2019
ТОМ 10 Volume
Выпуск 4 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей
https://journals.eco-vector.com/pediatr

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р. А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю. С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Г. Васильев (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М. А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В. А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В. Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В. Г. Баиров — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А. А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Д. Венто — доцент (Италия).

А. В. Губин — доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ «Российский научный центр „Восстановительная травматология и ортопедия“ им. академика Г.А. Илизарова» (Курган).

В. А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

Е. Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е. А. Корниенко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е. И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

Л. С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В. И. Орел — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И. Б. Осипов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В. Н. Панферов — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С. Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

Н. В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R. A. Nasyrov (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu. S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. G. Vasiliev (Leading Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M. A. Pakhomova – Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V. A. Averin – Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V. G. Arsentiev — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V. G. Bairov – Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A. A. Baranov – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution “Science Center of Children’s Health” (Moscow).

G. Vento – Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A. V. Gubin – Prof., MD, PhD (medicine), Director of Russian Science Center “Restorative traumatology and orthopedics” name of academic G.A. Ilizarov (Kurgan, Russia).

V. A. Ilukhina – Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhterevoi (Saint Petersburg, Russia).

E. N. Imyanitov – Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E. A. Kornienko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E. N. Krasnoshekova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

L. S. Namazova-Baranova – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V. I. Oryol – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I. B. Osipov – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V. N. Panferov – Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsena (Saint Petersburg, Russia).

S. T. Posokhova – Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N. V. Skripchenko – Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге
ISSN 2079-7850
eISSN 2587-6252
Key title: Pediatr (Saint Petersburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год
Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Учредители:
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Распространяется по подписке.
Электронная версия —
http://www.pediatr.gpma.ru
http://elibrary.ru
http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr
Печатная версия по катологу агентства «Роспечать» **70 479**

Издатель, учредитель:
ООО «Эко-Вектор»
Наумов П. А. (генеральный директор)
Репьева Н. Н. (выпускающий редактор)
Дич Т. А. (корректор)
Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел: (812) 784-97-51
e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 15,25.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106,
Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.
Заказ 79. Подписано в печать 26.08.2019.

На обложке — фрагмент скульптуры «Доктор и больной», автор — академик И.Я. Гинцбург (1859–1939), добрый друг Юлии Ароновны Менделевой (ректора ЛПМИ с 01.04.1925 по 1949 г.) и ее семьи.

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

В. Н. Тимченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Д. Харазова — доктор биологических наук, проф, зав. кафедрой. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

В. Г. Часныk — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Г. Алиев — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли», Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

Ф. Бистони — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В. В. Бржеский — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е. М. Булатова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И. А. Горьковая — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

В. И. Гузева — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю. А. Гуркин — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М. Д. Дидур — доктор медицинских наук, проф. ВРИО директора. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

П. Дж. Дж. Зауер — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

Э. В. Земцовский — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

Н. Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д. С. Коростовцев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю. В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ «Детский науч.-клин. центр инфекционных болезней» ФМБА РФ (Санкт-Петербург).

С. А. Лытаев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г. Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю. В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — проф., Университет Говарда (США).

Г. А. Новик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Б. Пальчик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф. П. Романюк — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург).

Н. Д. Савенкова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. С. Симаходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И. Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С. Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург).

М. В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г. А. Суслова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевиан — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

Н. П. Шабалов — доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В. К. Юрьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V. N. Timchenko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. D. Harazova – Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

V. G. Chasnyk – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

G. Aliev – Prof., PhD (biology), President and CEO "GALLY" International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

F. Bistoni – Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V. V. Brzhesky – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E. M. Bulatova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I. A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom – Prof., MD, PhD (medicine) Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V. I. Guzeva – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Y. A. Gurkin – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M. D. Didur – Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhterevoi (Saint Petersburg, Russia).

P. J. J. Sauer – Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E. V. Zemtsovsky – Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N. R. Karelina – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D. S. Korostovtsev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu. V. Lobzin – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

S. A. Lytaev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G. L. Mikirtichan – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. V. Mikliaeva – Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsena (Saint Petersburg, Russia).

Yu. V. Natochin – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai – Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G. A. Novik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. B. Pal'chik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F. P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N. D. Savenkova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. S. Simakhodskiy – Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I. G. Soldatova – Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S. L. Solovieva – Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M. V. Stolyarova – Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G. A. Suslova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian – Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

N. P. Shabalov — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V. K. Yuryev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшениснов
Сердечно-легочная реанимация новорожденного в родильном зале 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Л.В. Сахно, С.В. Баирова, И.В. Колтунцева, И.М. Гайдук, М.О. Ревнова, Т.В. Мишкина, Н.Р. Карелина, Е.Н. Комиссарова
Современные тенденции физического развития детей грудного возраста, проживающих в Северо-Западном регионе 17

А.В. Налетов, Т.И. Шапченко, Д.И. Масюта
Эффективность использования витамина D с целью формирования пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией 25

В.М. Суслов, А.В. Поздняков, Д.О. Иванов, Д.И. Руденко, Г.А. Суслова, А.Д. Суслова
Количественная магнитно-резонансная томография как маркер эффективности терапии глюкокортикостероидами у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна 31

М.Н. Пуздырева, И.В. Фомин, Р.С. Субботин, С.Б. Фищев, А.А. Кондратюк, И.В. Орлова
Дифференциальная диагностика патологических и физиологических видов резцового перекрытия 39

О.В. Лагно, М.Е. Туркунова, Е.Б. Башнина
Опыт лечения преждевременного полового созревания агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона длительного действия 45

В.О. Еркудов, Е.А. Огородникова, А.П. Пуговкин, И.В. Сергеев, Т.Н. Сляпцова, Е.О. Кундрат, П.А. Лупанова, М.А. Пахомова, М.Д. Денисенко, А.Л. Балашов
Выделение голоса целевого диктора в условиях речевой конкуренции у школьников с различным психоэмоциональным статусом 51

Н.М. Гоголев, Т.Е. Бурцева, С.Л. Аврусин, Л.Н. Мельникова, Т.В. Батилова, В.Г. Часнык
Масштабы территории и особенности медицинского обеспечения населения в Арктической зоне Республики Саха (Якутия) 61

◆ ОБЗОРЫ

Я.Э. Булавко, Ю.П. Успенский, Ю.С. Александрович, В.А. Резник, А.Е. Филимонов
Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты 67

◆ EDITORIAL

Y.S. Aleksandrovich, D.O. Ivanov, K.V. Pshenisnov
Cardiopulmonary resuscitation of neonate at delivery room 5

◆ ORIGINAL STUDIES

L.V. Sahno, S.V. Bairova, I.V. Koltunceva, I.M. Gaiduk, M.O. Revnova, T.V. Mishkina, N.R. Karelina, E.N. Komissarova
Current trends in the physical development of infants living in the Northwest region....17

A.V. Nalyotov, T.I. Shapchenko, D.I. Masjuta
The efficiency of vitamin D using in the formation of food tolerance to cow's milk protein in children with food allergy 25

V.M. Suslov, A.V. Pozdnyakov, D.O. Ivanov, D.I. Rudenko, G.A. Suslova, A.D. Suslova
Quantitative MRI as marker of the effectiveness of steroid treatment in patients with Duchenne muscular dystrophy 31

M.N. Puzdireva, I.V. Fomin, R.S. Subbotin, S.B. Fishchev, A.A. Kondratyuk, I.V. Orlova
Differential diagnosis of pathological and physiological types of overlay 39

O.V. Lagno, M.E. Turkunova, E.B. Bashnina
Experience of treatment precocious puberty by gonadotropin-releasing hormone agonists of prolonged action 45

V.O. Yerkudov, E.A. Ogorodnikova, A.P. Pugovkin, I.V. Sergeev, T.N. Sliaptsova, E.O. Kundrat, P.A. Lupanova, M.A. Pakhomova, M.D. Denisenko A.L. Balashov
Target announcer voice detection by shcoolchildren of different psychophysiological status in case of vocal competition 51

N.M. Gogolev, T.E. Burtseva, S.L. Avrusin, L.N. Melnikova, T.V. Batilova, V.G. Chasnyk
Area of the territory and features of the health care system in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia) 61

◆ REVIEWS

I.E. Bulavko, Y.P. Uspenskiy, Y.S. Alexandrovich, V.A. Reznik, A.E. Filimonov
Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and clinical aspects 67

А.А. Камалова, И.М. Уразманова, Р.Ф. Хайретдинова, А.Н. Бадретдинова
Современные международные рекомендации по диагностике и терапии острых панкреатитов у детей 79

А.В. Федорова, В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова, Т.А. Каплина, А.Л. Балашов, С.Х. Гасанова, Я.С. Васильёнова, Е.А. Ярмолицкая, К.В. Соколова
Аутоиммунные и лимфопролиферативные злокачественные заболевания, ассоциированные с Эпштейна–Барр вирусной инфекцией 89

