленный характер. Так, по данным Е. А. Корниенко и соавт., чувствительность метода составила 20,4%, в то время как Р. А. Ахметова и соавт. приводят цифры 96%. Специфичность соответственно — 93,5% и 98,5%, а ПЦР кала — 78,8% и 88,8% [4, 12].

В отношении ПЦР кала чувствительность метода, по данным Е. А. Корниенко и соавт. и В. А. Александровой и соавт., несколько различается (соответственно 78,8% и 62,7%), а специфичность оценивается одинаково (соответственно 89,8% и 88,8%) [3, 12].

Таким образом, следует признать, что из современного спектра методов диагностики лямблиоза приоритетными являются: копрологическое исследование с применением методики флотации, метод ПЦР кала, а также обнаружение антигенов лямблий в копрофильtrate.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфической диеты при лечении лямблиоза не существует. Следует рекомендовать питание, благодаря которому в ЖКТ ребенка создаются неблагоприятные условия для персистенции лямблий. Необходимо увеличить количество продуктов, явля-

ющихся адсорбентами и содержащих значительное количество растительной клетчатки. К ним относятся: «серые» каши (гречневая, кукурузная, геркулесовая), пшеничные отруби, печеные яблоки, груши, овощи (свекла, морковь, тыква, кабачки, цветная капуста и др.) и др.

Питание должно быть со значительным ограничением легкоусваиваемых углеводов, рекомендуется увеличить долю белковых продуктов. Водный режим должен быть усилен. Голодание категорически противопоказано [9].

Лечение лямблиоза должно носить комплексный характер и включать энтеросорбенты, препараты, обладающие желчегонным и гепатопротективным эффектом, а также средства для коррекции микробиоценоза кишечника (пре- и пробиотики).

На 1-м этапе лечения для уменьшения эндотоксикоза используют энтеросорбенты: смекта, энтеросгель, фильтрум, зостерин-ультра, полифепан и др. в течение 3–10 дней.

Среди *энтеросорбентов* несомненным лидером является *Смекта*. В ее состав входит диоктаэдрический смектит — 3 г; глюкоза — 0,749 г; сахарин натрия — 0,007 г; ванилин — 0,004 г. Смекта обладает очень высокими *сорбционными* свойствами: 1 г препарата удерживает 400 г агрессивных агентов, плотно выстилает поверхность кишечника (1 г — 100 кв. м), одновременно адсорбирует со всей поверхности кишечника.

По данным сравнительного исследования, проведенного П. Л. Щербаковым и соавт. (2005), сорбционная емкость смекты оказалась наивысшей среди всех известных энтеросорбентов (4,8 ед./г за 1 час сорбции). Для сравнения: у энтеросгеля оказалось 4,0 ед./г, у полисорба 3,0 ед./г, у фильтрума и лакто-фильтрума — по 2,6 ед./г [24].

Хорошо известны также *цитомукопротективные* свойства Смекты, которые реализуются благодаря взаимодействию с гликопротеинами слизи (улучшаются ее качественные и количественные показатели), повышению сопротивляемости слизистой оболочки, ускорению образования защитного желеобразного слоя слизи.

Смекта оказывает многогранное действие на уровне кишечника: усиливает защиту слизистой оболочки ЖКТ, увеличивает количество слизи и улучшает ее качество, встраивается в слизь на период до 6–7 часов, восстанавливает целостность слизистой оболочки ЖКТ, способствует восстановлению нормальной абсорбции и секреции.

K. Dupont (2009) приводит данные о двух параллельных многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях, проведенных в Перу и Малайзии. В группу обследования вошли

602 мальчика в возрасте от 1 до 36 месяцев с диареей. Результаты исследования показали, что применение Смекты на треть, по сравнению с плацебо, уменьшает потерю жидкости при острой инфекционной диарее, применение Смекты в сочетании с оральной регидратацией, по сравнению с плацебо, ускоряет выздоровление от острой диареи на двое суток [25].

Рекомендуемая дозировка препарата: до 1 года — 1 пакетик в день; от 1 года до 2 лет: 1–2 пакетика в день; старше 2 лет: 2–3 пакетика в день; взрослые: в среднем — 3 пакетика в день (каждый пакетик растворять в 1/2 стакана воды).

На втором этапе используется специфическая противолямблиозная терапия. В течение многих лет преимущественно используются антипаразитарные препараты, относящиеся к группе нитроимидазолов (*метронидазол*, *тинидазол*, *албендазол*, *орнидазол*, *ниридазол*) и производные нитрофуранов (*нифура-тель*, *фуразолидон*) [12,17,18].

Метронидазол (трихопол, клион, флагил, эфлоран) — «классик» в лечении лямблиоза. Однако в последние годы, в связи с появлением более новых препаратов, в качестве противолямблиозного препарата используется реже. Назначается в дозе 15–20 мг/кг в сутки (детям 2–5 лет — 250 мг/сут., 6–10 лет — 375 мг/сут., старше 10 лет — 500 мг/сут.) в два приема после еды). Рекомендуется курс до 10 дней.

Тинидазол назначается детям старше 12 лет из расчета 50–75 мг/кг/сут., взрослым 2 г/сут. в один — два приема.

Фуразолидон (детям старше 1 года) — 10 мг/кг/сут., взрослым по 0,1 г трижды в день. Курс лечения — до 10 дней.

Существуют разнообразные методические рекомендации по проведению противолямблиозного лечения указанными препаратами. При этом рассматриваются как варианты монотерапии, так и использование препаратов в комбинации.

Одним из наиболее эффективных препаратов для лечения лямблиоза считается *макмирор* (*нифура-тель*), который назначается из расчета 10–15 мг/кг/сут. в два приема в течение 7–10 дней.

Немозол (альбендазол) назначается детям из расчета 10–15 мг/кг/сут. Курс лечения составляет 7–10 дней.

Следует отметить, что эффективность альбендазола оценивалась в мультицентровых исследованиях. Была подтверждена его эффективность и безопасность [33, 35].

Препарат *тиберал* (орнидазол, гайро) относится к лекарствам 2-й линии при лечении лямблиоза. Его следует применять при неэффективности предыду-

щих курсов лечения базовыми противопаразитарными средствами, а также при часто рецидивирующем течении лямблиоза. Назначается детям с массой менее 35 кг в дозировке 40/мг/кг/сут., взрослым и детям с массой тела более 35 кг — 1,5 г один раз в день. Курс лечения 1–2 дня.

Наксоджин (ниморазол) рекомендуется детям из расчета 15 мг/кг/сут. в два приема, взрослым — 500 мг × 2 р/д. Курс лечения составляет 5–7 дней.

Хлорхинальдол (оксихинолин) назначается детям из расчета 5–10 мг/кг/сут в три приема. Курс лечения составляет 3–5 (7) дней.

Противолямблиозной активностью обладает также «кишечный антисептик» *интетрикс*. Возможно его назначение как в моноварианте, так и в схемах с другими противолямблиозными средствами. Препарат принимается по одной капсуле 3–4 раза в день в течение 5–7 дней.

Доказано, что одним из перспективных направлений противолямблиозной терапии является применение препаратов с про- и пребиотической активностью. Среди препаратов этой группы особое место занимает *энтерол*, содержащий в своем составе дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*. Целесообразность применения этого лекарственного средства обусловлена его высокими пробиотическими свойствами, а также активностью против лямблий. Назначается по 1–2-капсулы 2 раза в день в течение 5–7 дней.

Стартовая «квадротерапия» лямблиоза начинается обычно с назначения энтеросорбента (смекта) на 3–4 дня (препарат имеет смысл принимать при диарейном синдроме). Затем назначается триада в виде противолямблиозного препарата (выбор индивидуален) + желчегонный препарат с гепатопротективными свойствами (например, хофитол) на 3 недели + энтерол на 5–7 дней [18].

На втором этапе лечения подключаются симбиотики на 2–3 недели, при необходимости — ферментативные, антигистаминные препараты, витамины с минералами, в ряде случаев — иммунокорригирующие средства.

Фитотерапия не является основным компонентом лечебной программы, однако она может применяться после окончания специфической противопаразитарной терапии. Используют отвары березовых листьев, березовых почек, овса посевного, кукурузных рылец, настоя пижмы.

В ветеринарии создана противолямблиозная вакцина. Оценка ее эффективности неоднозначна [36]. Вопрос о возможном вакцинировании человека остается открытым.

Контрольное обследование должно проводиться не ранее 2–3-х недель после завершения послед-

него этапа лечения. Выделение лямблий в срок до 3 недель после лечения свидетельствует о рецидиве заболевания, в более поздние сроки — о реинфекции.

Несмотря на то, что на сегодняшний день остается все меньше «белых пятен» в этиологии и патогенезе лямблиоза, а возможности диагностики постепенно расширяются и улучшаются, появляются новые препараты, остаются нерешенными некоторые вопросы. В частности, весьма злободневным остается вопрос: «Нужно ли лечить всех членов семьи больного ребенка?». Некоторые практикующие педиатры предпочитают лечить всех «контактных», не отягощаясь их обследованием. Такую тактику вряд ли можно считать целесообразной.

Еще один вопрос: «Какую программу лечения выбрать при рецидивирующем лямблиозе?». Здесь также нет однозначного ответа, здесь все слишком индивидуально.

И наконец: «Что делать с “контактными” в детском саду и школе?». В идеале, конечно, обследовать. Реалии же практической педиатрии убеждают в невыполнимости этого положения, поскольку выявление этих контактных затруднено в силу неадекватно организованного массового обследования в дошкольных учреждениях и школах.

Формат обзора не предполагает длительного обсуждения сугубо практических вопросов. Рассмотрение отдельных сложных случаев, вероятно, станет поводом для будущих публикаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н., Кучеря Т.В. и др. Лямблиоз. Учебное пособие. — М.: РМАПО. — 2003, 34.
2. Агафонова Е.В., Долбин Д.А., Куликов С.Н. и др. Современные аспекты диагностики лямблиоза у человека // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16(17). — С. 146–149.
3. Александрова В.А., Одинцева В.Е. Сравнительная характеристика диагностики и лечения гельминтно-протозойных инвазий у детей на современном этапе // Лечащий врач. — 2010. — Т. 8. — С. 33–35.
4. Ахметова Р.А., Туперцева Г.Т., Ахметов Р.Т. и др. Пораженность лямблиями детей с хроническими болезнями органов пищеварения // Сб. материалов XV конгресса детских гастроэнтерологов «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». — М., 2008. — С. 225–227.
5. Бандурина Т.Ю., Самарина В.Н. Лямблиоз у детей: Пособие для врачей. — СПб.; 2000. — 38 с.
6. Белоусов Ю.В. Лямблиоз у детей: лечить или не лечить? // Медицинская газета «Здоровье Украины». — 2007. — Т. 7(1). — С. 54–55.

7. Бельмер С.В. Лямблиоз у детей // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12(3). — С. 141–144.
8. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 г.» <http://niid.ru/documents/ros/doclad/69198>.
9. Денисов М.Ю. Лямблиоз у детей: клиника, диагностика и реабилитация. Учебное пособие. — Новосибирск, 2007. — 30.
10. Ириков О.О. Оценка информативности методов лабораторной диагностики лямблиозной инфекции // Медицинская паразитология и паразитарные заболевания. — 2008. — Т. 3. — С. 22–25.
11. Клиническая паразитология. — Женева: ВОЗ, 2002. — С. 231–240.
12. Корниенко Е.А., Минина С.Н., Факина С.А. и соавт. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6(4). — С. 2–7.
13. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Зайденварг Г.Е. и др. Лямблиоз у детей: проблема диагностики и выбора терапии // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 2. — С. 65–67.
14. Кротова Т.Ю. Клинико-эндоскопическая и морфологическая характеристика хронических гастродуоденитов у детей при сочетанной и изолированной геликобактерной инфекции и лямблиозной инвазии. Автореф. дис... канд. мед. наук. — М.: 2008. — 23с.
15. Кучеря Т.В. Клинико-эпидемиологические аспекты лямблиоза у детей. Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 2008. — 22 с.
16. Малый В.П. Лямблиоз. Клиническая иммунология. Аллергология // Инфектология. — 2009. — Т. 3(2). — С. 23–26.
17. Новикова В.П., Осмоловская Е. А., Бехтерева М. К. К вопросу о классификации лямблиоза у детей // Вопросы детской диетологии. — 2012. — Т. 10(2). — С. 57–58.
18. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Румянцева И.В. Заболевания билиарного тракта у детей: Учебное пособие. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2011. — 95 с.
19. Профилактика паразитарных болезней. Профилактика лямблиоза // Методические указания МУ 3.2.1882–04. www.OpenGost.ru.
20. Сивкова Т.Н. Роль собак в распространении лямблиоза // Медицинская паразитология и паразитарные заболевания. — 2011. — Т. 1. — С. 10–11.
21. Туперцева Г.Т., Ахметова Р.А., Ахметов Р.Т. и др. Сравнительная оценка эффективности современных методов лабораторной диагностики лямблиоза у детей с хроническими болезнями органов пищеварения. Сб. материалов XV конгресса детских гастроэнтерологов «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». — М., 2008. — С. 229–232.
22. Файзуллина Р.Г. Лямблиоз у детей: современные подходы к диагностике и лечению // Практическая медицина. — 2008. — Т. 31. — С. 56–61.
23. Шабалов Н.П., Староверов Ю.И. Лямблиоз у детей // Новый медицинский журнал. — 1998. — Т. 3. — С. 22–26.
24. Щербаков П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4(4). — С. 86–90.
25. Dupont C., Lee Kok Foo J., Garnier P. et al. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea // Clinical gastroenterology and hepatology. — 2009. — Vol. 7. — P. 456–462.
26. Geurden T., Levecke B., Cacció S.M. et al. Multilocus genotyping of *Cryptosporidium* and *Giardia* in non-outbreak related cases of diarrhoea in human patients in Belgium // Parasitology. — 2009. — Vol. 136. — P. 1161–1168.
27. Haque R., Roy S., Kabir M. et al. *Giardia* assemblage A infection and diarrhea in Bangladesh // The Journal of Infectious Diseases. — 2005. — Vol. 192. — P. 2171–2173.
28. <http://iscelit.ru/module-1/3/page-5829/ljamblioz>.
29. Kohli A., Bushen O.Y., Pinkerton R.C. et al. *Giardia duodenalis* assemblage, clinical presentation and markers of intestinal inflammation in Brazilian children // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. — 2008. — Vol. 102. — P. 718–725.
30. Koot B.G., ten Kate F.J., Juffrie M. et al. Does *Giardia lamblia* cause villous atrophy in children?: A retrospective cohort study of the histological abnormalities in giardiasis // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — Vol. 49(3). — P. 304–308.
31. Singh A., Janaki L., Petri W.A. et al. *Giardia intestinalis* assemblages A and B infections in Nepal // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. — 2009. — Vol. 81. — P. 538–539.
32. Solaymani-Mohammadi S., Singer S.M. *Giardia duodenalis*: the double-edged sword of immune responses in giardiasis // Exp. Parasitol. — 2010. — Vol. 126(3). — P. 292–297.
33. Solaymani-Mohammadi S., Genkinger J.M., Loffredo C.A. et al. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis* // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2010. — Vol. 4(5). — P. 682.
34. Thompson R.C. *Echinococcus*, *Giardia* and *Cryptosporidium*: observational studies challenging accepted dogma // Parasitology. — 2009. — Vol. 136. — P. 1529–1535.
35. Velazquez C., Beltran M., Ontiveros N. et al. *Giardia lamblia* infection induces different secretory and systemic antibody responses in mice // Parasite Immunol. — 2005. — Vol. 27(9). — P. 351–356.