Н.Н. Рухляда, А.Н. Тайц, Л.А. Романова, В.И. Матухин, М.А. Логунова, К.А. Сабыржанова
Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов 97

◆ ОТЧЕТЫ О КОНФЕРЕНЦИЯХ И КОНГРЕССАХ

З.В. Нестеренко, Е.М. Булатова, О.В. Лагно
Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. EAACI-2018 103

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Биктимирова, А.А. Камалова, Д.Р. Сабирова, А.Р. Шакирова, Ч.И. Гаянова, Р.М. Сайфуллина, Л.Д. Чеминава, И.И. Фаттахова
Случай метгемоглобинемии у младенца с цианозом 111

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 117

A.A. Kamalova, I.M. Urazmanova, R.F. Khayretdinova, A.N. Badretdinova
Current international guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in children 79

A.V. Fedorova, V.N. Timchenko, S.L. Bannova, T.A. Kaplina, A.L. Balashov, S.Kh. Gasanova, Y.S. Vasilenova, E.A. Yarmolitskaya, K.V. Sokolova
Autoimmune and lymphoproliferative malignant diseases associated with Epstein-Barr viral infection 89

N.N. Rukhlyada, A.N. Taits, L.A. Romanova, V.I. Matukhin, M.A. Logunova, K.A. Sabyrzhanova
Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm birth 97

◆ CONGRESSES' AND CONFERENCES' REPORTS

Z.V. Nesterenko, E.M. Bulatova, O.V. Lagno
Development of a new conceptual platform in asthmology. EAACI 2018 103

◆ CLINICAL OBSERVATION

A.A. Biktimirova, A.A. Kamalova, D.R. Sabirova, A.R. Shakirova, Ch.I. Gayanova, R.M. Sayfullina, L.D. Cheminava, I.I. Fattakhova
Case of methemoglobinemia in an infant with cyanosis..... 111

◆ INFORMATION

Rules for authors 117

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

https://doi.org/10.17816/PED1045-16

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ НОВОРОЖДЕННОГО В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ

© Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшениснов

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

Для цитирования: Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация новорожденного в родильном зале // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 5–16. https://doi.org/10.17816/PED1045-16

Поступила: 04.06.2019 Одобрена: 10.07.2019 Принята к печати: 15.08.2019

Улучшение качества сердечно-легочной реанимации в родильном зале является одной из наиболее актуальных проблем современной неонатологии. Несмотря на то что в последние годы число выживших новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела неуклонно растет, исходы выхаживания далеко не всегда благоприятны и не обеспечивают высокое качество жизни. На протяжении двух десятилетий протоколы по сердечно-легочной реанимации регулярно изменяются и дополняются каждые пять лет, что способствует улучшению исходов реанимационных мероприятий. В 2015 г. вышли очередные рекомендации Американской ассоциации сердца и Европейского Совета по реанимации по базисной и расширенной сердечно-легочной реанимации у детей, в том числе и у новорожденных, которые позволят улучшить качество оказания реанимационной помощи в родильном зале и будут способствовать более благоприятному неврологическому исходу.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация; новорожденный; родильный зал; новорожденные с экстремально низкой массой тела.

CARDIOPULMONARY RESUSCITATION OF NEONATE AT DELIVERY ROOM

© Y.S. Aleksandrovich, D.O. Ivanov, K.V. Pshenisnov

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Aleksandrovich YS, Ivanov DO, Pshenisnov KV. Cardiopulmonary resuscitation of neonate at delivery room. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(4):5-16. https://doi.org/10.17816/PED1045-16

Received: 04.06.2019 Revised: 10.07.2019 Accepted: 15.08.2019

Improving the cardiopulmonary resuscitation quality in the delivery room is one of the most pressing issues in modern neonatology. Despite the fact that in recent years the number of surviving infants with low and extremely low birth weight has been steadily increasing, the nursing outcome is not enough favourable with unsatisfying quality of life. The cardiopulmonary resuscitation protocols have been regularly updated and upgraded (every five years in the last twenty years). This helps to improve resuscitation outcome. In 2015 the American Heart Association and the European Resuscitation Council issued the new edition of the guidelines on basic and advanced cardiopulmonary resuscitation in children, including infants. The guidelines are believed to improve the quality of resuscitation care in the delivery room and to contribute to a better neurological outcome.

Keywords: cardiopulmonary resuscitation; neonate; delivery room; newborn with extremely birthweight.

Большинство новорожденных младенцев не требуют мероприятий, направленных на стабилизацию состояния сразу после рождения, однако 10 % детей необходима респираторная поддержка в минимальном объеме и только 1 % детей нуждается в непрямом массаже сердца и введении медикаментов [1–3].

Однако среди недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) приблизительно 90 % детей необходимо проводить первичную стабилизацию состояния после рождения и 4–10 % — расширенную сердечно-легочную реанимацию [4–7].

Прогнозирование необходимости реанимационных мероприятий и показания к ним

Важнейшим условием обеспечения эффективной помощи новорожденному является прогнозирование возможности реанимационных мероприятий

еще до рождения, что особенно справедливо для новорожденных с ЭНМТ. Это связано с тем, что большинство детей с ЭНМТ при рождении требуют проведения искусственной вентиляции легких под положительным давлением, в связи с чем требуется как минимум наличие двух подготовленных неонатологов. В случае необходимости проведения полноценной расширенной сердечно-легочной реанимации необходимо участие трех специалистов.

Оценка степени выраженности всего 3 клинических признаков позволяет прогнозировать потребность проведения реанимационных мероприятий (табл. 1).

Чем выше оценка по шкале, тем больше вероятность проведения реанимационных мероприятий в родильном зале.

Состояния перинатального периода с высоким риском проведения реанимационных мероприятий в родильном зале представлены в табл. 2.

Таблица 1 / Table 1

Факторы риска необходимости проведения сердечно-легочной реанимации в родильном зале [10]
Risk factors for resuscitation in the delivery room [10]

Признак / Variable	Оценка, баллы / Score assigned
Гестационный возраст / Gestational age	
Более 27 недель / >27 weeks	0
25–27 недель / 25–27 weeks	2
Менее 25 недель / <25 weeks	3
Антенатальное введение стероидов / Antenatal steroid	
Не было или не завершено / None or incomplete	1
Завершено полностью / Complete	0
Амниотическая жидкость / Amniotic fluid	
Нормальное количество / Normal	0
Олигогидроамнион / Oligohydramnios	1
Полигидроамнион / Polyhydramnios	2

Таблица 2 / Table 2

Состояния перинатального периода с высоким риском проведения сердечно-легочной реанимации в родильном зале
States of perinatal period with high risk of resuscitation in the delivery room

Дородовые факторы риска / Antepartum risk factors	Интранатальные факторы риска / Intrapartum risk factors
1. Гестационный возраст <36 0/7 недель / Gestational age <36 0/7 weeks 2. Гестационный возраст ≥41 0/7 недель / Gestational age ≥41 0/7 weeks 3. Преэклампсия или эклампсия / Preeclampsia or eclampsia 4. Артериальная гипертензия у матери / Maternal hypertension 5. Многоплодная беременность / Multiple gestation 6. Анемия плода / Fetal anemia 7. Многоводие / Polyhydramnions 8. Маловодие / Oligohydramnions 9. Водянка плода / Fetal hydrops 10. Макросомия плода / Fetal macrosomia 11. Задержка внутриутробного развития / Intrauterine growth restriction 12. Аномалии или врожденные пороки развития плода / Significant fetal malformations or anomalies 13. Отсутствие дородового медицинского наблюдения / No prenatal care	1. Кесарево сечение по экстренным показаниям / Emergency cesarean delivery 2. Наложение щипцов или вакуум-экстракция / Forceps or vacuum-assisted delivery 3. Тазовые или иные аномальные предлежания / Breech or other abnormal presentation 4. Паттерн частоты сердечных сокращений плода II или III категории / Category II or III fetal heart rate pattern 5. Общая анестезия во время родов / Maternal general anesthesia 6. Назначение магнезии матери ребенка / Maternal magnesium therapy 7. Разрыв плаценты / Placental abruption 8. Значительное кровотечение в родах / Intrapartum bleeding 9. Хориоамнионит / Chorioamnionitis 10. Назначение матери наркотических средств за 4 ч до родов / Narcotics administered to mother within 4 hours of delivery 11. Дистоция плечиков / Shoulder dystocia 12. Мекониальное загрязнение околоплодных вод / Meconium-stained amniotic fluid 13. Выпадение пуповины / Prolapsed umbilical cord

Присутствие врача-неонатолога при родах обязательно при следующих ситуациях:
- гестационный возраст менее 32 нед.;
- гестационный возраст более 32 нед. с подтвержденными признаками незрелости легких;
- выраженная гипоксия плода;
- врожденные пороки развития, такие как врожденные пороки сердца, врожденная диафрагмальная грыжа или другие врожденные пороки рождения дыхательной системы, кишечная непроходимость, дефекты передней брюшной стенки (гастрошизис и др.), *spina bifida*.

Что касается показаний для первичной реанимации новорожденных, то она показана всегда, за исключением нескольких случаев, описанных ниже.

Противопоказания для реанимации

В ряде случаев при рождении ребенка в критическом состоянии реанимация не рекомендуется.

В частности, проведение реанимационных мероприятий не показано:
1) при весе новорожденного менее 400 г;
2) гестационном возрасте менее 23 нед.;
3) врожденных пороках рождения центральной нервной системы (анэнцефалия);
4) наличии трисомии по 13 хромосоме;
5) мертворожденном ребенке.

Также реанимационные мероприятия должны быть прекращены, если через 10 мин от начала сердечно-легочной реанимации у ребенка отсутствует сердцебиение[1].

Оценка состояния новорожденного

Оценка состояния новорожденного является основным элементом оказания неотложной помощи, определяющим всю дальнейшую лечебную тактику.

Сразу после рождения ребенка необходимо незамедлительно оценить *наличие дыхания, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и окраску кожных покровов!*

В случае если ЧСС менее 60 уд/мин, дыхание неэффективное или отсутствует, а окраска кожных покровов цианотичная или синюшная, необходимо срочно начать реанимационные мероприятия.

Сердечно-легочная реанимация в родильном зале

Согласно современной концепции оживления выделяют несколько этапов первичной реанимации*: обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, восстановление эффективного дыхания, поддержание адекватной циркуляции.*

Алгоритм сердечно-легочной реанимации новорожденного в родильном зале, согласно рекомендациям American heart association (AHA) и Европейского союза по реанимации 2015 г. представлен на рис. 1 и 2 [11, 14, 15].

Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей

Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей является основным условием успешной реанимации новорожденного. Сразу после рождения ребенок должен быть помещен под источник лучистого тепла и насухо вытерт теплыми пеленками. Оптимальным положением ребенка при первичной оценке состояния и проведении реанимационных мероприятий является положение на спине со слегка запрокинутой головой («поза для чихания»).

Для создания данного положения очень удобно использовать валик, подложенный под плечевой пояс ребенка. Такое положение ребенка не только удобно для него самого, но и обеспечивает максимальную проходимость верхних дыхательных путей.

Согласно современным представлениям, рутинная санация верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева в настоящее время не рекомендуется. Единственным показанием для санации является обструкция дыхательных путей при аспирации мекония.

Следует помнить, что при слишком грубой санации, особенно если аспирационный катетер касается задней стенки глотки, возможна стимуляция вагальных рефлексов с развитием **брадикардии**, что особенно опасно у детей, находящихся в критическом состоянии. Таким образом, санация — это не оптимальный способ обеспечения проходимости верхних дыхательных путей у новорожденного ребенка.

Одним из способов обеспечения проходимости дыхательных путей является интубация трахеи, который наиболее часто используется особенно у детей, которым показана продленная вентиляция легких.

Показания к интубации трахеи в родильном зале
1. Необходимость в санации трахеобронхиального дерева у новорожденных с синдромом аспирации мекония.
2. Неэффективная или длительная вентиляция легких с помощью дыхательного мешка и маски.
3. Необходимость в проведении закрытого массажа сердца.
4. Рождение ребенка с ЭНМТ или врожденными пороками развития, требующими экстренного хирургического вмешательства

[1] Методическое письмо № 15-4/10/2-3204 от 21 апреля 2010 г. Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям».

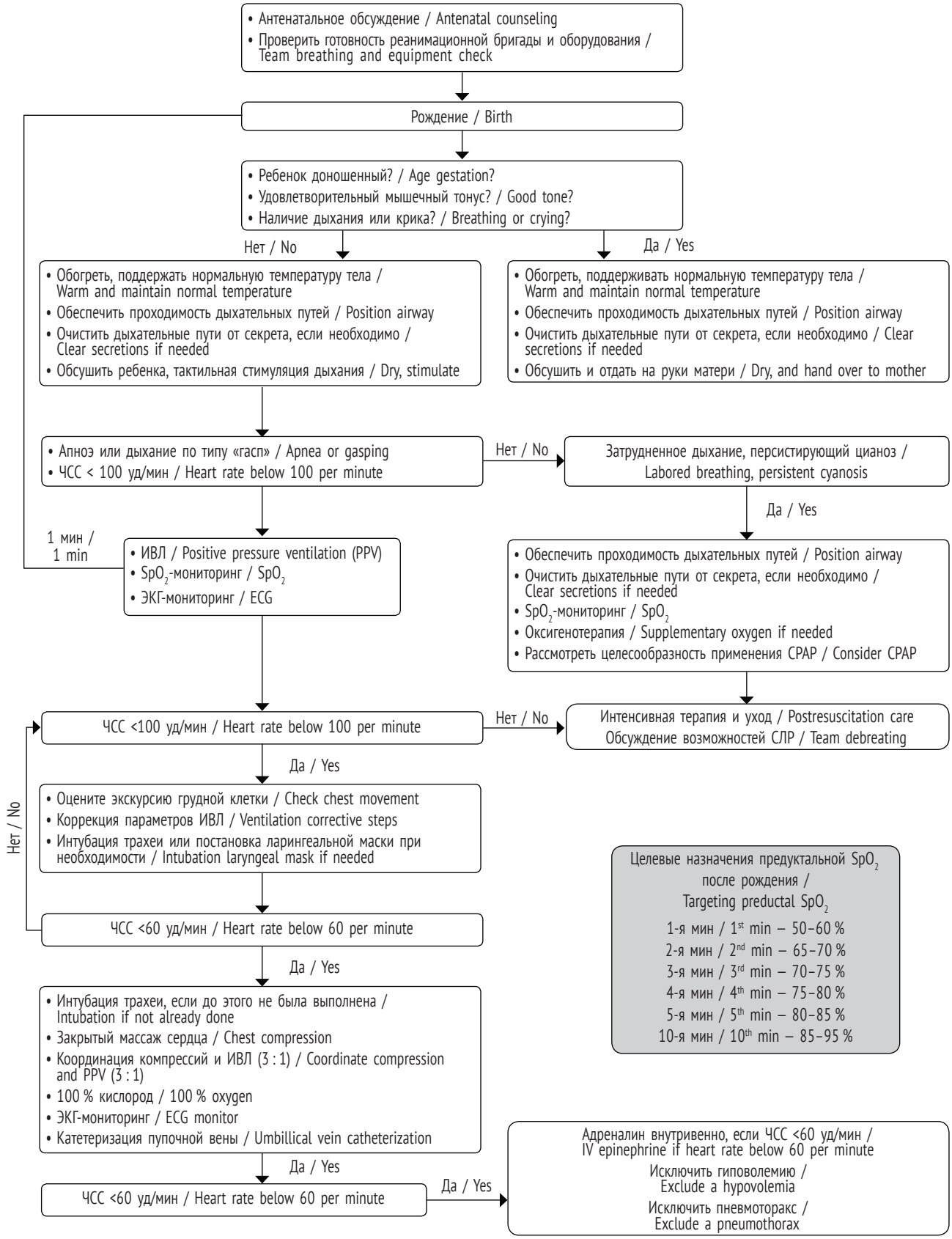


Рис. 1. Сердечно-легочная реанимация новорожденных в родильном зале (рекомендации Американской ассоциации сердца, 2015)
Fig. 1. Neonatal Resuscitation Algorithm at delivery room (American heart association, 2015)