36. Uehlinger F.D., O'Handley R.M., Greenwood S.J. et al. Efficacy of vaccination in preventing giardiasis in calves // *Veterinary Parasitology*. – 2007. – Vol. 146. – P. 182–188.

GIARDIASIS IN CHILDREN: THE MODERN STATE OF PROBLEM

Privorotskiy V.F., Luppova N.Ye.

◆ **Resume.** Giardiasis is a serious problem of modern pediatrics. The urgency is due to both its high prevalence of this type of simple and polymorphism of clinical manifestations, diagnosis and complexity of mixed approaches to treatment. This review examines current aspects of diagnostic and therapeutic possibilities of searching for giardiasis in children.

◆ **Key words:** giardiasis; children; fecal microbiota; lactose intolerance; diarrhea syndrome; medicine against giardiasis.

◆ Информация об авторах

Приворотский Валерий Феликсович – д.м.н., профессор. Кафедра гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: privorotsky@mail.ru.

Луппова Наталья Евгеньевна – к.м.н., доцент. Кафедра педиатрии детской кардиологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: nlupp@mail.ru.

Privorotskiy Valeriy Feliksovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: privorotsky@mail.ru.

Luppova Natalya Yevgenyevna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric and Children's Cardiology. I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: nlupp@mail.ru.



© И.А. Горланов, Л.М. Леина,
И.Р. Милявская, С.Ю. Куликова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. В статье представлены данные о заболеваниях с нарушением барьерной функции кожи. Дано описание редкого ихтиозиформного заболевания — синдрома Нетертона.

Ключевые слова: кожный барьер; филаггрин; атопический дерматит; вульгарный ихтиоз; синдром Нетертона.

О ЗАБОЛЕВАНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Важнейшая функция кожи — служить эффективным барьером между внутренней средой организма и окружающей внешней средой. Осуществление кожей подобных функций становится возможным благодаря кератинизации эпидермиса — процессу, при котором его клетки постепенно развиваются от базальных эпидермоцитов до безъядерных роговых чешуек. Роговой слой имеет уникальную двухкомпонентную систему, состоящую из клеток (кератиноцитов) и межклеточного вещества, в котором присутствуют керамиды, холестерин и свободные жирные кислоты. Межклеточное вещество образуется в ламелярных гранулах, находящихся в зернистом слое эпидермиса [8]. Известно, что в норме в клетках эпидермиса процесс кератинизации регулируется особым белком, филаггрином (FLG). Филаггрин образуется из профилаггрина. Он способствует агрегации отдельных разрозненных филаментов, составляющих цитоскелет, в единый комплекс (от англ. *fillaggrin*, *filament aggregating protein* — протеин, способствующий агрегации филаментов). Результатом этого является формирование постклеточных структур богатых белком, не имеющих органелл, носящих название корнеоцитов. Ген, кодирующий FLG, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21). Мутации в гене *FLG* приводят к нарушению кожного барьера и проникновению через кожу аллергенов и их воздействию на иммунную систему. Эта мутация была обнаружена в 2006 году [13]. В настоящее время идентифицированы четыре наиболее часто встречающиеся мутации в гене *FLG* — R501X, 2282del4, R2447X и S3247X [4].

С нарушением барьерных функций кожи связан ряд заболеваний: атопический дерматит, вульгарный ихтиоз, синдром Нетертона и др. [8].

Атопический дерматит (АД) — хроническое кожное заболевание с рецидивирующим течением, которое начинается в раннем детском возрасте. Его основной признак — мучительный кожный зуд. У всех пациентов заболевание сопровождается сухостью кожи. В последние годы все чаще рассматривается концепция развития АД — как заболевания связанного с аномалиями барьерной функции кожи [10]. Среди ведущих генетических факторов, обуславливающих развитие синдрома атопии, в первую очередь были идентифицированы мутации филаггрина [9, 14]. Продукты дезаминизации аминокислот, возникающие в результате гидролиза филаггрина, являются натуральным увлажняющим фактором (*natural moisturizing factor NMF*), при отсутствии которого развивается сухость кожи. Известны также отдельные примеры полиморфизма гена *SPINK5*, кодирующего ингибитор сериновых протеаз LEKTI. У некоторых больных с атопическим дерматитом были обнаружены вариации в составе двух сериновых протеаз семейства калликреина — химотрипсिनного фермента, ответственного за разложение корнеодесмосомных белков, участвующих в когезии корнеоцитов рогового слоя. Нарушение барьерной функции кожи при АД также

УДК: 616.5-056.7

может быть обусловлено пониженным содержанием липидов или нарушением их состава. В частности, при АД отмечается как сокращение общего количества керамидов, так и нехватка определенных типов данных липидных компонентов. Эпидермальный барьер может повреждаться также при воздействии протеаз клеща домашней пыли и *Staphylococcus aureus*. Такие изменения эпидермиса способствуют повышенной абсорбции аллергенов кожи и ее микробной колонизации [1, 5, 6, 8, 11].

Вульгарный ихтиоз — наследственное заболевание, которое встречается с частотой 1/300. Тип наследования — семидоминантный. Пациенты гомозиготы по данной мутации имеют тяжелое течение заболевания, а гетерозиготы — более легкое. Гиперкератоз при вульгарном ихтиозе носит ретенционный характер. Отмечается истончение или полное отсутствие зернистого слоя [14].

Клинические проявления при вульгарном ихтиозе отсутствуют при рождении, первые изменения на коже можно заметить после трех месяцев жизни, но родители чаще замечают сухость кожи у ребенка в возрасте около двух лет. Максимальные проявления заболевания приходятся на пубертатный период. Клиническая картина включает три признака: шелушение, фолликулярный гиперкератоз, огрубение и повышенную складчатость (гиперлинеарность) кожи ладоней и подошв. При вульгарном ихтиозе гиперкератотические чешуйки располагаются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей и больше всего выражены на передней и боковых поверхностях голеней. На этих участках чешуйки крупные, толстые и темные, с трудом отторгаются от подлежащей поверхности. Сгибы и складки кожи свободны от высыпаний. В других областях могут быть мелкие, серые, отрубевидные чешуйки. Фолликулярный гиперкератоз (гиперкератоз устьев волосяных фолликулов) хорошо заметен на разгибательной поверхности плеч и бедер. Изменение папиллярного рисунка кожи ладоней и подошв имеет настолько характерный вид, что нередко является первым признаком заболевания. В динамике проявлений вульгарного ихтиоза отмечается четкая сезонность. Так, в летний период, особенно при пребывании в теплом и влажном климате и на море, сухость кожи значительно уменьшается, а зимой — усиливается. Диагноз ставится, прежде всего, на основании типичной клинической картины, наличия подобного заболевания у родственников и характерной гистологической картины. Вульгарный ихтиоз часто сочетается с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой [4].

Синдром Нетертона — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, для которого свойственно сочетание ихтиоза со структурными аномалиями волосяного стержня и атопией. При рождении у больного может отмечаться генерализованная эритродермия. Клинические проявления у некоторых пациентов напоминают пластинчатый ихтиоз или врожденную ихтиозоформную эритродермию. В дальнейшем на коже появляется картина линейного огибающего ихтиоза с характерной картиной в виде мигрирующих полициклических и серпигинозных эритематозных бляшек с ободком шелушения по периферии. У большинства больных присутствует специфическая аномалия волосяного стержня, называемая *Trichorexis invaginata* (по типу «бамбуковой палки»), которую можно выявить при дерматоскопии. При рождении дефекты волос могут быть незаметны. Атопия у пациентов с синдромом Нетертона проявляется в виде атопического дерматита, астмы и тяжелой пищевой аллергии. При обследовании в крови выявляется высокий уровень общего Ig E и выраженная эозинофилия.

Синдром Нетертона связан с мутацией гена *SPINK5*, кодирующего ингибитор сериновой протеазы LEKTI (от англ. Lymphoepithelia Kazal-type related inhibitor), что приводит к неограниченному протеолизу десмосом, усиленной десквамации рогового слоя. Данное открытие подчеркивает важность регуляции протеолиза в случае сочетания нарушения барьерной функции эпидермиса с гиперчувствительностью при атопии. При данном заболевании повышается транскутанная абсорбция и растет связанный с ней риск системной токсичности. Это необходимо учитывать при назначении наружной терапии. Например, такой препарат, как такролимус не должен применяться у пациентов с синдромом Нетертона. Описан случай развития синдрома Кушинга при назначении топических кортикостероидов [8,12].

Приводим наше клиническое наблюдения ребенка с синдромом Нетертона

Девочка Даша родилась от здоровых родителей в срок с массой 2600, длиной 47 см. С момента рождения состояние ребенка расценено как тяжелое за счет универсального поражения кожи и признаков дыхательной недостаточности. Поражение кожи носило тотальный характер в виде массивных гиперкератотических пластин, расположенных повсеместно, с обилием трещин и геморрагических корочек. При отторжении пластин обнажалась ярко красная поверхность кожи. Отмечалось нарушения терморегуляции, в связи с чем ребенок до 40 дней жизни находился в кювезе. Со временем явления гиперкератоза уменьшились, а эритродермия на-



Рис. 1. Синдром Нетертона, девочке 2 месяца

растала (рис. 1). При обследовании в клиническом анализе крови выявлялась анемия — эритроциты 3×10^{12} , гемоглобин 101 г/л, высокий лейкоцитоз до $30,0 \times 10^9$ и эозинофилия 48%. В биохимическом анализе — умеренное повышение АЛТ и АСТ до 60–70 ед. Обращало на себя внимание полное отсутствие прибавки массы тела, хотя никаких диспептических явлений у девочки не отмечалось. В связи с необычным течением заболевания (гипотрофия, эритродермия, эозинофилия 35–50%), был заподозрен синдром Нетертона. При углубленном обследовании уровень IgE составил 800 ед. От генетического тестирования родители отказались. Ребенку было назначено лечебное питание (белковый гидролизат Пепти ТСЦ), курс кортикостероидной терапии 2 мг/кг, наружно увлажняющие средства. После выписки из стационара ребенок находится под нашим наблюдением. Сейчас девочке 1,5 года. Она отстаёт в физическом развитии (масса тела около 7 кг, длина 67 см). Отмечается задержка психомоторного развития: сидит с 1-го года, стоит с 1 г. 3 мес., самостоятельно не ходит. Сохраняются проявления эритродермии, выраженная сухость кожных покровов (рис. 2). Ребенка беспокоит зуд. Волосы на голове почти не растут. При дерматоскопии выявляются утолщения на конце некоторых волос — «бамбуковые палочки». В периферической крови в динамике наблюдается нормализация содержания эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитов и эозинофилов до нормальных цифр. Уровень Ig E сохраняется высоким и составляет больше 2000 ед. Девочка получает лечение: безмолочная диета, длительные курсы цетиризина, увлажняющие и липидовосстанавливающие препараты наружно.



Рис. 2. Синдром Нетертона, девочке 1 год 3 месяца

Стратегии лечения воспалительных кожных заболеваний с нарушением барьерной функции кожи направлены на нормализацию иммуногенетических отклонений и восстановление барьерной функции. Для длительного базового лечения АД, вульгарного ихтиоза и синдрома Нетертона необходимо использование увлажняющих средств, содержащих липидную смесь, состоящую из трех ключевых типов липидов (церамидов, холестерина и свободных жирных кислот) [2, 3, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» // Научно-практическая программа. — М., 2001. — 76 с.
2. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Филиппова В.А. Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов // Consilium medicum. Дерматология. — 2009. — № 3. — С. 15.
3. Мордовцева В.В., Масюкова С.А. Роль средств лечебной косметики в уходе за кожей при атопическом дерматите // Consilium medicum. Дерматология. — 2011. — № 4. — С. 4–7.
4. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics // Br. J. of Der. — 2009. — Vol. 162. — P. 472–477.
5. Bieber Th. Atopic Dermatitis // Ann. Dermatol. — 2010. — Vol. 22. — P. 125–137.
6. ColorTextbook of Pediatric Dermatology/W. L. Weston, A. T. Lane, J. G. Morelli // Mosby, fourth edition. — 2007. — P. 370.
7. Darso U., Wollenberg A., Simon D. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // European Academy of Dermatology and Venereology. — 2009.
8. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. Seventh edition. — Mc Graw Hill, 2008.
9. Flohr C., England K., Radulovic S. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age // British Journal of Dermatology. — 2010. — Vol. 163. — P. 1333–1336.
10. Hadson T. J. Skin barrier function and allergic risk // Nature Genetics. — 2006. — Vol. 38. — P. 399–400.
11. Hurwitz. Clinical pediatric dermatology. Fourth edition. — Elsevier Saunders. — 2011. — P. 737.
12. Hvid Malene, Vestergaard Chr., Kemp K. et al. IL-25 in Atopic Dermatitis: A possible Link between Inflammation and Skin Barrier Dysfunction // Journal of Investigative Dermatology. — 2011. — Vol. 131. — P. 150–157.
13. Palmer C. N., Irvin A. D., Terron-Kwiatkowski A. Common loss-of-function variants epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nature genetics. — 2006. — Vol. 38. — P. 441–446.
14. Weidinger S., O'Sullivan M., Illig T. et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121. — P. 1203–1209.

ABOUT THE DISEASES ASSOCIATED WITH IMPAIRED BARRIER FUNCTION OF THE SKIN

Gorlanov I.A., Leina L.M., Milyavskaya I.R., Kulikova S.Yu.

◆ **Resume.** The article presents data on diseases with impaired barrier function of the skin. A description of the rare disease ichthyosisiform — Netherton syndrome.

◆ **Key words:** skin barrier function; filaggrin; atopic dermatitis; ichthyosis vulgaris; Netherton syndrome.

◆ Информация об авторах

Горланов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: venerology@mail.ru.

Леина Лариса Михайловна — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: venerology@mail.ru.

Мильавская Ирина Романовна — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: venerology@mail.ru.

Куликова Светлана Юрьевна — ассистент кафедры дерматовенерологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: venerology@mail.ru.

Gorlanov Igor Aleksandrovich — PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Department of Dermatology and Venereology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: venerology@mail.ru.

Leina Larisa Mikhaylovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatology and Venereology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: venerology@mail.ru.

Milyavskaya Irina Romanovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatology and Venereology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: venerology@mail.ru.

Kulikova Svetlana Yuryevna — Assistant Professor, Department of Dermatology and Venereology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: venerology@mail.ru.

© Е. В. Синельникова,
В. Г. Часнык, Р. А. Насыров,
М. Ф. Дубко, А. И. Имельбаев,
А. В. Зинкина, Е. В. Сулика,
И. И. Акиншин, Т. О. Горбунова

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ФИБРОДИСПЛАЗИИ: ОБЗОР И ОПИСАНИЕ 2 СЛУЧАЕВ

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. Представлены результаты диагностического ультразвукового исследования и клинического наблюдения за двумя детьми с фибродисплазией оссифицирующей прогрессирующей (распространенность заболевания примерно 1 : 2 000 000), подтвержденной результатами молекулярно-генетического исследования. Определена роль метода ультразвукового исследования, как предиктора неблагоприятного развития течения болезни, а также для наблюдения за эффективностью проводимой терапии.

Ключевые слова: дети;
идиопатический оссифицирующий
миозит; ультразвуковая диагностика.

Ультразвуковая диагностика миозитов, впервые подробно представленная в публикациях с 1993 года, оказывает существенную помощь клиницистам в уточнении характера и локализации патологического процесса в мышцах, в дифференциальной диагностике и мониторинге течения болезней, сопровождающихся клиникой поражения поперечно-полосатых мышц [13, 14]. На сегодняшний день не определена строгая специфичность ультразвуковой картины воспалительных заболеваний мышечной ткани и оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазии, что обуславливает актуальность изучения проблемы.

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) чрезвычайно редкое наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся сочетанием врожденной мальформации больших пальцев стоп и формированием нормальной кости вне скелетной зоны, что приводит к тяжелой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни.

Распространенность заболевания примерно 1 : 2 000 000. Расовая, этническая, географическая или половая предрасположенность отсутствует [1, 11]. Дети рождаются вполне здоровыми, за исключением мальформации больших пальцев стоп. В течение первой декады жизни появляются эпизоды болезненного локализованного (опухолеподобного) отека мягких тканей [2]. Развитие этого отека обычно связывают с внутримышечными инъекциями, массажем, травмой, вирусной инфекцией. Характерно более раннее вовлечение мягких тканей шеи, спины, проксимальных отделов, чем брюшной стенки и дистальных отделов [10]. Не поражаются мышцы диафрагмы, языка, сердечная мышца и гладкая мускулатура. Пальпаторно плотное образование, без четких контуров, с плотным отеком кожи над ним. Кожа в цвете и температуре не изменена, на высоте отека в складку не собирается и не сдвигается. Самыми ранними признаками могут быть скованность и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, которые с одной стороны могут отражать наличие разнообразных аномалий строения шейных позвонков, а с другой стороны являются предвестниками заболевания. В некоторых случаях обострения могут сами регрессировать, приводя к образованию кости в месте поражения. Процесс проходит стадию энхондрального окостенения и захватывает скелетные мышцы, связки, апоневрозы, фасции. Внескелетное образование кости резко снижает способность к движению либо вследствие окостенения связок и сухожилий вокруг суставов, либо самих мышц. Ограничение объема движений обычно накапливается со временем и к концу второго десятилетия жизни пациенты не могут обходиться без коляски. Попытки убрать эти участки вновь образованной кости заканчиваются обострением и распространением процесса.

Кроме патогномоничной мальформации больших пальцев стоп, отмечаются другие аномалии строения: короткие и деформированные 1-е пальцы кистей, клинодактилия, короткая и широкая шейка бедра и др. [3, 5, 6]. К возможным осложнениям следует отнести прогрессирующую потерю веса, которая возможна при поражении височно-нижнечелюстного сустава, пневмонии, правостороннюю сер-

УДК: [616.74-002:616-056.7]-053.2

дечную недостаточность [7]. Синдром дыхательной недостаточности развивается вследствие анкилоза костoverтебральных суставов, оссификации межреберных мышц, паравертебральных мышц и апоневрозов, так же как развитие кифосколиоза и грудного лордоза. На продвинутых стадиях возможно снижение слуха и отеки нижних конечностей, которые крайне тяжело поддаются терапии.

По современным данным, все мутации *ACVRI* приводят к дисрегулированию активности BMP (Bone Morphogenetic Protein), увеличивая ее, что является ведущим звеном в патогенезе заболевания [6, 15]. Большинство случаев ФОП появляется в результате спонтанной новой мутации. Путь передачи аутосомно-доминантный и может наследоваться от каждого родителя. В структуре одной семьи экспрессия гена варьирует. Если один из родителей имеет ФОП, то вероятность рождения больного ребенка 50%. Несомненна роль воспалительного звена иммунной системы [8]. Об этом говорит:

- Наличие макрофагов, лимфоцитов и мастоцитов при раннем ФОП.
- Макрофагально- и лимфоцит-ассоциированная смерть скелетных мышц.
- Обострения после ОРВИ.
- Отличный ответ на глюкокортикостероиды.

При встрече с больным ФОП прежде всего необходимо обратить внимание на аномалию строения больших пальцев стоп. ФОП чаще всего принимают за склереду Бушке, лимфедему, саркому мягких тканей.

Различают три стадии развития окостенения (по E. Munchmeyer):

I стадия (инфильтрации) сопровождается разрастанием дегенеративной ткани и вторичными дегенеративными изменениями в мышцах, при гистологическом обследовании выявляются воспалительные изменения в межмышечной соединительной ткани с ее отеком, круглоклеточной инфильтрацией и появлением кистоподобных образований.

II стадия сопровождается фиброзной индурацией соединительной ткани, ее рубцеванием со вторичной атрофией мышечной ткани.

III стадия (окостенения) сопровождается образованием костной ткани в местах поражения мягких тканей.

Ультразвуковое (УЗ) исследование оссифицирующей фибродисплазии, не имея на сегодняшний день самостоятельного диагностического значения, так как известные на сегодняшний день ультразвуковые признаки характерны для воспалительных миозитов, является перспективным методом для мониторинга эффективности лечения, позволяющим оценивать инволюцию неспецифических признаков

повреждения мышц в ходе лечения [4, 9, 12]. Оссифицирующая фибродисплазия поражает мышцы не последовательно: связки, фасции и апоневрозы различных мышечных групп вовлекаются в течение патологического процесса в разное время, таким образом, что у одного и того же пациента можно визуализировать мышцы без УЗ-признаков патологии, мышечные группы, измененные острой фазой процесса, а так же мышцы в исходе заболевания [14].

Обострение болезни сопровождается вовлечением в патологический процесс новой мышечной группы, при ультразвуковом исследовании отмечаются неспецифические признаки поражения: распространенные очаги дезорганизации пораженной мышцы в виде фокусов пониженной эхогенности с неровными нечеткими контурами, создающие иллюзию нечеткости изображения на фоне увеличения объема всей мышцы [13].

Финальная стадия поражения мышцы представлена наличием костной ткани в их толще, которая выглядит как гиперэхогенные включения, с акустической тенью.

Случай № 1

У девочки 5 лет в мае 2012 после легкого ОРВИ на волосистой части головы на фоне нормальной температуры тела появились плотные округлые уплотнения, без изменения кожных покровов над очагами, которые разными специалистами трактовались по-разному: как лимфоузлы, узловатая эритема. Уплотнения быстро уходили после назначения аугментина. Лабораторной активности не отмечалось.

С февраля 2013 впервые появились аналогичные очаги на шее, распространившиеся на туловище, асимметрично (рис. 1). При поступлении участки деревянистой плотности определялись слева, захва-



Рис. 1. Уплотнение мягких тканей в левой окололопаточной области

тая область с переходом в аксиллярную. Кожа над очагом была очень плотная, не сдвигалась, горячая. Существенно ухудшалась двигательная функция. Ребенок не мог повернуть голову, наклониться, поднять руки.

На фоне антибактериальной терапии, начатой в клинике педиатрического отделения № 3 СПбГПМУ, произошло распространение процесса на правую надлопаточную область, шею, поясничную область, и к 06.03.13 появилось локальное уплотнение кивательной мышцы слева. Из этого участка на второй день была взята биопсия кивательной мышцы. Макроскопически весь патологический процесс локализовался в конкретной мышце: визуально мышца уплотнена, сероватого цвета. Материал представлен преимущественно рыхлой соединительной тканью с неравномерно расположенными фиброзными прослойками. Выраженная пролиферация клеток межмышечных прослоек. Мышечные волокна в зоне пролиферации лишены поперечной исчерченности. Ближе к периферии миоциты с признаками дистрофии и различной степени компрессии.

По результатам ультразвукового исследования процесс был представлен характерным для воспалительных изменений мышечных тканей утолщением пораженных мышц с вовлечением кожи и подкожно-жировой клетчатки, проявляясь нарушением структурной дифференциации тканей на фоне диффузного повышения эхогенности из-за выраженного отека (рис. 2 В).

При компрессии трансдюсером в левой окололопаточной области в ходе ультразвукового исследо-



Рис. 2. А – УЗ изображение неизмененных мягких тканей (сагитальное сканирование): 1 – кожа, 2 – гиперэхогенные соединительнотканые прослойки в мышце (фасция, перимизий, эпимизий, эндомизий); В – УЗ изображение структурных изменений мягких тканей левой аксиллярной области при оссифицирующей фибродисплазии (сагитальное сканирование)

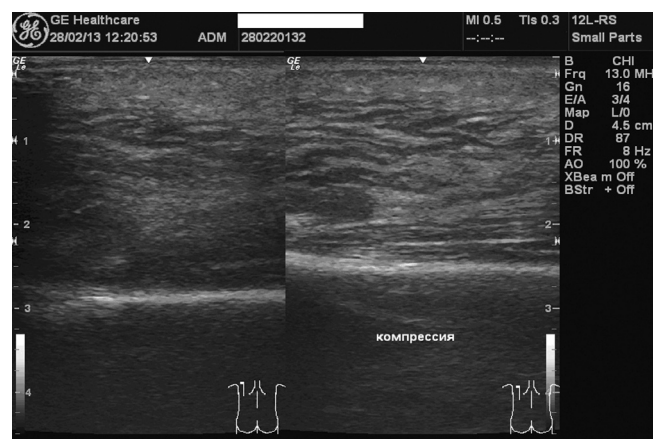


Рис. 3. Расширение лимфатических протоков при отеке мягких тканей левой окололопаточной области (сагитальное сканирование)

вания более отчетливо начинали визуализироваться извитые расширенные лимфатические протоки, свидетельствующие о наличии выраженного отека мышечной ткани (рис. 3).

Ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского и энергетического картирования выявило значительное повышение васкуляризации в области уплотнения пораженных мышц, четко ограниченное неизмененными окружающими мышечными тканями, свидетельствующее о воспалительной активности процесса (рис. 4).

Ультразвуковых признаков поражения сухожильно-связочного аппарата выявлено не было.

Воспалительный процесс не сопровождался лизисом, т.к. внутриклеточные ферменты не повышались. Лабораторной активности не было. Иммунологические показатели не изменялись: нет АНФ, РФ, АНЦА. Результаты иммуноблота при полимиозите отрицательные.

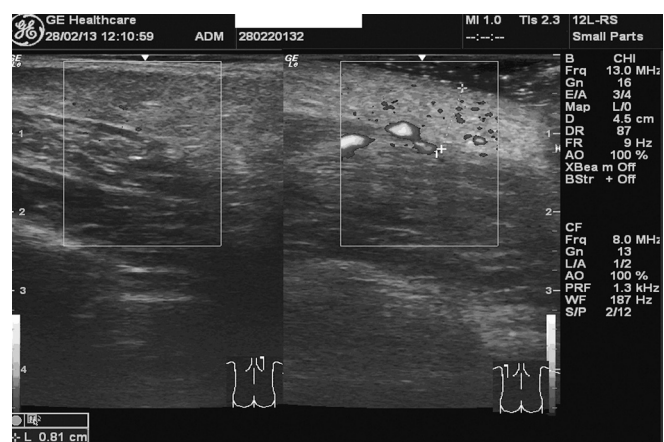


Рис. 4. Повышение васкуляризации мягких тканей левой окололопаточной области в режиме ЦДК (сагитальное сканирование)



Рис. 5. Рентгенограмма нижних конечностей

На рентгенограмме стоп в прямой проекции определяется укорочение и утолщение 1-х плюсневых костей, аномалия развития 1-х пальцев — основные фаланги представлены двумя фрагментами, ориентированными к друг другу под углом 59 градусов, диастаз между фрагментами до 3,2 мм (рис. 5).

На рентгенограмме шейного отдела позвоночника в прямой проекции контрастные тени не получены, на всех уровнях шейного отдела позвоночника и C7-Th2-Th3 высота дисков снижена, удлинены поперечные отростки C7. В боковой проекции имеется аномалия КВо — высокое положение атланта, сустав Крювелье неправильной формы. Физиологический шейный лордоз отсутствует. Полублок на уровне остистых отростков C2–C4, C6–C7, на уровне C2–C3, C3–C4, C4–C5, C5–C6, C6–C7 снижение и деформация суставной щели в дуго-отростчатых суставах. Физиологический лордоз отсутствует.

Выполнена компьютерная томография легких, шеи, брюшной полости. Данных за лимфаденопатию, лимфому нет. Признаки воспалительного поражения мышц подтверждаются.

Таким образом, порок развития 1-х пальцев стоп (рис. 5) в сочетании с характерным мышечным поражением позволяет утвердиться в диагнозе фибродисплазия оссифицирующая, прогрессирующая. Диагноз подтвержден обнаружением мутации Arg206His в гене *ACVR1* в гетерозиготном состоянии.

Начата терапия преднизолоном 07.03.13 с быстрым положительным эффектом: уменьшением зоны и плотности поражения, с нормализацией температуры и восстановлением смещаемости кожных покровов над очагами поражения.

Проведена терапия помегарой в дозе 1 мг/кг/введение 3 дня с хорошим положительным эффектом в виде рассасывания большинства плотных образований. Это, однако, не привело к улучшению объема движений шей. По мнению ортопедов, изменения в шейном отделе позвоночника имеют вторичный характер и связаны с процессами оссификации.

Случай № 2

Мальчик 4 лет 26.01.2012 заболел ветряной оспой. 06.02.2012 был выписан. 09.03.2012 мама заметила припухлость в области шеи с двух сторон, ребенок перестал поворачивать голову, на боль не жаловался.

При поступлении в клинику педиатрического отделения № 3 СПбГПМУ в апреле 2012 года трапециевидные мышцы симметрично увеличены, плотные, безболезненные, кожная складка не собирается. Резко ограничен объем движений в шейном отделе позвоночника.

По данным биопсии (выполнена на поздних сроках после терапии преднизолоном) выявлена дезорганизация соединительной ткани в дерме и подкожно — жировом слое.

На отделении начата пульсо-терапия метилпреднизолоном в дозе 400 мг № 5, после чего отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема трапециевидной мышцы, увеличение объема движений в шейном отделе позвоночника. Далее ребенок переведен на прием преднизолона через рот из расчета 1 мг/кг/сут. На фоне снижения преднизолона отек появился вновь с захватом межлопаточной области справа вплоть до поясницы. Был проконсультирован дерматологом — клиническая картина не противоречит диагнозу склередемы Бушке. Доза преднизолона была увеличена до 25 мг/сут, продолжена антибактериальная терапия. Лабораторной, иммунологической активности не было. Ребенок трактовался как больной со склередемой, клиническая картина не вполне укладывалась в поставленный диагноз в связи с волнообразным течением. Проведена лимфопротективная терапия, преднизолон постепенно отменен.