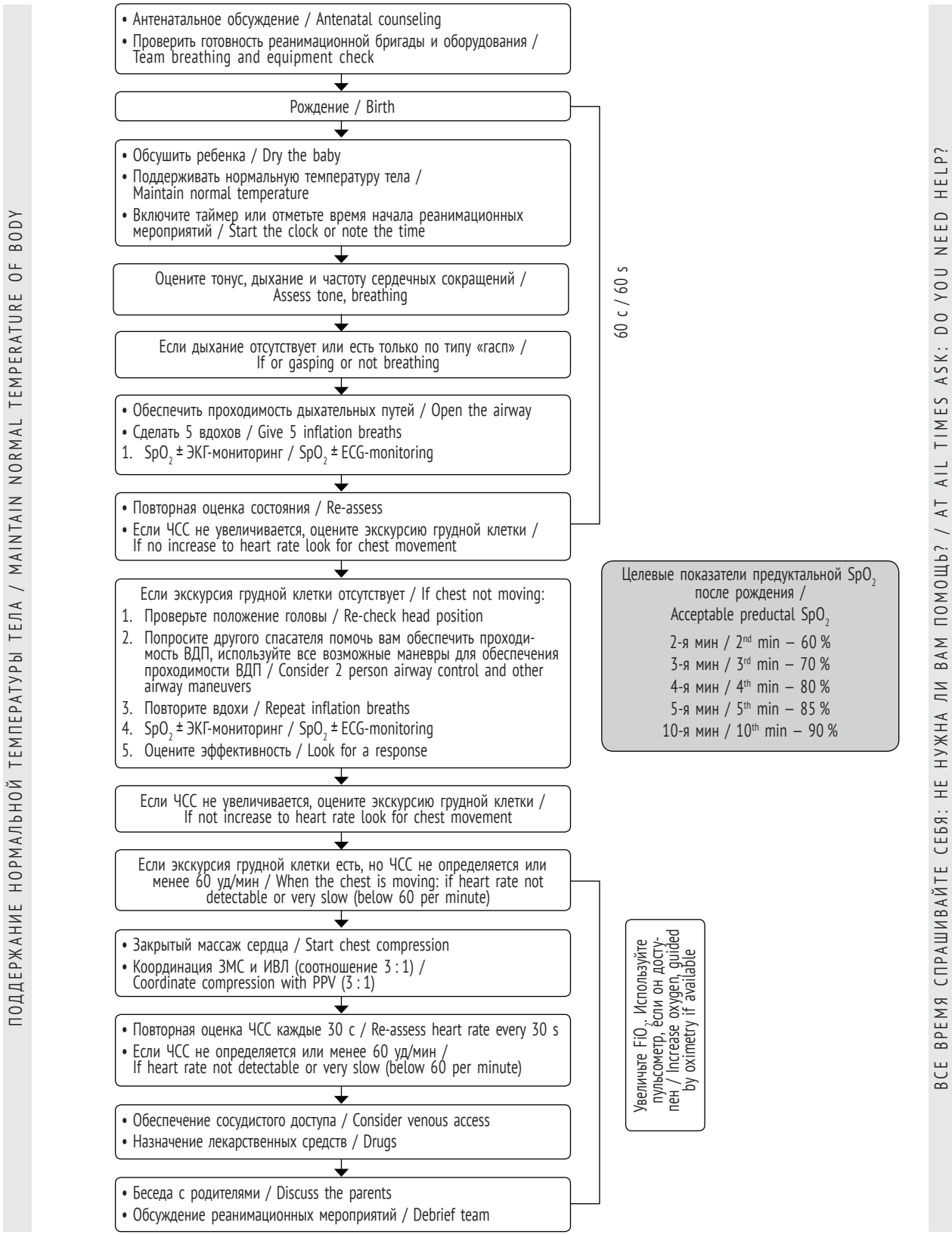


Рис. 2. Сердечно-легочная реанимация новорожденных в родильном зале (рекомендации Европейского совета по реанимации, 2015)

Fig. 2. Neonatal Resuscitation Algorithm at delivery room (European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation, 2015)

5. Необходимость в профилактическом введении препаратов экзогенного сурфактанта у новорожденных со сроком гестации менее 27 нед.

Характеристики эндотрахеальной трубки, необходимой для обеспечения адекватной вентиляции, представлены в табл. 3. ***Интубация трахеи должна быть выполнена в течение 30 с!***

В некоторых случаях целесообразно использовать орофарингеальный воздуховод, применение которого может быть оправдано при двусторонней атрезии хоан и синдроме Пьера–Робена.

В настоящее время проводится исследование, авторы которого планируют оценить эффективность и безопасность применения различных воздуховодов при проведении сердечно-легочной реанимации в родильном зале, что особенно актуально для стран с низким экономическим уровнем [12].

В случае, если после согревания, тактильной стимуляции и обеспечения проходимости верхних дыхательных путей эффективное дыхание ребенка не восстановилось, показано проведение искусственной вентиляции легких с помощью системы Айра или мешка типа «Амбу» («Penlon»).

Обеспечение адекватного внешнего дыхания

Проведение искусственной вентиляции легких в родильном зале показано в следующих ситуациях:

- отсутствие дыхания;
- нерегулярное дыхание (судорожное дыхание типа «gasping»);
- ЧСС менее 100 уд/мин.

В настоящее время используется несколько способов проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у новорожденных. В первую очередь, это ИВЛ через маску с использованием самонаполняющегося мешка типа «Амбу» или «Penlon».

При помощи данных устройств ИВЛ может проводиться как через маску, так и через эндотрахеальную трубку.

У доношенного ребенка при отсутствии дыхания первые два-три вдоха необходимо осуществлять с давлением на вдохе 30–40 см H_2O. В ряде случаев может потребоваться увеличение давления на вдохе до 45–50 см H_2O. При наличии попыток самостоятельного дыхания пиковое давление на вдохе должно составлять около 20–25 см H_2O. Соотношение вдоха к выдоху должно быть 1 : 1. Эффективность ИВЛ оценивается по экскурсии грудной клетки, окраске кожных покровов и показателям сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2).

В случае, если на фоне проводимой ИВЛ экскурсии грудной клетки отсутствуют, сохраняется цианоз кожи и показатели сатурации не соответствуют норме, необходимо проверить проходимость дыхательных путей. Если ИВЛ проводится через маску, то необходимо обеспечить положение ребенка, описанное выше, если же ИВЛ осуществляется через эндотрахеальную трубку, то, вероятно, возникшие проблемы связаны с ее неправильным положением.

Таблица 3 / Table 3

Характеристика интубационной трубки
Characteristics of the endotracheal tube

Диаметр интубационной трубки / Endotracheal tube size for babies' various weights and gestational ages		
Вес, г / Weight, g	Срок гестации, нед. / Gestational age, wks	Внутренний диаметр интубационной трубки, мм / Endotracheal tube size, mm ID
<1000	<28	2,5
1000–2000	28–34	3,0
>2000	>34	3,5
Стартовая глубина введения интубационной трубки / Initial endotracheal tube insertion depth ("tip to lip")		
Вес, г / Weight, g	Срок гестации, нед. / Gestational age, wks	Глубина введения от края губ, см / Endotracheal tube insertion depth at lips, sm
500–600	23–24	5,5
700–800	25–26	6,0
900–1000	27–29	6,5
1100–1400	30–32	7,0
1500–1800	33–34	7,5
1900–2400	35–37	8,0
2500–3100	38–40	8,5
3200–4200	41–43	9,0

Основным признаком, свидетельствующим о правильном положении эндотрахеальной трубки, является равномерное проведение дыхания над всеми легочными полями. Если же дыхание не проводится, то, вероятнее всего, трубка находится в пищеводе. В данном случае при проведении ИВЛ отмечается вздутие живота в эпигастральной области. Единственный выход из создавшейся ситуации — экстубация и повторная интубация ребенка. Если при аускультации легких отмечается неравномерность проведения дыхания (дыхание слева ослаблено!), то высока вероятность, что трубка прошла в правый главный бронх. В этом случае необходимо подтянуть трубку под контролем аускультации до отметки, указанной в табл. 3.

Правильность положения интубационной трубки можно оценить с помощью капнометрии и капнографии. Мониторинг напряжения углекислого газа в конце выдоха может существенно улучшить перфузию и исходы сердечно-легочной реанимации в родильном зале [13].

Несмотря на то что неравномерное проведение дыхания чаще всего связано с неправильным положением трубки, необходимо помнить о возможности пневмоторакса! Единственным способом дифференцирования данных состояний является выполнение рентгенограммы грудной клетки.

Если же проходимость дыхательных путей восстановлена, а признаки неадекватной вентиляции сохраняются, то это может быть связано как с недостаточными параметрами вентиляции, так и с наличием таких заболеваний, как врожденные пороки сердца синего типа и врожденные диафрагмальные грыжи! В первом случае необходимо изменить параметры ИВЛ, увеличив давление на вдохе и частоту, в случае же подозрения на врожденные пороки сердца или диафрагмальную грыжу показано срочное выполнение рентгенограммы грудной клетки.

При проведении ИВЛ в родильном зале крайне важным является и выполнение маневра рекруитмента, который позволяет обеспечить необходимую функциональную емкость легкого, которая у новорожденного ребенка приблизительно равна 80 мл.

У доношенных маневр рекруитмента осуществляется путем поддержания пикового давления на вдохе, равного 30 см H_2O в течение 5 с. У недоношенных новорожденных маневр осуществляется путем поддержания пикового давления на вдохе, равного 20 см H_2O в течение 5–10 с. Маневр выполняется однократно при отсутствии самостоятельного дыхания до начала ИВЛ.

Обеспечение адекватной циркуляции

В большинстве случаев все расстройства циркуляции у новорожденных вторичны и связаны с респираторными нарушениями, поэтому первым этапом терапии недостаточности кровообращения должно быть обеспечение адекватной вентиляции и оксигенации тканей. Если на фоне проведения ИВЛ сохраняется брадикардия в течение 30 с (ЧСС <60 уд/мин), показано проведение закрытого массажа сердца, который проводится путем компрессии грудной клетки с частотой 120–140 уд/мин. Компрессии осуществляются в области средней трети грудины на одну треть глубины грудной клетки. Для детей первого часа жизни рекомендуется соотношение компрессий и вентиляций 3 : 1. Закрытый массаж сердца и ИВЛ проводятся до тех пор, пока не восстановится адекватные дыхание и ЧСС (>100 уд/мин) или не будет принято решение о прекращении реанимационных мероприятий.

В случае, если на фоне проводимых ИВЛ и закрытого массажа сердца сохраняются признаки недостаточности кровообращения, необходимо прибегнуть к назначению лекарственных средств.

Наиболее частой причиной недостаточности кровообращения у новорожденных является гиповолемия, возникшая вследствие фетоплацентарной трансфузии, синдрома «текучих» капилляров или других патологических состояний.

Диагностика гиповолемии у новорожденных крайне затруднительна, а рутинное введение дополнительных объемов жидкости с целью восполнения объема циркулирующей крови может привести к развитию внутрижелудочковых кровоизлияний, особенно у недоношенных новорожденных. В то же время, в случае рождения ребенка с бледными кожными покровами и тахикардией вероятность наличия дефицита жидкости у него очень высока. Одним из дифференциальных признаков, свидетельствующих о наличии гиповолемии, является величина гематокрита, которая, при отсутствии клинических признаков полицитемии, должна быть не более 55–60 %, поэтому проведение лабораторного обследования ребенка в этом случае обязательно.

Абсолютным показанием к восполнению дефицита объема циркулирующей крови в родильном зале является наличие острой кровопотери или симптомов неадекватной тканевой перфузии (бледность кожи, время наполнения капилляров более 3 с, слабое наполнение пульса на периферических и магистральных артериях).

Лекарственные препараты, используемые при проведении реанимационных мероприятий у новорожденных

В настоящее время вопрос о необходимости назначения лекарственных средств при проведении

сердечно-легочной реанимации у новорожденных существенно переоценен, поскольку было доказано, что их эффективность крайне мала или даже отсутствует.

При отсутствии необходимости в введении медикаментов оправдано отсроченное пережатие пуповины, что может существенно улучшить результаты выхаживания недоношенных новорожденных и снизить смертность [7].

Единственным препаратом, эффективность которого не вызывает сомнений при проведении реанимации у новорожденных, является Адреналин. В то же время, применение его оправдано только в крайне редких случаях, когда не удается стабилизировать состояние ребенка и показатели гемодинамики (ЧСС) на фоне адекватной вентиляции легких.

Механизм действия адреналина представлен на рис. 3.

Пути введения, дозы адреналина и наличие доказательств эффективности и безопасности разных методик назначения препарата представлены в табл. 4 [8].

Показанием к назначению натрия гидрокарбоната является декомпенсированный метаболический ацидоз (pH < 7,0; BE > –12 ммоль/л) и отсутствие эффекта от непрямого массажа сердца, введения Адреналина и восполнения объема циркулирующей крови на фоне адекватной ИВЛ. *Используется только 0,5 М* (1 мл = 0,5 мэкв) *раствор гидрокарбоната натрия*.

При гиповолемии показано восполнение дефицита объема циркулирующей крови 0,9 % раствором хлорида натрия. Если у ребенка имеются признаки геморрагического шока, то необходимо введение препаратов донорской эритроцитарной массы из расчета 15 мл/кг.

Дозы препаратов, используемые во время первичной реанимации новорожденных, представлены в табл. 5.

Изменения, внесенные в протокол сердечно-легочной реанимации в 2015 г., представлены ниже и затрагивают основополагающие моменты стабилизации состояния только что родившегося ребенка.

Отсроченное пережатие пуповины

Отсроченное пережатие пуповины спустя более чем 30 с после рождения оправдано у доношенных и недоношенных новорожденных, которые не требуют проведения сердечно-легочной реанимации в родильном зале. Рутинное отсроченное пережатие пуповины у детей, требующих проведение реанимационных мероприятий, и новорожденных со сроком гестации менее 29 нед. в настоящее время не рекомендуется. Поиск доказательств, подтверждающих эффективность этого маневра, продолжается и сейчас. В частности, разработан дизайн крупного мультицентрового исследования по оценке эффективности отстроченного пережатия пуповины у недоношенных новорожденных с интактной пуповиной на основе специально разработанной таблицы [9].

Поддержание нормальной температуры в родильном зале

Температура тела только что родившегося новорожденного должна поддерживаться в диапазоне 36,5–37,5 °С. Для этого можно использовать

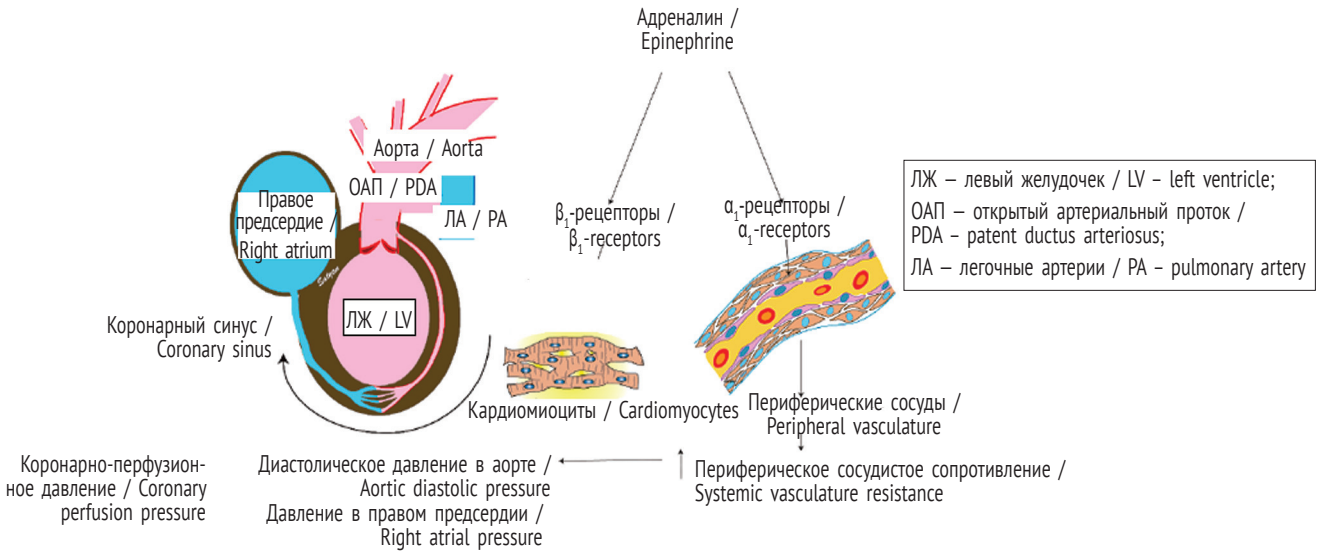


Рис. 3. Механизм действия адреналина у новорожденных [8]
Fig. 3. Mechanism of adrenaline action in newborns [8]

Таблица 4 / Table 4

Пути введения Адреналина и доказательства их эффективности
Epinephrine use during newborn resuscitation: route, dose, and summary of evidence

Путь введения / Route	Доза, мг/кг / Dose, mg/kg	Доказательства эффективности / Summary of evidence
Внутривенно / Intravenous	0,01–0,03	1. Предпочтительный и наиболее эффективный метод введения / Preferred route and appear to be more efficacious than other routes 2. Доза экстраполирована из взрослой практики / Dose extrapolated from adult experience 3. Применение высоких доз адреналина не оправдано, поскольку это может привести к развитию побочных эффектов препарата и увеличению летальности в постреанимационном периоде / High-dose epinephrine offers no advantage and is associated with increased postresuscitation adverse effects and increased mortality
Эндотрахеально / Endotracheal	0,05–0,1	1. Менее эффективен, чем внутривенный путь введения / Less effective than IV route 2. Концентрация адреналина в плазме крови меньше и пик действия короче по сравнению с внутривенным введением / Achieved plasma concentration is less and it peaks slower with ET epinephrine compared to IV epinephrine 3. Может использоваться при отсутствии венозного доступа / Can be used until IV access is available
Внутрикостно / Intraosseus	0,01–0,03	1. Ограниченные сведения по сравнению с внутривенным путем введения / Limited evidence compared to IV route 2. Менее удобен по сравнению с катетеризацией пупочной вены / Providers frequently involved in newborn resuscitation feel more comfortable with rapid UVC insertion compared to IO route
Внутримышечно / Intramascular	Не рекомендуется / Not recommended	1. Крайне ограниченные сведения / Very limited evidence 2. Значительное повреждение тканей в области инъекции / Significant tissue damage at local site

Таблица 5 / Table 5

Доза и способ введения лекарственных средств, используемых при первичной реанимации новорожденных
Dose and route drugs for resuscitation of the newborns in the delivery rooms