В течение года мальчик не болел, однократное обострение отмечалось в августе 2012 года, самостоятельно купировано.

Повторное обследование ребенка было проведено в апреле 2013 года. При осмотре отмечалось увеличение в объеме трапециевидной мышцы справа, местной температуры нет, кожа хорошо сдвигается, безболезненна. Резко ограничены движения в шейном отделе позвоночника. Правую руку поднять и отвести не может из-за изменений в большой круглой мышце: она каменной плотности, безболезненная при пальпации, не растягивается. Наклониться не может: при наклоне контурируются плотные, не растягивающиеся длинные мышцы спины (рис. 6).

При ультразвуковом исследовании трапециевидных мышц, справа визуализировалось утолщение мышцы, диффузное повышение ее эхогенности за счет уплотнения соединительнотканых структур на фоне сохра-



Рис. 6. Вид со спины (контурирование плотных, не растягивающихся длинных мышц спины)

ненной дифференциации тканей (стадия фиброзной индукции). При исследовании в режиме цветового доплеровского и энергетического картирования признаки повышения васкуляризации не были выявлены. Окружающие мышечные ткани имели неизменную эхогенность и структуру (рис. 7).

В ходе ультразвукового исследования в сагиттальной плоскости в толще правой трапециевидной мышцы визуализировались единичные гиперэхогенные участки тканей (уплотнения) без акустической тени, в которых в режиме цветового доплеровского картирования признаки кровотока не определялись (рис. 8).

В ходе ультразвукового сканирования в структуре нижних волокон трапециевидной мышцы

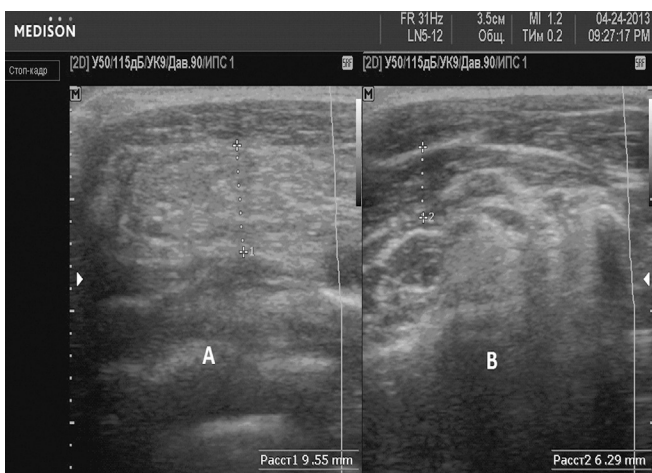


Рис. 7. УЗ-исследование трапециевидной мышцы (поперечное сканирование): А — отмечается утолщение правой трапециевидной мышцы в сочетании с повышением её эхогенности; В — неизменная трапециевидная мышца слева



Рис. 8. УЗ-исследование (сагиттальное сканирование) правой трапециевидной мышцы. Эхогенность мышцы диффузно повышена, в центре — гиперэхогенные включения

справа были выявлены включения костной плотности, с неровными четкими контурами размерами до 20 мм с акустической тенью (стадия оссификации) (рис. 9).

На рентгенограмме стоп в прямой проекции отмечается деформация и уплощение в области метафизов 2–5 плюсневых костей обеих стоп, остеопороз, искривление 1-х пальцев на фоне нарушения соотношения в межфаланговых суставах — сращены основные фаланги 1-х пальцев с плюсневыми костями слева угол 128 градусов, справа 126 градусов.

Клиническая картина прогрессирующего мышечного поражения в сочетании с пороком развития 1-х пальцев стоп (рис. 10) позволила поставить диагноз фибродисплазии оссифицирующей про-

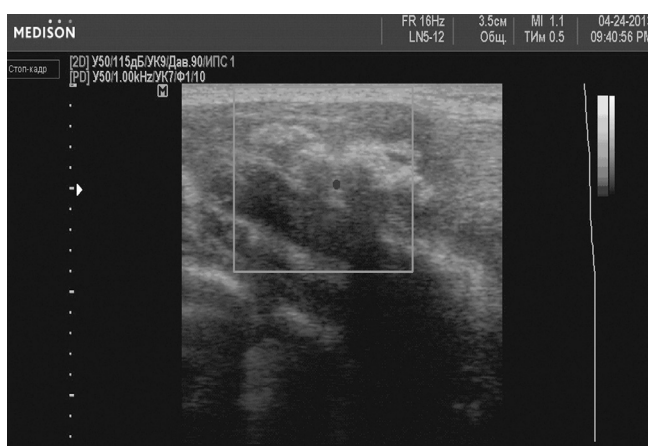


Рис. 9. УЗ-исследование (поперечное сканирование) нижних волокон правой трапециевидной мышцы. В структуре мышцы множество гиперэхогенных, протяженных включений костной плотности с акустической тенью. Перифокально мышечная ткань повышенной эхогенности, нормоваскулярна



Рис. 10. Порок развития первых пальцев стоп

грессирующей. Проведен ряд исследований для подтверждения внескелетного костеобразования. На рентгенограмме шейного отдела позвоночника: шейный лордоз сохранен, признаков нестабильности нет. Сустав Крювелье не изменен. Позвоночный канал не сужен. Отмечается утолщение и расщепление остистого отростка C2, слева склерозирование половины дуги атланта.

На фоне терапии помегарой и солуг-медролом отмечается отчетливая положительная динамика. Ребенок трактуется как больной с фибродисплазией прогрессирующей оссифицирующей, диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием.

Метод ультразвукового наблюдения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, не обладая высокой специфичностью для данного заболевания, является достаточно чувствительным для определения стадии процесса, и может быть использован в качестве предиктора неблагоприятного развития течения болезни, а также для наблюдения за эффективностью проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Часнык В.Г., Саввина М.С., Бурцева Т.Е. с соавт. О динамике массы и длины тела в раннем возрасте у детей различных этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутии) // Педиатр. — 2012. — Выпуск 3. — С. 32–37.
2. Cohen R.B., Hahn G.V., Tabas J.A. et al. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients // J. Bone Joint Surg. Am. — 1993. — Vol. 75 (2). — P. 215–219.
3. Deirmengian G.K., Hebela N.M., O'Connell M. et al. Proximal tibial osteochondromas in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva // J. Bone Joint Surg. Am. — 2008. — Vol. 90. — P.366–374.
4. Eduardo P. Mendez, Lipton R., Ramsey-Goldman R. et al. Juvenile DM Registry Physician Referral Group. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: results from the national institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases registry // Arthritis and Rheumatism. — 2003. — Vol. 49 (3). — P. 300–305.
5. Kaplan F.S., Strear C.M., Zasloff M.A. Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1994. — P. 238–247.
6. Kaplan F.S., Xu M., Seemann P. et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1 // Human Mutat. — 2009. — Vol. 30. — P. 379–390.
7. Kaplan F.S., Glaser D.L. Thoracic insufficiency syndrome in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva // Clin. Rev. Bone Miner. Metab. — 2005. — Vol. 3. — P. 213–216.
8. Kaplan F.S., Shore E.M., Gupta R. et al. Immunological features of fibrodysplasia ossificans progressiva and the dysregulated BMP4 Pathway // Clin. Rev. Bone Miner. Metab. — 2005. — Vol. 3. — P. 189–193.
9. Brockmann K., Becker P., Schreiber G. et al. Sensitivity and specificity of qualitative muscle ultrasound in assessment of suspected neuromuscular disease in childhood // Neuromuscular Disorders. — 2007. — Vol. 17 (7). — P. 517–523.
10. Pignolo R.J., Suda R.K., Kaplan F.S. The fibrodysplasia ossificans progressiva lesion // Clin. Rev. Bone Miner. Metabol. — 2005. — Vol. 3. — P. 195–200.
11. Shore E.M., Feldman G.J., Xu M., Kaplan F.S. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva // Clin. Rev. Bone Miner. Metab. — 2005. — Vol. 3. — P. 201–204.
12. Pillen S., Verrips A., van Alfen N. et al. Quantitative skeletal muscle ultrasound: Diagnostic value in childhood neuromuscular disease // Neuromuscular Disorders. — 2007. — Vol. 17 (7). — P. 509–516.
13. Reimers C.D., Fleckenstein J.L., Witt T.N. et al. Muscular ultrasound in idiopathic inflammatory myopathies of adults // Journal of the Neurological Sciences. — 1993. — Vol. 116 (1). — P. 82–92.
14. Ronald S. Adler and Giovanna Garofalo. Ultrasound in the evaluation of the inflammatory myopathies // Current Rheumatology Reports. — 2009. — Vol. 11 (4). — P. 302–308.
15. Shore E.M., Xu M., Feldman G.J. et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva // Nature Genetics. — 2006. — Vol. 38. — P. 525–527.

THE ULTRASOUND EVALUATION OF MUSCLE CHANGES IN FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA: CASE OVERVIEW

Sinelnikova Ye. V., Chasnyk V. G., Nasyrov R. A., Dubko M. F., Imelbayev A. I., Zinkina A. V., Sulika Ye. V., Akinshin I. I., Gorbunova T. O.

◆ **Resume.** The review and description of two cases ultrasound observations of changes in the muscle tissue at different periods of the flow of fibrodysplasia ossificans progressiva presented in the article.

◆ **Key words:** children; fibrodysplasia ossificans progressiva; ultrasonography.

◆ Информация об авторах

Синельникова Елена Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Насыров Руслан Абдуллаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Rrmd99@mail.ru.

Дубко Маргарита Федоровна — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Andrqr@rambler.ru.

Имельбаев Артур Ильгизович — ассистент, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: imelbaev@gmail.com.

Зинкина Арина Валерьевна — ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Rrmd99@mail.ru.

Сулика Елена Викторовна — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elena.sulika@gmail.com.

Акиншин Иван Иванович — аспирант, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kin.iv.shin@gmail.com.

Горбунова Татьяна Олеговна — аспирант, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tatiankaia@yandex.ru.

Sinelnikova Yelena Vladimirovna — MD, Professor, Head, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Chasnyk Vyacheslav Grigoryevich — MD, Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com..

Nasyrov Ruslan Abdullayevich — PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pathological Anatomy With Course of Forensic Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Rrmd99@mail.ru.

Dubko Margarita Fedorovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Andrqr@rambler.ru.

Imelbayev Artur Ilgizovich — Assistant Professor, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education Postgraduate Student. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: imelbaev@gmail.com.

Zinkina Arina Valeryevna — Assistant Professor Department of Pathological Anatomy With Course of Forensic Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Rrmd99@mail.ru.

Sulika Yelena Viktorovna — Postgraduate Student, Hospital Pediatrics Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elena.sulika@gmail.com.

Akinshin Ivan Ivanovich — Postgraduate Student, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kin.iv.shin@gmail.com.

Gorbunova Tatyana Olegovna — Postgraduate Student, Dep. of Radiology and Biomedical Imaging, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tatiankaia@yandex.ru.

© М. К. Бехтерева^{1,2},
В. И. Пуринь³, Т. Ф. Панова³,
Ю. П. Дутова³, В. В. Иванова^{1,2}

РЕДКИЙ ИСХОД ИЕРСИНИОЗА У ПОДРОСТКА

¹ФГБУ НИИДИ ФМБА России,
Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

³ЛОГБУЗ Детская клиническая больница,
Санкт-Петербург

Резюме. Иерсиниозы — инфекционная патология, которая требует широкого диагностического поиска в различные фазы инфекционного процесса, начиная с банальных острых респираторных и кишечных инфекций и, заканчивая системными заболеваниями. В публикации описан исход иерсиниоза в гемофагоцитарный синдром.

Ключевые слова: иерсиниоз;
иерсиниозная инфекция; дети;
исходы; гистиоцитоз; осложнения.

Иерсиниозы — это группа инфекционных заболеваний, вызываемых *Y. pseudotuberculosis* и патогенными *Y. enterocolitica*, характеризующихся интоксикацией, поражением желудочно-кишечного тракта, а при смешанных и генерализованных формах — полиорганным поражением и склонностью к обострениям, рецидивам и хронизации процесса [2, 3, 5].

Полиморфизм клинических проявлений и отсутствие специфических симптомов, свойственных только иерсиниозам, затрудняют их диагностику [7, 8]. Дифференциальная диагностика иерсиниозов зависит от периода и клинической формы заболевания. Так, в начальный период, когда выражены только симптомы интоксикации и лихорадка, иерсиниозы приходится дифференцировать с гриппом, менингитом, лептоспирозом, брюшным тифом и т. д. На начальных этапах заболевания развивается мезаденит, терминальный илеит, иерсиниозный аппендицит, что требует динамического наблюдения хирурга и нередко оперативного лечения. В разгар заболевания круг диагностического поиска расширяется, начиная с банальных кишечных инфекций, гепатитов и экзантем, герпесвирусных, энтеровирусных и парвовирусной инфекций и заканчивая геморрагическими лихорадками, бруцеллезом, висцеральным лейшманиозом и трихинеллезом.

Наибольшие сложности диагностики отмечаются при негладком течении иерсиниозов, так как клиническая картина, расцененная как иерсиниоз, может быть маской ревматизма, туберкулеза, системного васкулита, ювенильного хронического артрита, лейкоза, кроме того, данные инфекции могут быть триггерами системных или злокачественных заболеваний [3, 4, 6].

Приводим собственное клиническое наблюдение. Мальчик Н., 16 лет, родился доношенным, ранний анамнез без особенностей, в 2 года — фебрильные судороги, в 12 лет диагностировано ожирение 1–2-й степени.

Болен с 18.09.2006, когда появились пятнисто-папулезные высыпания на коже, боли в животе, жидкий стул, затем присоединились боли в горле и периодические подъемы температуры тела до 40 °С. На 4-й день болезни направлен на госпитализацию с диагнозом: ОРВИ, острый фарингит, аллергическая сыпь. В стационаре на 3-й день госпитализации заподозрена иерсиниозная инфекция смешанный вариант: экзантемная, гастроинтестинальная и артралгическая формы. Диагноз был подтвержден серологически — выявлены диагностические титры в реакции непрямой гемагглютинации с иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностикумом — с *Y. enterocolitica* ОЗ в динамике болезни 1 : 800 от 28.10.2006, 1 : 400 от 09.10.2006 и 1 : 200 от 16.10.2006.

В стационаре пациент получал комплексную этиопатогенетическую терапию: инфузионную терапию с целью дезинтоксикации, антимикробную терапию вначале цефотаксимом внутримышечно 7 дней, затем цефтриаксоном внутривенно 7 дней, а далее ципрофлоксацином внутривенно 5 дней. На фоне проводимой антимикробной терапии пациент продолжал фебрильно лихорадить, сохранялись симптомы интоксикации, рецидивировала экзантема, мигрировали артралгии, появились боли в мышцах, постепенно нарастала гепатоспленомегалия, однако купировался абдоминальный

УДК: 616-022.7: 579.842.23

болевого синдром и диарея. Этиотропная терапия была продолжена левомецетином сукцинатом 7 дней внутримышечно, затем внутривенно имипенемом + циластатином. Учитывая отсутствие адекватного клинического эффекта, наличие подтвержденной иерсиниозной инфекции, антибактериальная терапия была дополнена иммуномодулирующей: циклоферон внутримышечно 4 введения с интервалом в 48 часов, затем ронколейкин внутривенно два введения.