Препарат / Drug	Лекарственная форма / Officinal Form	Доза / Dose	Путь введения / Route
Адреналин / Adrenaline	• 0,1 % раствор 0,1 % раствор должен быть разведен в 10 раз (0,01 % раствор) / • 0,1 % solution 0,1 % solution must be diluted 10 times (0,01 % solution)	0,01–0,03 мг/кг — в/в / 0,01–0,03 mg/kg — IV 0,1 мг/кг — эндотрахеально / 0,1 mg/kg — ET	Внутривенно / Intravenous Эндотрахеально / Endotracheal
Натрия гидрокарбонат / Sodium bicarbonate	• 4,2 % раствор (0,5 ммоль/мл) / 4,2 % solution (0,5 mmol/ml)	1–2 ммоль/кг / 1–2 mmol/kg	Скорость введения 2 мл/кг в минуту / Rate infusion 2 ml/kg/min Не быстрее чем за 2 мин / Not quicker than in 2 minutes
Натрия хлорид / Sodium chloride	• 0,9 % раствор / • 0,9 % solution	10–15 мл/кг / 10–15 ml/kg	Внутривенно медленно, за 10–30 мин / Intravenous, over to 5–10 min (С осторожностью у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 30 нед.) / (Use caution with preterm newborns less than 30 weeks gestation)

полиэтиленовую пленку, шапочки, термоматрасы и устройства для согревания и увлажнения кислородно-воздушной смеси. Использование различных устройств может быть целесообразно для предотвращения гипотермии у новорожденных со сроком гестации менее 32 нед. Применение термоматрасов, подогревание дыхательной смеси для проведения реанимационных мероприятий, повышение температуры воздуха в родильном зале и использование шапочек позволяет более эффективно предотвращать гипотермию по сравнению с изолированным обертыванием полиэтиленовой пленкой или использованием только лишь источников лучистого тепла. Гипертермии (повышение температуры тела выше 38,0 °С) следует избегать для предотвращения возможных негативных последствий.

Согревание новорожденных, находящихся в гипотермии

Медленное согревание (менее 0,5 °С/ч) более безопасно по сравнению с быстрым (более 0,5 °С/ч), так как позволяет избежать таких осложнений, как апноэ и аритмии. Для обеспечения нормотермии целесообразно использовать и другие способы поддержания температуры тела ребенка, такие как контакт «кожа к коже» и метод «кенгуру».

Обеспечение проходимости дыхательных путей при наличии мекония

При наличии околоплодных вод, окрашенных меконием, и рождении ребенка с неудовлетворительным мышечным тонусом и неадекватным дыханием первым шагом стабилизации состояния является размещение новорожденного под источником лучистого тепла.

Искусственная вентиляция легких должна быть начата, если ребенок не дышит или ЧСС менее 100 уд/мин. Рутинная интубация трахеи для санации трахеобронхиального дерева в данной ситуации не рекомендуется.

Оценка сердечного ритма

Во время сердечно-легочной реанимации как доношенных, так и недоношенных новорожденных целесообразно максимально раннее использование мониторинга электрокардиографии в трех отведениях для оценки ритма сердца и частоты сердечных сокращений.

Назначение кислорода недоношенным новорожденным

У недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 35 нед. при стабилизации состояния следует использовать минимальное содержание кислорода (21–30 %), при этом фракция кислорода в дыхательной смеси должна подбираться таким образом, чтобы достигнуть значений преддуктальной SpO_2, соответствующих нормальным показателям здоровых доношенных детей при естественном родоразрешении. При первичной стабилизации состояния новорожденных в родильном зале использование кислородно-воздушной смеси с высоким содержанием кислорода (65 % и выше) не рекомендуется.

Искусственная вентиляция легких

Рутинное использование продленного вдоха в родильном зале длительностью более 5 с в настоящее время не рекомендуется. При проведении ИВЛ у недоношенных новорожденных целесообразно использовать положительное давление в конце выдоха, равное 5 см H_2O. Ларингеальные маски могут помочь обеспечить эффективную вентиляцию у доношенных и недоношенных новорожденных со сроком гестации 34 нед. и более. Применение ларингеальных масок у недоношенных детей со сроком гестации менее 34 нед. или весом меньше 2000 г нецелесообразно. Ларингеальную маску можно рассматривать как альтернативу интубации трахеи, если вентиляция через маску неэффективна.

Применение ларингеальной маски во время сердечно-легочной реанимации рекомендуется у доношенных и недоношенных новорожденных со сроком гестации 36 нед. и более, когда интубация трахеи безуспешна или невозможна.

Спонтанное дыхание на фоне применения CPAP (continuous positive airway pressure; постоянное положительное давление в дыхательных путях) у недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом в первые часы жизни более оправданно, чем рутинная интубация трахеи для проведения инвазивной ИВЛ.

Компрессии грудной клетки

Компрессии осуществляются в нижней трети грудины на глубину приблизительно $^1/_3$ от переднезаднего размера грудной клетки. Предпочтительнее использовать методику закрытого массажа сердца путем обхвата грудной клетки ребенка, поскольку она способствует более значительному приросту системного и коронарного перфузионного давления и не сопровождается значительной усталостью спасателя. Рекомендуется обеспечивать координацию закрытого массажа сердца и искусственной вентиляции легких. Грудная клетка ребенка должна полностью расправляться во время прекращения компрессии, но руки спасателя должны все время находиться на ней.

При остановке сердца, обусловленной дыхательными расстройствами, оптимальное соотношение компрессий и искусственной вентиляции легких составляет 3 : 1. При наличии кардиальных причин остановки сердца оправдано применять более высокое соотношение, например 15 : 2.

При проведении закрытого массажа сердца необходимо увеличить концентрацию кислорода до 100 %. С целью снижения риска гипероксии дополнительная дотация кислорода должна быть прекращена, как только частота сердечных сокращений восстановится.

Индуцированная терапевтическая гипотермия

Применение терапевтической гипотермии оправданно в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения: отсутствия необходимого оборудования и высококвалифицированного медицинского персонала.

Отказ и прекращение сердечно-легочной реанимации

Если прогноз для выживания неблагоприятный и гестационный возраст новорожденного менее 25 нед., при принятии решения о прекращении реанимации необходимо учитывать такие факторы, как корректность определения срока гестации, наличие или отсутствие хориоамнионита и возможности лечебного учреждения, где находится ребенок.

Прекращение реанимационных мероприятий оправданно, если на 10-й минуте жизни сердечный ритм сердца не восстанавливается и оценка по шкале Апгар равна нулю, однако, решение о продолжении или прекращении сердечно-легочной реанимации должно приниматься с учетом индивидуальных особенностей пациента и его родителей.

Основные принципы мониторинга оксигенации в родильном зале

1. Обязательно проведение пульсоксиметрии с первой минуты жизни.
2. Предупреждение гипероксии (SpO_2 **не более 95 %** на всех этапах проведения мероприятий сердечно-легочной реанимации).
3. Предупреждение гипоксии (SpO_2 **не менее 80 %** к пятой минуте жизни и **не менее 85 %** к 10-й минуте жизни).
4. SpO_2 в родильном зале у детей с низкой и ЭНМТ, начиная с 10-й минуты жизни, должно быть в пределах **86–92 %.**

В заключение хотелось мы отметить, что широкое внедрение представленных рекомендаций в рутинную клиническую практику с использованием симуляционного обучения специалистов, оказывающих реанимационную помощь в родильном зале, позволит значительно улучшить результаты сердечно-легочной реанимации и выхаживания недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация в педиатрической практике: основы и изменения 2015 года // Педиатр. - 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 5–15. [Alexandrovich YS, Pshenisnov KV. Modern principles of cardiopulmonary resuscitation in pediatric practice. *Pediatrician (St. Peterburg)*. 2016;7(1):5-15. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED715-15.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация у детей. – СПб.: Издательство СПбГПМУ, 2018. - 208 с. [Aleksandrovich YS, Pshenisnov KV. Serdechno-legochnaya reanimatsiya u detey. Saint Petersburg: Izdatel'stvo SPbGPMU; 2018. 208 p. (In Russ.)]
3. Arnon S, Dolfin T, Reichman B, et al. Delivery room resuscitation and adverse outcomes among very low birth weight preterm infants. *J Perinatol*. 2017;37(9):1010-16. https://doi.org/10.1038/jp.2017.99.
4. Ballot DE, Agaba F, Cooper PA, et al. A review of delivery room resuscitation in very low birth weight infants in a middle income country. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:9. https://doi.org/10.1186/s40748-017-0048-y.
5. Borrhomée S, Merbouche S, Kern-Duciau N, Boize P. Umbilical vein catheterization through Wharton's jelly: a possibility for a fast and safe way to deliver treatments in the delivery room? *Arch Pediatr*. 2019;26(6):381-384. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.05.004.
6. Cho SJ, Shin J, Namgung R. Initial resuscitation at delivery and short term neonatal outcomes in very-low-birth-weight infants. *J Korean Med Sci*. 2015;30(Suppl 1):S45-S51. https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.S1.S45.
7. Finer NN, Horbar JD, Carpenter JH. Cardiopulmonary resuscitation in the very low birth weight infant: the Vermont Oxford Network experience. *Pediatrics*. 1999;104(3 Pt 1):428-434. https://doi.org/10.1542/peds.104.3.428.
8. Kapadia VS, Wyckoff MH. Epinephrine use during newborn resuscitation. *Front Pediatr*. 2017;5:97. https://doi.org/10.3389/fped.2017.00097.
9. Knol R, Brouwer E, Klumper FJCM, van den Akker T, et al. Effectiveness of stabilization of preterm infants with intact umbilical cord using a purpose-built resuscitation table-study protocol for a randomized

controlled trial. *Front Pediatr*. 2019;7:134. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00134.
10. Lee J, Lee JH. A clinical scoring system to predict the need for extensive resuscitation at birth in very low birth weight infants. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):197. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1573-9.
11. American Heart Association, American Academy of Pediatrics, et al. Textbook of neonatal resuscitation. Ed. by GM Weiner, J Zaichkin. 7th ed. American Academy of Pediatrics; 2016. 328 p.
12. Pejovic NJ, Myrnerts Höök S, Byamugisha J, et al. Neonatal resuscitation using a supraglottic airway device for improved mortality and morbidity outcomes in a low-income country: study protocol for a randomized trial. *Trials*. 2019;20(1):444. https://doi.org/10.1186/s13063-019-3455-8.
13. Stine CN, Koch J, Brown LS, et al. Quantitative end-tidal CO_2 can predict increase in heart rate during infant cardiopulmonary resuscitation. *Heliyon*. 2019;5(6):e01871. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01871.
14. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al. Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132(Suppl 2):S543-S560. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000267.
15. Wylliea J, Bruinenbergb J, Roehr CC, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015;95:249-263. https://doi.org/ 10.1016/j.resuscitation.2015.07.029.

◆ Информация об авторах

Юрий Станиславович Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0002-0060-4168. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Константин Викторович Пшениснов — канд. мед. наук, доцент. Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0003-1113-5296. SPIN: 8423-4294. E-mail: Psh_k@mail.ru.

◆ Information about the authors

Yuri S. Aleksandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0060-4168. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Konstantin V. Pshenisnov — MD, PhD, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education State Budget Institution of Higher Professional Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1113-5296. SPIN: 8423-4294. E-mail: Psh_k@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10417-24

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ

© Л.В. Сахно, С.В. Баирова, И.В. Колтунцева, И.М. Гайдук, М.О. Ревнова, Т.В. Мишкина, Н.Р. Карелина, Е.Н. Комиссарова

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

Для цитирования: Сахно Л.В., Баирова С.В., Колтунцева И.В., и др. Современные тенденции физического развития детей грудного возраста, проживающих в Северо-Западном регионе // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 17–24. https://doi.org/10.17816/PED10417-24

Поступила: 04.06.2019 Одобрена: 10.07.2019 Принята к печати: 21.08.2019

Физическое развитие детей, которое объективно отражает состояние их здоровья, педиатры оценивают регулярно на профилактических осмотрах, частота которых снижается с увеличением возраста ребенка. На сегодняшний день предметом дискуссии остается вопрос, какие именно стандарты физического развития предпочтительнее: составленные с учетом особенностей конкретного региона или унифицированные, разработанные экспертами Всемирной организации здравоохранения. В статье представлены результаты изучения физического развития детей Санкт-Петербурга в возрасте от 0 до 12 мес. За 2016–2017 гг. обследовано 2419 детей. Вычислены средние значения со средними квадратичными отклонениями, центильные показатели длины и массы тела, все показатели соотнесены с полом и возрастом. Полученные данные были сопоставлены со стандартами Всемирной организации здравоохранения. Более высокие показатели физического развития младенцев Санкт-Петербурга по сравнению с эталоном Всемирной организации здравоохранения могут быть обусловлены региональными особенностями, а также связаны с поперечным методом, примененным в нашем исследовании. Вместе с тем разница показателей длины и массы тела детей между данными Всемирной организации здравоохранения и данными, полученными в нашем исследовании, не превышает допустимых колебаний. Поскольку показатели Всемирной организации здравоохранения являются «эталонными», необходимо использовать их при оценке физического развития детей вне зависимости от региона проживания, что сделает результаты сопоставимыми.

Ключевые слова: дети; физическое развитие; масса и длина тела; стандарты физического развития Всемирной организации здравоохранения.

CURRENT TRENDS IN THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF INFANTS LIVING IN THE NORTHWEST REGION

© L.V. Sahno, S.V. Bairova, I.V. Koltunceva, I.M. Gaiduk, M.O. Revnova, T.V. Mishkina, N.R. Karelina, E.N. Komissarova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Sahno LV, Bairova SV, Koltunceva IV, et al. Current trends in the physical development of infants living in the Northwest region. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(4):17-24. https://doi.org/10.17816/PED10417-24

Received: 04.06.2019 Revised: 10.07.2019 Accepted: 21.08.2019

Assessment of the physical development of children, which is an objective reflection of their state of health, is carried out regularly by pediatricians at preventive examinations, the frequency of which decreases with increasing age of the child. To date, the subject of discussion remains the question of which particular standards of physical development are preferable, drawn up taking into account the characteristics of a particular region or unified, developed by experts of the World Health Organization. The article presents the results of a study of the physical development of children of St. Petersburg aged 0 to 12 months. For the period 2016–2017 years. 2419 children were examined. Average values were calculated with standard deviations, centile indicators of length and body weight, all indicators are correlated with gender and age. The data obtained are compared with the standards of the World Health Organization. Higher rates of physical development of babies in St. Petersburg compared with the standard of the World Health Organization may be

due to regional characteristics, as well as the transverse method of our study. Given that the World Health Organization's indicators are "reference", it is necessary to use them in assessing the physical development of children, regardless of region of residence, which will make the results comparable.

Keywords: children; physical development; body mass and length; physical development standards of the World Health Organization.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большое количество научных исследований посвящено оценке данных физического развития детей в разные возрастные периоды как индикатору состояния здоровья детского населения. Активно проводится поиск закономерностей весо-ростовых прибавок в связи с акселерацией, наблюдающейся на протяжении истории человечества (средний рост людей в различные исторические эпохи заметно увеличивался). В процессе исследований целесообразно учитывать региональные различия, обусловленные климатическими условиями и рационом питания.

В связи с тем что педиатры России для оценки физического развития в течение уже более 30 лет широко используют центильные таблицы И.М. Воронцова (1986), а в мировой практике более распространены таблицы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2006 г., мы решили провести собственное исследование весо-ростовых показателей детей в возрасте от 0 до 1 года и сравнить эти показатели с эталоном ВОЗ.

Благодаря многофокусным исследованиям, разработке программы вскармливания детей первого года жизни, принятой на сегодняшний день во всех развитых странах мира, эксперты ВОЗ утверждают, что эталон развития детей в возрасте до 1 года в меньшей степени зависит от региона проживания и рекомендован как образец весо-ростовых показателей здоровых детей по всему миру. В связи с вышеизложенным мы считаем актуальным исследование детей в возрасте от 0 до 1 года и сравнение этих данных с графиками развития ВОЗ.

ВВЕДЕНИЕ

Физическое развитие — важный показатель здоровья ребенка [1]. В повседневной практике врачи чаще используют два способа оценки физического развития — параметрический, или сигмальный, и непараметрический — центильный. Педиатры первичного звена, в том числе педиатры Санкт-Петербурга, в ежедневной практике чаще применяют центильные таблицы, разработанные в 1990-х гг. И.М. Воронцовым и А.В. Мазуриным [2]. Для построения этих таблиц использовали данные массового обследования детей Северо-Западного региона РФ.

При этом врачи большинства стран мира на сегодняшний день ориентируются на разработанные ВОЗ унифицированные перцентильные таблицы, перцентильные диаграммы с оценкой показателей физического развития по шкале Z-score с расчетом числа стандартных отклонений (сигм). Перцентильные графики описывают «как дети должны расти», то есть это не просто описательный, а директивный подход. Новые стандарты ВОЗ были разработаны по данным детей, воспитывающихся в таком окружении, которое сводит к минимуму факторы, препятствующие нормальному физическому развитию. Эти графики показывают, что все дети во всех регионах при правильном кормлении, надлежащем уходе за их здоровьем и в условиях здоровой окружающей среды в состоянии достичь одинакового уровня роста и массы тела и общего развития. По мнению разработчиков данных стандартов, объединенная выборка из шести стран, участвовавших в исследовании, позволяет разработать международную норму [4–6].

Каждый из этих методов проверен временем и имеет свои преимущества. Остается открытым только один вопрос: какие именно стандарты предпочтительнее — региональные, созданные с учетом климатических, социально-экономических, этнических и иных особенностей конкретного региона, или общие, унифицированные, для всех. Мнения специалистов в этом вопросе разнятся. Одни утверждают, что региональные стандарты предпочтительнее, другие рекомендуют использовать единые оптимальные параметры. Существует мнение, что для оценки физического развития детей первых 3–5 лет жизни можно повсеместно применять унифицированные стандарты [1, 3, 7–11].