В лабораторных данных в динамике отмечалось нарастание уровней аминотрансфераз до 250 ед/л, СОЭ до 79 мм/час, лейкоцитоза до $25 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 15%, появление анемии (Hb 90 г/л), регистрировались высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (0,345 ед. опт. пл.), гипергаммаглобулинемия (35%). Были исключены вирусные гепатиты, тифопаратифозные заболевания, малярия, лептоспироз, листериоз, бруцеллез, геморрагические лихорадки, герпесвирусные инфекции (Эпштейна–Барр вирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, герпес 6-го типа). Заподозрено системное заболевание в исходе иерсиниозной инфекции и ребенок переведен для дальнейшего лечения в областную больницу.

Клинически на момент перевода складывалось впечатление о системном васкулите и 23.10.2006 была начата пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг (три процедуры), после первого введения улучшилось самочувствие пациента, купировалась лихорадка, боли в мышцах прошли, уменьшилась интенсивность высыпаний. После перевода на поддерживающую терапию метилпреднизолоном перорально возобновилась лихорадка на фебрильных цифрах, возвратились миалгии и артралгии, усилилась экзантема. На высоте лихорадки отмечалось появление сыпей васкулитного характера в виде «галстука», на плечах, периодически появлялись «дерматомиозитные очки» (яркая гиперемия скул с переходом на переносицу), возникли участки пигментации в поясничной и межлопаточной области. Так как поражение кожи выступало на первый план, была проведена биопсия кожи пораженных участков и иммунофлюоресцентное исследование биоптата (НМИЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова), которое имело следующий результат: в эпидермисе под базальной мембраной отложений иммуноглобулинов и комплемента не обнаружено, интраэпителиальных отложений, отложений иммуноглобулинов и комплемента в дерме и стенках мелких сосудов не выявлено.

Было продолжено комплексное обследование, включающее стерильную пункцию, консультацию фтизиатра, онколога, исключены большие коллагенозы, в первую очередь дерматомиозит, выполнена фиброгастроуденоскопия, фиброколоноскопия, неоднократно проведены ультразвуковые исследования различных органов и систем, на которых выявлена только гепатоспленомегалия. Проведены рентгенологические исследования грудной клетки, черепа, позвоночника, которые не обнаружили деструктивных костных изменений.

Повторно исключался инфекционный, паразитарный и грибковый генез болезни с использованием самых современных методов (молекулярно-генетическое исследование крови, фекалий, слюны; иммуноферментное исследование на различные патогены). На данной стадии болезни реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) и реакция агглютинации (РА) иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностикумом в динамике неоднократно отрицательные. Суммарно за время болезни подросток похудел на 18 кг.

Так как диагноз оставался неясным, вновь возникла мысль о рецидиве иерсиниоза, была начата антибактериальная терапия доксициклином с временным эффектом, затем цефперазон внутривенно, на фоне терапии которым был достигнут временный клинический эффект, а затем вновь возобновилась лихорадка, миалгии и артралгии, выросла экзантема, сохранялась лихорадка, гепатоспленомегалия и увеличались передне- и заднешейные лимфоузлы до размеров голубинового яйца.

В параклинических данных обращало на себя внимание: гипертрансфераземия, гипербилирубинемия; уровень щелочной фосфатазы свыше 800 ед. анемия; СОЭ ускорена до 65 мм/час; выраженная диспротеинемия за счет повышения α -2 (18%) и γ -глобулинов (35%); уровень ферритина повышен более чем в 4 раза; лактатдегидрогеназа повышена в десятки раз; концентрация триглицеридов на верхней границе нормы, в иммунограмме отмечались высокие уровни IgM и G, незавершенный фагоцитоз, сохранялись резко повышенные концентрации ЦИК (0,450 ед. опт. пл.).

Повторно были проанализированы данные миелограммы, где при нормоклеточном костном мозге и сохранении всех ростков кроветворения выявлено наличие гистиоцитарно-макрофагальной реакции — часть гистиоцитов и макрофагов фагоцитируют нормоциты, эритроциты нейтрофилы, пигмент. С учетом гистиоцитарно-макрофагальной реакции возникла мысль о вторичном гистиоцитозе, который может возникнуть после инфекций вирусной и бактериальной этиологии, а также быть обу-

словлен выраженной иммунологической активностью. По литературным данным, более 50% случаев инфекция-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома приходится на инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр [1, 9, 10].

Для гистиоцитозов характерна пролиферация клеток моноклеарной системы (моноцитарно-макрофагальной и дендроклеточной групп). Для постановки диагноза вторичного гематофагоцитарного синдрома необходимо иметь минимум 5 критериев: лихорадку, спленомегалию, цитопению, гипертриглицеридемию или гипофибриногеномию, гемофагоцитоз. При исследовании сыворотки крови отмечается повышение уровня трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина, ферритина. При иммунологическом исследовании обычно выявляют снижение киллерной активности, снижение Т-клеточной цитотоксичности и отмечают повышение уровней цитокинов: интерферона- γ (ИФН- γ), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6), иногда интерлейкина-10 (ИЛ-10) [1]. Таким образом, у нашего пациента выявлено более 5 диагностических критериев гематофагоцитарного синдрома.

Прогноз при инфекция-ассоциированном гемофагоцитарном синдроме для жизни и здоровья серьезный: до 50% пациентов погибают от тяжелых инфекций, сопровождающихся полиорганной недостаточностью, панцитопенией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [1, 9, 10].

Основная цель терапии инфекция-ассоциированного гематофагоцитарного синдрома с учетом патогенеза — это уточнение этиологии инфекции, вызвавшей эту патологию и назначение иммуносупрессивной терапии: стероиды, вепезид, иммуноглобулиновые препараты; в последние годы в практику при этом синдроме входят экстракорпоральные методы терапии [1].

Данному пациенту был начат дискретный плазмаферез (5 процедур) и сразу после второго сеанса плазмафереза купировалась фебрильная лихорадка, через неделю постепенно исчезли артралгии и миалгии, стала уменьшаться экзантема, появилась тенденция к нормализации размеров лимфатических узлов, печени и селезенки, изредка отмечались подъемы температуры до 37,2 °C. Нормализация лабораторных данных отмечена через 1,5–3,0 месяца после начала патогенетической терапии. Далее ребенок наблюдался стационарно и амбулаторно в течение 2 лет, рецидивов заболевания не было.

Таким образом, несмотря на наличие высокотехнологичных методов исследования, диагностика и дифференциальная диагностика иерсиниозов остается сложной, многоступенчатой и высокзатратной особенно при негладком течении заболевания на поздних сроках, задачей клинициста является своевременное распознавание редких проявлений иерсиниозов и тяжелых постинфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махонина Л.А., Дурнов Л.А. Гистиоцитарные заболевания у детей. — М.: МИА, 2004. — 103 с.
2. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина. — 2001. — 254 с.
3. Учайкин В.Ф., Гордец А.В., Бениова С.Н. Иерсиниозы у детей. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 143 с.
4. Хромова Н.Л. Выявление *Yersinia enterocolitica* у больных соматического профиля // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — СПб: НИИЭМ им. Пастера. — 2006. — С. 143–144.
5. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Иерсиниоз // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4, № 3. — С. 78–86.
6. Шестакова И.В., Ющук Н.Д., Андреев И.В., Шепелева Г.К., Попова Т.И. О формировании иммунопатологии у больных иерсиниозами // Терапевтический архив. — 2005. — Т. 77, № 11. — С. 7–10.
7. Ющук Н.Д., Бургасова О.А. Актуальные вопросы клиники иерсиниозов // Иерсинии и иерсиниозы / Под редакцией Г.Я. Ценева. — СПб., 2006. — С. 85–114.
8. Ющук Н.Д., Ценева Г.Я., Кареткина Г.Н., Бродов Л.Е. Иерсиниозы. — М.: Медицина, 2003. — 206 с.
9. Brusa S., Arico M., Allen M. et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: proposal of the diagnostic algorithm based on perform expression // Br. J. Haematol. — 2002. — N 119(1). — P. 180–188.
10. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection // Emerg. Infect. Dis. — 2000 — Vol. 6(6). — P. 601–608.

RARE OUTCOME YERSINIOSIS AT THE TEENAGER

Bekhtereva M.K., Purin V.I., Panova T.F., Dutova Yu.P., Ivanova V.V.

◆ **Resume.** Yersiniosis — infectious pathology which demands broad diagnostic search in various phases of infectious process, since banal sharp respiratory and enteric infections and, finish-

ing system diseases. In the publication the outcome Yersiniosis in a gemofagotsitarny syndrome is described.

◆ **Key words:** yersiniosis; yersiniosis infection; children, outcomes; hemophagocytic syndromes; complications.

◆ Информация об авторах

Бехтерева Мария Константиновна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ВПО ГБОУ ВПО СПб ГПМУ Минздрава России. ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, отдел кишечных инфекций. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Bekhtereva Mariya Konstantinovna — MD, Ph.D., senior research, Department of Enteric Infections of Research Institute of Children's Infections Federal Medico-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Infection Diseases in Children Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 9, Professora Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Пурин Владимир Иванович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ. Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: purin00@rambler.ru.

Purin Vladimir Ivanovich — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor. Leningrad Region State Children's Clinical Hospital. 6, komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: purin00@rambler.ru.

Панова Татьяна Федоровна — заведующая отделением педиатрии № 1. Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: pan-tat@mail.ru.

Panova Tatyana Fedorovna — MD, Head, Unit of Pediatrics No 1. Leningrad Region State Children's Clinical Hospital. 6, komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: pan-tat@mail.ru.

Дутова Юлия Павловна — врач ординатор отделения педиатрии №1. Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: pan-tat@mail.ru.

Dutova Yuliya Pavlovna — MD, Resident Doctor, Unit of Pediatrics No 1. Leningrad Region State Children's Clinical Hospital. 6, komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: pan-tat@mail.ru.

Иванова Вера Васильевна — д.м.н., член-корр. РАМН, профессор, главный научн. сотр. отдела терапии неотложных состояний у детей; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ВПО ГБОУ ВПО СПб ГПМУ Минздрава России. ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России, отдел терапии неотложных состояний у детей. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, отдел терапии неотложных состояний у детей. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Ivanova Vera Vasilyevna — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Children's Infectious Diseases, Postgraduate Education Faculty. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 9, Professora Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.



© Н.В. Козина

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

АДАПТАЦИОННЫЕ И ЦЕННОСТНО- МОТИВАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОВРЕМЕННЫХ СТУДЕНТОВ

Резюме. Данная статья позволяет охарактеризовать динамику становления индивидуально-психологических особенностей студентов на различных этапах обучения в ВУЗе.

Ключевые слова: профессиональная направленность; учебная мотивация; работоспособность.

Проблема социально-психологической адаптации студентов к условиям учебной деятельности остается актуальной, при этом различные аспекты адаптации могут определять в некоторых случаях эффективность образовательного процесса в целом. В отдельных случаях развивается состояние дезадаптации, проявляющееся в снижении успеваемости, увеличении количества необоснованных пропусков занятий, снижении сопротивляемости заболеваниям различного генеза. Г.В. Акопов (1996) в своих исследованиях, проводимых с 1985 по 1994 год, отмечает различные адаптационные и ценностно — мотивационные характеристики студентов в зависимости от курса и специфики обучения.

В диаде «образовательная среда—студент» актуальными представляются как адаптация студента к образовательной среде путем повышения его внутренних резервов (здоровья), психической устойчивости (овладение способами преодоления психотравмирующей ситуации), так и адаптация среды, создание оптимальных условий обучения и воспитания. Для этого необходимо, чтобы среда была обращена к студенту и учитывать стратегическую цель — гармонизацию воздействия на личность, что достигается через освоение концепции и технологии личностно ориентированного обучения, динамических методик. Учитывая объективную неизбежность адаптации, следует исключить спонтанный ее характер, сделать этот процесс управляемым за счет целенаправленного воздействия вузовской педагогической системы на личность студента. Активная роль студента во взаимодействии с педагогической системой позволит сократить сроки адаптации, сделать ее менее болезненной, что является одной из предпосылок успешной учебной деятельности.

Для успешности реализации профессионального обучения необходимо внедрение инновационных методов и технологий с учетом на основе интеграции различных специалистов, включенных в учебный процесс.

Так, Е.Р. Зинкевич и О.С. Кульбах (2010) придают особое значение рассмотрению педагогического сотрудничества различных профессиональных школ в современной образовательной ситуации, как основу формирования профессионального развития будущих клинических психологов [2].

Данная проблема явилась основой для изучения индивидуально-психологических особенностей студентов на основании анонимного анкетирования и применения методов экспериментально-психологической диагностики. Всего в исследовании приняло участие 120 студентов педиатрического, лечебного факультетов и факультета клинической психологии СПб ГПМУ.

УДК: 159.9

Таблица 1

Сравнительный анализ учебной направленности студентов

Факторы/ответы в %	Набор 2011/12 гг.	Набор 2005–2008 гг.
<i>Лица, повлиявшие на выбор профессии:</i>		
• родители;	60	75
• друзья;	20	15
• учителя	20	10
Удовлетворенность процессом обучения в целом	75	70
Каким студентом стремишься быть:		
• студент-активист;	10	17
• студент отличник;	25	27
• главное — получить диплом;	15	8
• хорошим;	25	11
• обычным	25	17

Первым изучаемым аспектом явилось выявление учебной направленности студентов при их поступлении в университет (табл. 1).

Как видно из таблицы, современные студенты и абитуриенты имеют сформированную профессиональную направленность, при этом не стремятся занимать лидирующие позиции в группе. Так же можно отметить специфические особенности *профессиональной направленности* современных студентов:

1. Относительно осознанный выбор профессии. Около 75 % студентов отметили, что окончательное решение о выборе будущей профессии и ВУЗа они сделали самостоятельно, причем более 55 % определились за 1,5 года до поступления.
2. Отсутствие желания работать непосредственно по профилю (60 % респондентов). Очень многие студенты отмечают, что хотят в будущем работать массажистами, косметологами, представителями других смежных с медициной направлений.
3. Не сформированное представление о личностных качествах, необходимых для профессии при наличии достаточно большого объема профессиональных и около-профессиональных знаний.

При анализе индивидуально-психологических особенностей современных студентов 1–3 курсов (2010–2012 гг. по сравнению со студентами набора 2005–2008 гг.), представленном преподавателями СПб ГПМУ можно отметить следующее:

Специфика учебной успешности:

- относительно лучшая посещаемость занятий и выполнение заданий в заданные сроки;
- выше уровень выполнения работ по формальным признакам, меньший разброс по тщательности проработки практических заданий, тенденция к минимизации выполнения;
- трудности вербализации собственных выполненных заданий, отсутствие навыка публичных выступлений;

- индивидуализация, нежелание работать в группе;
- в целом большая однородность группы по подготовленности к обучению.

Индивидуально-личностные особенности студентов:

- стремление к индивидуализации наряду с высокой конформностью;
- нестабильная самооценка, зависящая от успехов неудач, а так же от статуса в учебной группе;
- завышенные ожидания от преподавателей и процесса обучения;
- выраженные рентные установки.

Типичные особенности работоспособности:

- 70 % студентов относятся к типу деятельности «спринтер» (интенсивная работоспособность в сочетании с быстрой истощаемостью);
- 75 % студентов характеризуются типом цикличности деятельности «сова» (т.е. работоспособность наиболее высока во второй половине дня);
- ухудшение биопсихосоциальных параметров (прежде всего общего психического и физического состояния) в весенний период и при неблагоприятных метеорологических условиях отмечают 72 % студентов.

Анонимный опрос позволил выявить *специфику негативных факторов, вызывающих тревогу и напряжение* в зависимости от курса обучения:

1 курс

- общеобразовательные дисциплины, а так же экзамены, зачеты и публичные выступления;
- непонимание и противоречивость требований преподавателей по отдельным дисциплинам, негативное отношение к ним;
- кардинальные отличия по сравнению со школьной системой обучения;
- неспособность расставлять приоритеты, структурировать время.

3 курс

- сомнения в правильности выбора профессии;
- трудности совмещения учебы и работы;
- несоответствие специфики изучаемых дисциплин и практических аспектов профессии. Отсутствие необходимых навыков для будущей работы.

5 курс

- трудности выбора профессиональной стратегии;
- отсутствие образа «идеального специалиста»;
- большое количество личных проблем, не связанных с учебной.

Выявление особенностей переживаний студентов, проживающих в общежитии.

Наибольшие переживания вызывают проблемы:

1. обустройства в чужом городе, общежитии;
2. бытовые проблемы, связанные с переменной места жительства;
3. трудности взаимного общения с соседями по комнате в общежитии;
4. условия проживания в общежитии.

Оценка уровня ресурсности личности (баланс приобретений и потерь) свидетельствует о том, что студенты старших курсов отмечают приоритет позитивных событий над негативными.

Негативные характеристики работоспособности (такие показатели, как утомление, монотония, пресыщение и стресс) у студентов 1 курса находятся в диапазоне от 18,3 до 19,2 баллов при диапазоне от 17,55 до 18,3 у студентов 3-го курса, таким образом, в процессе адаптации к требованиям вуза работоспособность и стрессоустойчивость студентов повышается.

Анализ типичных стратегий поведения позволил сделать выводы о постепенном увеличении количества адекватных стратегий поведения в различных ситуациях, однако 10% студентов используют не конструктивные копинг-стратегии, проявляющиеся в неадекватном эмоциональном реагировании, неспособности или нежелании проанализировать свои действия и поступки и, в конечном итоге, в неадекватном поведении в целом.

Исследование ценностных ориентаций показало отсутствие значимых различий в зависимости от курса обучения.

На основании анализа ценностных ориентаций были выделены терминальные ценности (цели) характерные для юношей — здоровье, продуктивная жизнь и наличие друзей и у девушек — здоровье, активная деятельная жизнь и любовь. В наименьшей степени для студентов значимы такие ценности

как красота природы и искусства, счастье других и познание. Таким образом, у студентов преобладают социально-ориентированные ценности.

Инструментальные ценности (средства) у юношей характеризуют смелость в отстаивании своего мнения, высокие запросы и независимость, которые характеризуют направленность на самореализацию, на самоутверждение, а у девушек — чувство юмора, терпимость к мнению других и образованность.

При исследовании типичного актуального эмоционального состояния (по цветовому тесту Люшера) были получены следующие результаты:

В актуальном состоянии студентов преобладает стремление уйти из подчинения, негативное отношение к различным запретам, характерно активное стремление к цели, преодолению всех трудностей, стремление к высокой оценке своей деятельности. Отмечается повышенный уровень ригидности установок, настойчивости, упорстве в достижении цели, конкретности, а также постоянство в привязанностях, потребность в самоуважении и уважении окружающих, сензитивность в отношении к критическим замечаниям, стремление к упорному отстаиванию своего мнения. Таким образом, преобладающими особенностями студентов являются стремление к независимости, активности, упорстве в достижении цели, вне зависимости от пола.

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Большинство студентов имеют положительную учебную мотивацию и относительно высокий уровень развития адаптационных механизмов.
2. На 1 курсе вызывают опасения и тревогу общеобразовательные дисциплины, а также экзамены, зачеты и публичные выступления.
3. К 3-му курсу круг мотивов сужается, степень значимости узкопрофессиональных положительных мотивов повышается, несмотря на то что увеличиваются сторонние интересы, желание формально получить диплом снижается. Значительно возрастает использование конструктивных стратегий совладающего поведения, Уровень ресурсности–баланса жизненных разочарований и достижений к третьему курсу повышается, работоспособность увеличивается.
4. Ключевым параметром у всех исследуемых групп является состояние сниженной работоспособности — монотония, которая связана практически со всеми исследуемыми параметрами: учебной мотивацией, стратегиями поведения, стрессоустойчивостью, а также ресурсностью, т.е. адаптационным потенциалом личности.

В заключение позвольте привести некоторые *рекомендации*:

- Для студентов 1-го курса необходимы практически ориентированные семинары и тренинги по формированию объективного представления о профессии и обучению практическим приемам, способствующим успешному обучению.
- Студенты последующих курсов (2–4-е курсы) нуждаются в непосредственном общении с профессионалами, предоставлении возможностей практической деятельности, а также внедрению инновационных технологий, способствующих преодолению монотонии.
- У студентов выпускных курсов (5–6-е курсы) успешному профессиональному самоопределению могут способствовать балинтовские и супервизорские группы и принятие участия в различных студенческих и профессиональных конференциях и СНО.
- Для достижения высокого уровня научно-практической подготовки студентов необходимо решить две главные проблемы: обеспечить возможность получения студентами глубоких фундаментальных знаний и изменить подходы к организации учебной деятельности с тем, чтобы повысить качество обучения, развить творческие способности студентов, их стремление к непре-

рывному приобретению новых знаний, а также учесть интересы студентов в самоопределении и самореализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов Г.В. Социальная психология образования. — Самара, 1996 г.
2. Зинкевич Е.Р., Кульбах О.С. Сотрудничество профессорского — преподавательского состава как условие поступательного развития факультета клинической психологии Рождение и жизнь материалы международной конференции по клинической психологии детства. — СПб, 2010.

ADAPTATION AND VALUE — MOTIVATIONAL CHARACTERISTICS OF MODERN STUDENTS

Kozina N. V.

◆ **Resume.** This article allows to characterize the dynamics of formation of individual psychological characteristics of students at different stages of training in higher educational institutions.

◆ **Key words:** professional orientation; educational motivation; performance.

◆ Информация об авторах

Козина Наталья Викторовна — канд. псих. наук, доцент, кафедра клинической психологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: navico@mail.ru.

Kozina Nataliya Viktorovna — PhD, Associate Professor, Department of Clinical. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: navico@mail.ru.



© Г.Л. Микиртичан

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. Статья посвящена основным направлениям и итогам деятельности Всероссийского попечительства об охране материнства и младенчества, инициатором создания которого в 1913 г. был выдающийся отечественный педиатр К.А. Раухфус. Целью его было объединение врачей и имеющих общественных организаций для борьбы с высокой детской смертностью в России. Нарботки Всероссийского Попечительства об охране материнства и младенчества по борьбе с детской смертностью, формам и методам работы различных учреждений для детей, организации помощи матерям и детям грудного возраста, методам санитарного просвещения были использованы после октябрьского переворота 1917 г. Многие деятели Попечительства участвовали в строительстве советской системы здравоохранения. Материалы по разработке проекта деятельности института Попечительства, не реализованные до революции, были использованы при создании Института Охраны материнства и младенчества в Ленинграде в 20-е годы (ныне С.-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет).

Ключевые слова: Всероссийское попечительство об охране материнства и младенчества; К.А. Раухфус; борьба с высокой детской смертностью; Институт охраны материнства и младенчества.

ВСЕРОССИЙСКОЕ ПОПЕЧИТЕЛЬСТВО ОБ ОХРАНЕ МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА: ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ИДЕЙ. (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ)

В 2013 г. исполнилось 100 лет со дня основания Всероссийского попечительства об охране материнства и младенчества (ВПОММ), имеющего целью «путем охраны здоровья женщин во время их беременности и родов и непосредственно после таковых, а равно путем охраны здоровья детей младшего возраста и особенно грудных младенцев, способствовать уменьшению детской смертности и нарастанию здорового населения России». Действительно, показатели смертности детей вызывали глубокую озабоченность российской общественности, они были выше европейских величин. Так, в 1910 г. детская смертность в Петербурге составила 261 на 1000 родившихся, в Москве — 296, в Вене — 166, в Берлине — 161, в Риме — 122, в Лондоне — 105, в Париже — 99, в Амстердаме — 76‰ [1, 11].

Общественные начинания, направленные на борьбу с детской смертностью, включая организацию различных обществ и учреждений для детей, санитарное просвещение, оспопрививание, снабжение детей доброкачественным молоком, были малоэффективны. Это было обусловлено неустойчивым финансовым обеспечением, а следовательно, и малой мощностью этих образований. Кроме того, эти меры не могли смягчить воздействие тяжелых социально-экономических условий, низкого уровня здоровья и физического развития населения России, хронического качественного и количественного недоедания, низкой санитарной культуры населения, невежественных обычаев по уходу и вскармливанию детей, усугубляемых малой доступностью медицинской помощи, недостатком врачей и акушеров и др. Все больше врачей и общественных деятелей признавали необходимость участия государства в охране материнства и детства [10]. Среди них был и знаменитый отечественный педиатр К.А. Раухфус (1835–1915). Именно он был инициатором создания ВПОММ. Карл Андреевич полагал, что общество, состоящее под покровительством императорского дома, будет иметь фактически государственный характер и соответственно большие права, и, главное, финансовое обеспечение. Учреждением Попечительства, считал К.А. Раухфус, «в России борьба с детской смертностью и охрана материнства и младенчества признаются делом высокого государственного значения. Как велик этот почин, я полагаю, сознается всеми и у нас, и за границей. Всюду в Европе растет стремление придать охране материнства и младенчества государственное значение» [16]. Попечительство было последним делом его жизни. По свидетельству С.А. Острогорского, много беседовавшего с ним, К.А. Раухфус не раз говорил ему: «Если я оставил какой-нибудь след в своей жизни, так это Попечительство об охране материнства и младенчества» [12]. Используя свой авторитет, статус лейб-педиатра, доверие в официальных и общественных сферах, Карл Андреевич познакомил императрицу Александру Федоровну

УДК: 616-053.2 (091)

с современным положением охраны материнства и младенчества в России и за границей и с ужасающей детской смертностью, убедил в необходимости сильной и организованной борьбы с этим народным злом. Эта мысль была донесена до Николая II, который признал охрану материнства и младенчества и борьбу с детской смертностью делом государственного значения, дал распоряжение о выделении попечительству капитала свыше

1 млн рублей, пожертвованного частными коммерческими банками в ознаменование 300-летия дома Романовых.

Это происходило в 1911 г., после этого началась подготовительная кропотливая работа по разработке положения о ВПОММ, планов со сметами Центрального Института и других документов.

ВПОММ было учреждено именным высочайшим указом Правительствующему Сенату 31 мая 1913 г.:

«Наблюдаемая в империи высокая смертность и болезненность детей, особенно в младенческом возрасте, наносит неисчислимый вред государству, уменьшая население количественно и ослабляя его физические качества.

Глубоко прискорбное явление это тем настойчивее останавливает на себе внимание Наше, что оно в значительной мере зависит от обстоятельств, к устранению коих призваны разум и воля человеческие.

Слабое развитие здоровых понятий и правильных навыков в деле ухода за младенцами и их питания, отсутствие необходимой помощи матерям и рождаемым суть, по свидетельству опыта, главные причины ежегодной гибели многих младенцев.

Хотя отдельными лицами и учреждениями и принимаются посильные меры к устранению и смягчению указанного зла, но меры эти далеко недостаточны.

В сознании сего признали Мы за благо, в целях привлечения общественных сил к более деятельной борьбе с болезненностью и смертностью детей, и дабы придать сей борьбе планомерность и надлежащее единство, учредить Всероссийское попечительство об охране материнства и младенчества, и, в качестве центрального органа названного попечительства, особый в С-Петербурге институт для помещения в нем младенцев, принимаемых, по возможности, с кормящими их грудью матерями, и для сосредоточения в нем различных научных, соответствующих его задачам, учреждений.

На сию потребность обращаем Мы и капитал, в сумме одного миллиона десяти тысяч рублей, вместе с наросшими процентами, пожертвованный с.-петербургскими и московскими частными коммерческими банками в Наше распоряжение в ознаменование трехсотлетия воцарения Дома Романовых.

Любезнейшая Супруга Наша, Ее Императорское Величество Государыня Императрица Александра Феодоровна, Материнскому сердцу Коей особенно близки судьбы настоящего начинания, соизволила принять попечительство под Свое непосредственное покровительство.

Уповая, что вокруг Ее Величества, в сознании высокой важности предпринимаемого дела, сплотятся для дружной работы все, кому дорого нарастание здорового населения Родины, и призывая благословение Господне на предстоящую попечительству деятельность, повелеваем: утвержденное Нами сего числа положение об изъясненном попечительстве привести в действие.

Правительствующей сенат не оставит к учинению сего сделать надлежащее распоряжение.

На подлинном Собственною Его Императорского Величества рукою подписано.

«НИКОЛАЙ».

В Царском Селе,

31 мая 1913 года.» [14]

Одновременно с Указом выходит Положение о ВПОММ, а его Устав был утвержден 4 мая 1914 г. [16]. В задачи ВПОММ входило устройство приютов для матерей и детей, консультаций для матерей и детей, молочных кухонь, детских лечебниц, родильных приютов и т. п. Одной из основных задач было распространение здравых понятий и правильных навыков в деле ухода за младенцами и их питания, устройство постоянных и передвижных выставок, музеев, лекций, курсов, издание печатных материалов по вопросам ОММ. Членами ВПОММ могли быть как отдельные лица обоего пола, так и общества и учреждения, в том числе земские и городские. Взнос действительных членов попечительства ежегодно составлял 5 руб. или единовременно 100 руб., действительных членов отделов — от 1 до 3 руб., или единовременно от 20 до 60 руб. Членские взносы наряду с ассигнованиями из казны, пособиями из специальных капиталов, пожертвований, различными сборами и пр. составляли источники финансовой деятельности ВПОММ.

Делами ВПОММ заведовали общее собрание, своего рода съезд уполномоченных от всех отделов и организаций попечительства. Исполнительным и руководящим органом ВПОММ являлся Совет попечительства, во главе его стояли председатель и вице-председатель, назначаемые имп. Александрой Федоровной из числа почетных и действительных членов. Первым председателем был К. А. Раухфус, вице-председателем — действительный статский советник, сенатор, управляющий делами Верховного совета по призрению семей лиц, призванных на войну; чиновник особых поручений при министре внутренних дел, член Романовского, Татьянинского и других комитетов Г. Г. Витте, который после смерти К. А. Раухфуса занял место председателя. Совет собирался регулярно, обсуждал и решал самые насущные проблемы деятельности попечительства, изыскивал и распределял финансовые средства на проекты, обращался в различные министерства и ведомства с целью решения конкретных вопросов.

Из-за опасения придать Попечительству характер бюрократического учреждения, в Совет были введены представители научных, общественных и благотворительных организаций (от Русского общества охранения народного здоровья проф. В. В. Гориневский, от Союза борьбы с детской смертностью доц. А. Д. Зотов, от Российского общества акушеров и гинекологов проф. Д. О. Отт), министерств (внутренних дел и народного просвещения), ведомств (Учреждений императрицы Марии, Имп. человеколюбивого общества, Попечительства по трудовой помощи, Ведомства православного исповедания), земских и городских самоуправлений [8]. Членами

Совета являлись сенаторы, чиновники, священники и врачи, среди них С. А. Острогорский В. Я. Герасимович, А. А. Редлих, А. Л. Владыкин, З. О. Мичник, П. С. Медовиков, А. В. Попова, Н. А. Вигдорчик, З. Я. Ельцына, Д. П. Никольский, В. О. Мочан, З. Г. Френкель, А. И. Шингарев и др., известные юристы П. И. Люблинский, Е. А. Флейшиц и др. На местах были организованы местные отделы попечительства, они обладали самостоятельностью, но руководствовались Уставом и Положением Попечительства. Таким образом, ВПОММ все же было одной из форм объединения всех мер по борьбе с высокой детской смертностью и оздоровлению детского населения, предпринимаемых различными организациями и врачами по всей стране.

Разработка всех направлений деятельности попечительства осуществлялось семью Комиссиями:

1. *Врачебно-техническая* (руководил Н. Г. Фрейберг, с 1916 г. — А. А. Редлих), учрежденная для разрешения врачебно-технических вопросов, связанных с планомерной и систематической борьбой с детской смертностью и вопросов охраны материнства и младенчества (ОММ). Одной из главных своих задач комиссии видела в подготовке квалифицированных кадров для учреждений ОММ, поэтому большая работа была проведена по разработке образовательной программы для двухгодичной школы сестер попечительства. Лекции и практические занятия проводились в аудиториях Клинического пивального гинекологического института, в Городской детской больнице «В память священного коронования их императорских величеств», в Петербургском воспитательном доме, на молочно-заготовительной станции, в «Капле молока». В 1916 г. было выпущено 100 слушательниц, 30 из них в связи с тяжелым материальным положением получали от попечительства стипендию.

Были также организованы курсы для матерей и всех желающих по подготовке к сознательному воспитанию детей со дня рождения и до школьного возраста в физическом, религиозном, нравственном и гигиеническом направлении [2].

Важным направлением деятельности этой комиссии была организация родовспоможения в различных губерниях России, рассматривались планы устройства родильных приютов в разных местностях, давались указания по их правильному устройству и содержанию.

При врачебно-технической комиссии была выделена особая редакционная комиссия под председательством проф. Д. О. Отта для составления руководств по устройству учреждений, служащих целям ОММ. Первыми по этой программе были написаны брошюры: «Практические указания устройства ро-

дильного приюта, приюта для беременных и родильниц» (Пг., 1915, 26 с.) доктора медицины Л. И. Бубличенко; две брошюры написаны П. С. Медовиковым: «Причины детской смертности» (Пг., 1917, 41 с.) и «В чем должна состоять борьба с детской смертностью» (Пг., 1917, 43 с.); «Практические указания для устройства яслей» З. И. Клибанской; «Практические указания устройства консультации и молочной кухни и устройства музея по детской гигиене и по вопросам борьбы с детской смертностью» О. А. Шестаковой; «Практические указания по организации популярных лекций с демонстрацией наглядных пособий по вопросам охраны материнства и младенчества» А. В. Поповой и др.

Оставленный К. А. Раухфусом в пользу Попечительства капитал, приблизительно в 167 тыс. руб., включая стоимость дома на Каменном Острове в 60 тыс. руб., было решено направить на просветительные цели — устройство показательной выставки и мастерской для изготовления экспонатов. Работой выставки руководил доктор А. Л. Владыкин [5].

2. *Редакционная и Справочно-статистическая комиссия* — издавала брошюры по вопросам ОММ и журнал «Охрана материнства и младенчества», его первым главным редактором был Н. А. Русских, затем В. П. Герасимович, пригласивший П. С. Медовикова в соредакторы. Этот журнал был первым специальным изданием по ОММ. Всего вышло 10 номеров: в 1916 г. — 3, в 1917 г. — 6, в 1918 г. — 1. В журнале публиковались краткие сведения о деятельности ВПОММ, аналитические статьи о различных формах и учреждениях по охране матери и ребенка, борьбе с детской смертностью, обзоры русской и иностранной печати по этим вопросам. В ведении Комиссии была обширная библиотека, основу которой составило богатейшее — до 4000 томов собрание книг, завещанное ВПОММ К. А. Раухфусом. Библиотека постоянно пополнялась различными изданиями, отечественными и иностранными медицинскими журналами и др. [13].

Составлялись библиографические указатели и справочники по всем отраслям ОММ, в том числе по учреждениям Петрограда и всей России (призрение подкидышей, детские приюты, детские больницы, родильные приюты, приюты для грудных детей, приюты-ясли, ясли, «капли молока», школы нянь и т. д.). Большое внимание уделялось статистике детской смертности, был собран обширный материал в 50 губерниях Европейской России за 10 лет (1900–1909 гг.), объемом 30 печатных листов, причем до 5 печатных листов текста был написан известным статистиком С. А. Новосельским, избранным Комиссией консультантом. Проводились социологические исследования с помощью специ-

ально разработанных анкет, например, о частном питомническом промысле в пределах Петроградской губернии (Х. Х. Шванебах), о влиянии различного профессионального труда на плод (Д. А. Парышев). Разрабатывались формы отчетности по летним яслям, консультациям и «каплям молока». Кроме того, была организована служба ответов на вопросы, поступающие в справочный отдел.

3. *Комиссия по устройству курсов для подготовки персонала* под председательством В. О. Мочана, много лет состоявшего преподавателем кафедры детских болезней Петроградского женского медицинского института. Были развернуты курсы для подготовки лиц двух категорий: 1) организаторов-инструкторов с более высоким образовательным цензом и 2) помощников врачей по заведованию яслями, приютами, консультациями и т. п. Кроме того, при Мариинском родовспомогательном доме действовали курсы акушеров и одногодичная школа сестер Попечительства для лиц с медицинской подготовкой, 2-хлетняя школа для сестер Попечительства. Комиссией также издавались руководства по устройству и методам работы учреждений по ОММ, брошюры по борьбе с детской смертностью [3].

4. *Комиссия по распространению общедоступных знаний по охране материнства и младенчества*, возглавляемая профессором лейб-медиком С. А. Острогорским (1867–1934), издавала плакаты, листки, наставления, календари, устраивала выставки. В 1916 г. был объявлен конкурс на составление брошюр по детской смертности, на который было прислано 12 работ. Комиссия воспользовалась предложением врачей З. О. Мичник и О. А. Шестаковой издавать особые художественные календари с краткими сведениями по уходу за грудными детьми [6].

5. *Комиссия по разработке молочно-технических вопросов и по устройству молочно-питательных учреждений* возглавлял А. Д. Зотов. Вопросы правильного вскармливания и обеспечения детей молоком и стерилизованными молочными смесями позиционировались как одна из главных мер в борьбе с детской смертностью. В ведении комиссии находилась молочно-заготовительная станция в Петрограде, организованная в 1915 г. и возглавляемая специалистом по детскому питанию врачом А. В. Поповой, и молочная ферма в Шувалове, где в разные годы содержалось от 30 до 100 коров. Только за период с января по октябрь 1916 г. молочно-заготовительной станцией приготовила и выдала более 142 895 специальных бутылочек молока и молочно-питательных смесей и 58 191 бутылок цельного молока [15]. Это молоко поставлялось

в консультации для грудных детей, в ясли и др. Кроме того, ежедневно по рецептам врачей отпускалось молоко частным лицам, имеющим грудных детей. Особой заботой было снабжение этой продукцией кормящих матерей и детей беженцев.

При молочно-заготовительной станции была организована небольшая лаборатория, проводившая исследовательскую работу по изучению и разработке различных молочных смесей для искусственного вскармливания.

Выполняя завет К. А. Раухфуса, что любое учреждение должно служить центром просвещения и пропаганды, должно готовить кадры работников и носителей практических знаний, образцовая молочно-заготовительная станция работала и как обучающий центр.

6. *Юридическая комиссия* под председательством С. К. Ордина, в ведении которой находились все вопросы юридического и социального характера, связанные с регламентацией положения матерей и малолетних детей [8].

7. *Строительная комиссия*, призванная осуществить постройку Центрального института.

Попечительство сумело распространить свою деятельность за пределы Петербурга-Петрограда, были организованы местные отделы и комитеты в различных городах России. В 1916 г. членами Попечительства состояли 10 губернских земских управ, 69 уездных земских управ, 41 городская управа, 149 обществ и учреждений и около 1000 отдельных лиц. К 1917 г. попечительством было создано 29 постоянных приютов и дневных приютов-яслей, где призревались 800–900 детей, в 500 летних сельских яслях воспитывалось свыше 35 000 детей. Для беременных женщин и родильниц было открыто 5 убежищ, где ежедневно находилось свыше 100 матерей, в этих убежищах женщин обучали личной гигиене и правилам ухода и вскармливания детей. При убежищах были организованы патронажные комиссии, целью которых являлось попечение о детях на дому, таким образом, сохранилась связь с матерью и ребенком после выхода из убежища. Матерям предоставлялась некоторая материальная помощь: снабжение предметами ухода, бельем, бесплатными лекарствами, молоком и молочными смесями. Кроме того, Попечительство организовало 25 консультаций с молочными кухнями («капли молока») [7].

Разразившаяся I Мировая война побудила Совет Попечительства обратить свое внимание на помощь тем семьям с малолетними детьми, кормильцы которых были призваны в действующую армию. Создавались учреждения для помощи матерям и детям: приюты-ясли для детей городских женщин, занятых работой вне дома, приюты-санатории, убежи-

ща для беременных и родильниц с организованной при них трудовой помощью, приюты для беженцев с малолетними детьми, стационарные и передвижные молочно-питательные пункты в местах скопления беженцев, амбулаторные пункты, столовые для матерей и детей, молочные кухни с консультацией и летние деревенские приюты-ясли. Сирот и беспризорных, число которых увеличилось, отыскивали, устраивали в приюты, при необходимости лечили, разыскивали родителей, организовывали их питание. В этом направлении Попечительство действовало совместно с Особым совещанием по устройству беженцев при Министерстве Внутренних дел, Татьянинским Комитетом¹ и другими организациями [4].

Как значилось в § 4 Устава в ведении Попечительства должен быть создан Центральный институт. Мысль о будущем Институте занимала К. А. Раухфуса едва ли не больше, чем мысль о самом Попечительстве. Именно на этот проект предназначалась сумма, оговоренная в указе императора. К. А. Раухфус детально продумал структуру и функции каждого отдела, считал, что в институте должны сочетаться три направления — научное, клиническое, образовательное: «Институт должен служить научным и учебным заведением для теоретического и практического изучения ухода за грудными детьми, изучения причин их болезни и средств их предотвращения и лечения, а равно статистическим и справочным учреждением по всем вопросам, касающимся детской смертности и борьбы с ней» [16]. Институт был рассчитан на 125 детей грудного и младенческого (до 2-х лет) возраста, принимаемых, по возможности, с кормящими их грудью матерями.

Институт должен был иметь научно-учебный (клинический) и справочно-статистический отделы, музей, Консультацию для грудных детей, и небольшую образцовую ферму и др. Задача научно-учебного клинического отдела — изучение жизни младенцев, их питания и ухода за ними. При нем предполагались самые разные курсы как по длительности, так и по тематике для врачей, студентов, фельдшерниц, акушерок, сестер милосердия и всех желающих познакомиться с уходом за грудными младенцами, преимущественно женщинами. В составе этого От-

¹ «Татьянинский комитет» создан по инициативе Вел. княжны Татьяны Николаевны в связи с начавшейся войной и находился под ее руководством. Существовал с 14.09.1914 по 02.1917, осуществлял оказание единовременной материальной помощи пострадавшим, содействовал воссоединению семей и отправлению беженцев на место постоянного жительства, трудоустройству способных к труду, помещением нетрудоспособных в больницы, богадельни и приюты, устройством детей в учебные заведения, организацией собственных приютов

дела должны были функционировать лаборатории, библиотека, музей, аудитории. Здесь врачи, даже не работающие в Институте, могли выполнять научные исследования самостоятельно или под руководством сотрудников Института. Также врачи, не сотрудники Института, могли приглашаться для чтения здесь лекций, используя его научные средства.

Для большей связи с врачебной общественностью, особенно земскими врачами, в институте предполагалось создать справочно-информационную службу, которая собирала бы все сведения о детской смертности и событиях по ОММ в России и за рубежом и отвечала бы на все запросы врачей. Заведующий этим Отделом врач должен был хорошо знать статистику и организацию помощи в системе земской медицины, т. к. земская медицина признавалась К. А. Раухфусом «главным оплотом успеха дела, проводником его в народе».

Консультация для младенцев и музей, который наглядно отражал все достижения в области борьбы с детской смертностью и по ОММ, дополняли круг деятельности Института.

Карл Андреевич заботился не только о младенцах, не были забыты и матери. В Институт предполагалось помещать младенцев с кормящими их матерями. Врач-акушер должен был вести в консультации прием беременных и рожениц, давать им советы, при необходимости помогать поступить в родильные приюты. Предполагалось иметь собственный родильный приют, по примеру Kaiserin Auguste Victoria Haus Charlottenburg.²

Продумал К. А. Раухфус оснащение и оборудование Института в соответствии с требованиями научной и клинической деятельности. Но все же в первую очередь он считал, что «институт служит обучению и пропаганде как миссионерский институт для миссионеров. Специальное ознакомление врачей, сестер милосердия, акушеров и всех заинтересованных лиц с научными основами и техникой охраны младенчества должны служить пропаганде словом и делом организованной борьбы с детской смертностью» [16]. Большая роль в этой пропаганде отводилась сельским священникам и учителям, а также специально организованным летучим отрядам. Но основными проводниками просвещения Раухфус считал сестер Попечительства, прошедших обстоятельный курс в Институте, подготовленных принять на себя этот труд под руководством врача в приютах для грудных детей, консультациях, яс-

лях и т. п. учреждениях. Россия испытывала самую большую нужду в них.

Для постройки Института по повелению императора был учрежден специальный строительный комитет. Был объявлен конкурс на архитектурный проект здания, строительство которого предполагалось на Каменном острове, признанном удобным по своим благоприятным природным условиям и хорошему трамвайному сообщению. Карл Андреевич входил во все, даже малейшие, подробности, увлекался их разработкой и мечтал как юноша, о скорейшем осуществлении своего детища. С объявлением войны пришлось, однако отложить начало постройки. Но был сделан рисунок внешнего вида института с его архитектурного плана, который помещался на обложке каждого номера журнала «Охрана материнства и младенчества».

Часть деятелей Попечительства приветствовала Февральскую революцию и возлагала большие надежды на новые политические и социальные условия жизни в государстве [9]. Однако никаких существенных изменений в деятельности общества не произошло. Декрет от 31 декабря 1917 г. по Народному Комиссариату Общественного Призрения упразднил ВПОММ, просуществовавшее всего 4 года и 4 месяца в труднейшие для страны годы Первой мировой войны и революционных потрясений. За такой короткий период ВПОММ не смогло в полной мере выполнить возложенные на него обширные задачи, прежде всего, из-за недостаточного финансирования. Участие правительства было крайне ограниченным, сводилось к финансированию центральных органов попечительства. Открытие местных отделов и временных комитетов носило во многом бессистемный характер, зависело от общественной и частной инициативы на местах, работа их строилась на началах благотворительности, что противоречило заявленным задачам общегосударственного значения. Перечень учреждений, которые попечительство открывало или собиралось открыть, не очень отличался от других подобных обществ.

Принципиально новым в деятельности ВПОММ по сравнению с другими аналогичными обществами, было стремление к охране жизни и здоровья матери, как необходимому звену в борьбе с высокой детской смертностью. Появившееся на рубеже веков словосочетание охрана материнства и младенчества, связанное с представлениями о том, что жизнь и здоровье ребенка напрямую зависит от жизни и здоровья его матери, что забота о ребенке должна начинаться с момента его зачатия, что охрана материнства и охрана младенчества не отделимы друг от друга, получило права гражданства в названии

² Дом императрицы Августы Виктории в Шпрлоттенбурге, по сути Институт по борьбе с младенческой смертностью в Германии, основанный в 1909 г. Его называют колыбелью немецкой педиатрии

ВПОММ и его журнала, вошло в обиход благодаря деятельности Попечительства по внедрению новых форм и методов помощи матери и ребенку. Все это обусловило формирование комплексного понятия «охрана материнства и младенчества» как системы мер медицинского и социального характера, перешло в советский период, который заслуженно гордился созданной в СССР системой ОММ.

Наработки Попечительства по борьбе с детской смертностью, по формам и методам работы различных учреждений для детей, по организации помощи матерям и детям грудного возраста, методам санитарного просвещения и многие другие были использованы после октябрьского переворота 1917 г. Ведь многие деятели ВПОММ остались в России и работали в различных учреждениях, высших учебных заведениях, участвовали в строительстве советской системы здравоохранения и ОММ.

В частности, материалы по разработке проекта деятельности института Попечительства, не реализованные до революции, были использованы при создании Институтов ОММ в 1920-е годы, особенно в Ленинграде. По сути, это было осуществление проекта К. А. Раухфуса. Анализируя направления деятельности Попечительства, подходы к решению многих проблем видна преемственность в постановке и способах решения целей и задач созданного в 1925 г. Ленинградского научно-практического института охраны материнства и младенчества (затем Ленинградский педиатрический медицинский институт — ЛПМИ, ныне С.-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет): изучать статистику и причины детской и материнской заболеваемости и смертности, разрабатывать научные основы организации лечебно-профилактической помощи женщинам и детям, включая социальные и юридические аспекты, осуществлять подготовку детских врачей и сестер, проводить широкую пропаганду санитарно-просветительного характера в области охраны здоровья матери и ребенка. Структура Института ОММ в Ленинграде хотя и не в полной мере, но по основным направлениям перекликалась с идеями К. А. Раухфуса. Здесь были физиологические отделения: родильное, распределители для грудных детей и для детей старше 1 года, Дома грудного ребенка, куда помещались на длительное время вместе с детьми и их матери, Дома малюток, отделение для недоношенных детей; клинические отделения: соматическое, хирургическое и инфекционно-профилактическое. Существовали Молочная станция, Детская консультация (пункт ОММ), в состав которой постепенно включались консультация для беременных, социально-правовой

отдел, молочная кухня, санитарно-питательный пункт, приемы врачей специалистов, лаборатория, лечебно-диагностические кабинеты, санитарно-просветительная выставка, статистический отдел. Как самостоятельные подразделения Института функционировали отделы: статистический, где были созданы современные методики статистического исследования в области ОММ; социально-правовой, сотрудниками которого были заложены основы юридической защиты прав женщины и ребенка в новых социальных условиях; санитарно-просветительный, а позже — Музей по охране материнства и младенчества, основная задача которого — дать синтез всей научно-исследовательской и научно-практической работы в области ОММ в виде наглядного материала для углубленной пропагандистской работы среди широких масс, а также учебно-вспомогательного материала для различных категорий работников ОММ.

Авторы проекта А. Н. Антонов (1884–1947) и З. О. Мичник (1872–1953) были активными работниками Попечительства. После открытия института они продолжали работать в его стенах: А. Н. Антонов был секретарем ученого совета, заведующим курсами повышения квалификации врачей по ОММ, доцентом кафедры социальной гигиены женщины и ребенка (с 1928), профессором кафедры госпитальной педиатрии (с 1942), заведующим сектором аспирантуры (с 1928), организатором справочного отдела. З. О. Мичник — доцент кафедры социальной гигиены женщины и ребенка научного руководителя детской консультации, автор многих форм работы поликлинических учреждений для женщин и детей. Первым директором института ОММ был В. О. Мочан (1875–1943), также активный деятель Попечительства.

В институте ОММ заведовал кафедрой фтизиатрии П. С. Медовиков; юрист П. И. Люблинский (1882–1938) руководил социально-правовым отделом, был профессором кафедры социальной гигиены женщины и ребенка; известный статистик и демограф С. А. Новосельский (1872–1953) был профессором той же кафедры; А. В. Попова (1880–1929) организовала и возглавила молочно-заготовительную станцию в институте; А. Н. Типольт (1888–1986), обучавшаяся на курсах сестер и работавшая в яслях Попечительства, была сотрудником статистического отдела института, она соратница знаменитого математика и демографа В. В. Паевского (1893–1934), научного руководителя статистического отдела ЛПМИ. А. Н. Типольт в 1970-е годы передала ряд печатных изданий ВПОММ музею ЛПМИ. Имел Институт и свой печатный периодический орган — журнал «Вопросы педиатрии, педологии и охраны

материнства и детства» (1929–1936 гг.), затем «Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства» (до 1953 г., за исключением 1942–1945 гг.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Губерт В.О. Городская «капля молока». — СПб., 1912. — С. 3.
2. Деятельность Врачебно-технической комиссии за 1916 год // Охрана материнства и младенчества. — 1917. — № 2. — С. 121–130.
3. Деятельность Комиссии по устройству курсов для подготовки персонала // Охрана материнства и младенчества. — 1917. — № 4. — С. 309–314.
4. Деятельность Попечительства об охране материнства и младенчества в 1916 год // Охрана материнства и младенчества. — 1916. — № 2. — С. 15–22.
5. Деятельность Совета Попечительства // Охрана материнства и младенчества. — 1916. — № 3. — С. 11–14.
6. Краткие Отчетные Сведения о деятельности Комиссии по распространению общедоступных знаний по охране материнства и младенчества // Охрана материнства и младенчества. — 1916. — № 3. — С. 15–18.
7. Краткий обзор деятельности Совета Попечительства до 1917 г. // Охрана материнства и младенчества. — 1917. — № 1. — С. 4.
8. Краткий отчет о деятельности Всероссийского попечительства об охране материнства и младенчества за 1916 г. — Пг., 1917. — С. 25–26, 66–68.
9. Медовиков П.С. О дальнейшем направлении деятельности Всероссийского Попечительства об охране материнства и младенчества // Охрана материнства и младенчества. — 1917. — № 3. — С. 254–258.
10. Микиртичан Г.Л., Суворова Р.В. История отечественной педиатрии. — СПб., 1998. — С. 87.
11. Новосельский С.А. Смертность грудных детей в Ленинграде в 1924 г. // Охрана материнства и младенчества. — 1925. — № I. — С. 48–51.
12. Острогорский С.А. Деятельность К.А. Раухфуса по охране материнства и младенчества // Охрана материнства и младенчества. — 1916. — № 1. — С. 27.
13. От редакции // Охрана материнства и младенчества. — 1917. — № 2. — С. 113–120.
14. Полное собрание законов Российской империи. — Собрание третье. Т. XXXIII, 1913. — Отделение I. — Пг., 1916. — № 39 446.
15. Попова А.В. Опыт снабжения молоком г. Петрограда, организованный Всероссийским попечительством об охране материнства и младенчества // Охрана материнства и младенчества. — 1916. — № 3. — С. 87–88.
16. Раухфус К.А. Всероссийское попечительство об охране материнства и младенчества. — СПб., 1914. — 16 с.

THE ALL-RUSSIAN MOTHERHOOD AND INFANCY CHARITY: CONTINUITY IN IDEAS (TO THE 100th ANNIVERSARY)

Mikirtichan G.L.

◆ **Resume.** The present article is concerned with the basic strategies and achievements of The All-Russian Motherhood and Infancy Charity. The Charity was founded in 1913 by a renowned Russian pediatrician K.A. Rauchfuss and was aimed to unite both physicians, charities and community institutions in order to challenge the high infant and child mortality in Russia. The experience of the The All-Russian Motherhood and Infancy Charity concerning methods and principles of organization and work of different children institutions, care of mothers and babies, sanitary education was considered as useful after the October revolution in 1917. Many ex-members of the Charity took part in developing the Soviet National Health Service System. The materials concerning the project of the Charity Institute which were not fulfilled by 1917, were incarnated in the Leningrad Institute of motherhood and childhood protection (nowadays St. Petersburg State Pediatric Medical University).

◆ **Key words:** the All-Russian Motherhood and Infancy Charity; K.A. Rauchfuss; to challenge the high infant and child mortality; Institute of Motherhood and Infancy Protection.

◆ Информация об авторах

Микиртичан Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой гуманитарных дисциплин и биоэтики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: glm306@yandex.ru.

Mikirtichan Galina Lvovna — MD, PhD, Professor, Head, Chair of Humanities and Bioethics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: glm306@yandex.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакцию для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возмож-

ность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении или передана в редакцию лично. Рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами). Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на CD, DVD или другом электронном носителе. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайтах: <http://nauka.gpma.ru> и <http://pediatr.gpma.ru>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@n-l.ru).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;

- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/ авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

3) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

4) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

5) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

6) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из выпущенного тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

7) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

8) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Текст статьи готовится на любом IBM-совместимом компьютере в программе MS Word, записывается на CD, DVD, дискету или другой электронный носитель, распечатывается в двух экземплярах и предоставляется в редакцию. Текст должен быть напечатан 14 кеглем через полтора интервала, без переносов, поля не менее 25 мм, содержать ссылки на все приложенные рисунки и таблицы. Рекомендуются разделы: введение, изложение основного материала (методика, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение (выводы), литература, ключевые слова (рус.), title, name, summary и key words (англ.). В конце статьи необходимо указать полные сведения об авторах на русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, степень, должность, место работы, почтовый адрес места работы и e-mail каждого автора).

Таблицы должны быть напечатаны на отдельной странице каждая, иметь номер и название. Все графы должны иметь заголовки и быть заполнены. Сокращения слов в таблицах допускаются только в соответствии с ГОСТ-1-5-68. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в электронных точечных форматах tif (300–600 dpi, не менее 9 см шириной), bmp или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr), Adobe Acrobat (pdf). Если Вы вставили рисунок в MS Word, не забудьте приложить исходный файл.

Суммарный объем. Оригинальная статья — до 15 страниц (требования к тексту: см. текст статьи), обзор — до 25 страниц, краткое сообщение — до 5 страниц.

Статья должна иметь (на русском и английском языках):

1. **Заглавие**, точно отражающее содержание статьи.
2. **Фамилии, имена и отчества авторов.**
3. **Должность, звание, ученая степень каждого автора.**
4. **Полное название учреждений с почтовыми адресами и e-mail всех авторов.**

5. **Резюме** (половина стандартной страницы, **на русском и английском языках**). Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем. Статьям в разделе «Случай из практики» не требуется резюме, просьба указывать ключевые слова.

6. **Ключевые слова (на русском и английском языках):** от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся).

Список литературы составляется только по работам, цитированным в тексте. Все работы, упомянутые в тексте, должны быть включены в список.

Список должен быть выстроен в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

Номера цитат и ссылок в тексте статьи должны быть указаны в квадратных скобках. Они должны соответствовать номерам в приставном списке литературы.

Сокращения названий иностранных журналов должны соответствовать сокращениям, принятым в Index Medicus. Если у статьи до 4 авторов, то они указываются все. Если авторов более четырех, то указывают первых трех, а далее следует «и др.». При указании нескольких статей одного автора их необходимо выстраивать в алфавитном порядке соавторов или названий.

Ссылки на патенты, полезные модели и тому подобное в список литературы не включаются, их оформляют в виде сносок в конце страницы текста.

Сокращения: для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Ответственность за точность сведений в списке литературы несет автор.

Примеры библиографических описаний:

а) книга: *Федоров С. Н.* Имплантация искусственного хрусталика. — М.: Медицина, 1997. — 207 с.

б) автореферат диссертации: *Курешева Н. И.* Особенности развития катаракты у больных первичной открыто-

угольной глаукомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 20 с.

в) методические рекомендации: *Абдулкадырова М. Ж., Ефимова М. Н., Якубова Л. В.* Глаукома с низким давлением: диагностика, клиника, лечение: Метод. рекомендации // МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 1996. — 14 с.

г) статья из сборника: *Каланходжаев Б. А.* Малые тоннельные разрезы в хирургии катаракты // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 2-я: Материалы. — Екатеринбург, 2001. — С. 25–26.

д) статья из журнала: *Большунов А. В., Ильина Т. С., Ермаков Н. В.* и др. Лазертерапия хронической буллезной кератопатии // Вестн. офтальмологии. — 1987. — № 6. — С. 38–40.

е) статья из иностранного журнала: *Epstein R. J., Fernandes A., Gammon J. A.* The correction of aphakia in infants with hydrogel extendedwear contact lenses // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95, N 8. — P. 1102–1106.

ж) тезисы в зарубежных сборниках: *Egorova E. V.* Surgical technology for prevention of posterior capsule opacification // Congress of the ESCRS, 19-th: Abstracts. — Amsterdam, 2001. — P. 226.

з) интернет-документы: *Медведев Б. Н., Прокинец А. Т.* Применение этилендиаминтетрауксусной кислоты в лечении лентовидной кератопатии. — 2008. — URL: http://www.oftalmika.com/stat_lentovid.html (дата обращения: 17.09.08).

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в Редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Автовская ул., 17, офис 5А, Санкт-Петербург, 198152.
Тел.: (812) 784-97-51(50), факс: (812) 784-97-51(50);
e-mail: nl@n-l.ru, scrcenter@mail.ru.