Цель исследования — провести сравнительный анализ показателей длины и массы тела детей в возрасте от 0 до 12 мес. (2016–2017 года рождения) города Санкт-Петербурга со стандартами ВОЗ (2006).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе городских поликлиник Санкт-Петербурга в 2016–2017 гг. и представляла открытое исследование, в которое были отобраны дети в возрасте до 1 года. Дети были включены в исследование после подписания родителями информированного согласия.

Основную группу составили 2419 детей (мальчики — 1243, девочки — 1176) 2016–2017 годов рождения, проживающие в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Все дети доношенные, родились на гестационном сроке 37–42 нед. На профилактических приемах детей осматривал педиатр, и на момент исследования они не имели симптомов острых и хронических заболеваний.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel. Рассчитаны средние значения веса и длины для каждого возраста от 0 до 12 мес. с интервалом 1 мес. и перцентили, составлены центильные таблицы, произведено сравнение с графиками развития по ВОЗ (2006). Были также рассчитаны средние величины (*M*) показателей физического развития детей в каждой возрастной группе и среднее квадратичное отклонение (σ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные антропометрических показателей (длина и масса) у обследованных детей (табл. 1).

При проведении сравнительного анализа средних величин и стандартных отклонений, полученных при нашем исследовании, с данными ВОЗ были выявлены следующие закономерности. Отличия средних значений длины тела детей исследуемой группы от показателей ВОЗ у мальчиков составили от +2,52 см (новорожденные) до –2,5 см (5 мес.), у девочек — от +2,16 см (новорожденные) до –1,83 см. Таким образом, длина тела детей грудного возраста в нашем исследовании была несколько ниже по сравнению с данными ВОЗ, но эти показатели не превышали одного стандартного отклонения (табл. 2).

Стандартные отклонения показателей длины тела, по данным ВОЗ, составили 1,89–2,38 см у мальчиков и 1,86–2,57 у девочек; по нашим данным, — 2,19–3,09 см — у мальчиков, 2,14–3,02 см — у девочек.

Отклонение средних значений массы тела от средних значений эталонов ВОЗ, по нашим данным, составляет от +61 до +848 г у мальчиков и от –173 до +1471 г у девочек. Все девочки в нашей выборке, за исключением возраста 1 мес., имели большую массу тела по сравнению с данными ВОЗ. Стандартные отклонения показателей массы тела у мальчиков и девочек по данным ВОЗ (от 450 до 1200 г у девочек и 500–1200 г у мальчиков) и по нашим данным (от 419–1235 г мальчики и 492–950 г у девочек) были сопоставимы.

Таблица 1 / Table 1

Показатели роста и массы тела детей грудного возраста 2016–2017 годов рождения (*M* ± 2σ)
Growth and weigth indicators of infants 2016–2017 (*M* ± 2σ)

Возраст, мес. Age, month	Мальчики, длина тела, см / Boys, length, cm		Девочки, длина тела, см / Girls, length, cm		Мальчики, масса, г / Boys, weigth, g		Девочки, масса, г / Girls, weigth, g	
	Среднее значение *M* / Average value	Среднеквадратичное отклонение σ / Standard deviation	Среднее значение *M* / Average value	Среднее квадратичное отклонение σ / Standard deviation	Среднее значение *M* / Average value	Среднеквадратичное отклонение σ / Standard deviation	Среднее значение *M* / Average value	Среднеквадратичное отклонение σ / Standard deviation
0	52,4	2,19	51,3	2,14	3586	419	3427	492
1	54,6	2,97	53,6	2,83	4239	756	4014	742
2	56,4	3,09	55,8	3,02	5300	868	5149	759
3	61,0	2,64	59,7	2,9	6084	769	6028	789
4	61,7	2,52	61,5	2,38	6913	877	6444	722
5	63,4	2,88	63,0	2,8	7450	924	7289	832
6	65,2	2,42	63,9	2,87	7854	1093	7407	881
7	67,1	2,53	67,0	2,94	8475	799	8411	817
8	69,1	2,6	68,1	2,57	8971	1134	8778	771
9	71,1	2,48	69,6	2,94	9179	849	9317	800
10	71,5	2,97	70,4	2,58	9816	1235	9911	804
11	74,2	2,41	73,8	2,51	10060	994	10085	826
12	75,9	2,43	74,3	2,77	10200	988	10100	950

Таблица 2 / Table 2

Средние значения длины тела и массы тела мальчиков и девочек 2016–2017 годов рождения в возрасте 0–12 мес. в сравнении со средними значениями Всемирной организации здравоохранения

Average values of body length and body weight of boys and girls 2016–2017 at the age of 0–12 months compared to WHO averages

Возраст, мес. / Age, month	Мальчики, длина тела, среднее значение *M*, см (разница средних значений М1-М по ВОЗ) / Boys (length, cm), average value (average difference M1-M, WHO)	Мальчики, длина тела (см), средне квадратичное отклонение σ, ВОЗ / Boys (length, cm), standard deviation, WHO	Девочки, длина тела, среднее значение *M*, см (разница средних значений М1-М по ВОЗ) / Girls (length, cm), average value (average difference M1-M, WHO)	Девочки, длина тела (см), среднее квадратичное отклонение σ, ВОЗ / Girls (length, cm), standard deviation, WHO	Мальчики, масса, среднее значение *M*, г (разница средних значений М1-М по ВОЗ) / Boys (weight, g), average value (average difference M1-M, WHO)	Мальчики, масса (г), средне квадратичное отклонение σ, ВОЗ / Boys (weight, g), standard deviation, WHO	Девочки, масса, среднее значение *M*, г (разница средних значений М1-М по ВОЗ) / Girls (weight, g), average value (average difference M1-M, WHO)	Девочки, масса (г), средне квадратичное отклонение σ, ВОЗ / Girls (weight, g), standard deviation, WHO
0	49,88 (+2,52)	1,89	49,14 (+2,16)	1,86	3346 (+240)	500	3232 (+195)	450
1	54,72 (–0,12)	1,94	53,68 (–0,08)	1,95	4471 (+230)	600	4187 (–173)	600
2	58,42 (–2,02)	2,0	57,07 (–1,27)	2,04	5568 (+267)	700	5128 (+21)	650
3	61,42 (–0,43)	2,04	59,8 (–0,1)	2,1	6376 (+292)	750	5846 (+183)	750
4	63,89 (–2,19)	2,08	62,1 (–0,6)	2,16	7002 (+89)	800	6424 (+20)	850
5	65,9 (–2,5)	2,11	64,03 (–1,03)	2,22	7511 (+61)	850	6899 (+300)	850
6	67,62 (–2,4)	2,14	65,73 (–1,83)	2,27	7934 (+80)	850	7297 (+110)	850
7	69,16 (–2,1)	2,17	67,28 (–0,28)	2,32	8297 (+178)	900	7642 (+769)	950
8	70,6 (–1,5)	2,2	68,74 (–0,64)	2,37	8615 (+356)	950	7949 (+830)	1000
9	71,96 (–0,9)	2,24	70,14 (–0,54)	2,42	8901 (+278)	950	8225 (+918)	1050
10	73,28 (–1,8)	2,28	71,48 (–0,98)	2,47	9165 (+651)	1000	8480 (+837)	1050
11	74,54 (–0,34)	2,33	72,77 (+1,03)	2,52	9412 (+848)	1100	8719 (+1471)	1150
12	75,75 (–0,25)	2,38	74,02 (+0,28)	2,58	9648 (+552)	1200	8948 (+1152)	1200

В целом выявлено, что отличие средних значений антропометрических показателей новорожденных и детей грудного возраста в нашем исследовании от данных ВОЗ не превышали одного стандартного отклонения.

При обследовании мальчиков были получены результаты, представленные в табл. 3, и составлены центильные таблицы по длине тела.

Сравнение данных нашего исследования 2016–2017 гг. в виде центильных показателей и графиков с данными ВОЗ показало, что длина тела мальчиков при рождении во всех зонах (3, 50 и 97-й перцентиль) выше показателей ВОЗ (рис. 1). Так, показатели 50-го перцентиля при рождении, по нашим данным, составили — 52 см, по ВОЗ — 50 см; 3-го перцентиля — 49 и 46,3 см, а в зоне 97-го перцентиля — 56 и 53,4 см соответственно. В последующие месяцы эти показатели становятся практически идентичны на протяжении всего года, за исключением зоны очень высоких величин (97-й перцентиль), показатели которых несколько выше на протяжении всего года, но выравниваются с показателями ВОЗ к 12 мес.

Данные обследования и центильные таблицы по длине тела у девочек представлены в табл. 4.

Показатели длины тела у девочек при рождении, в сравнении с показателями ВОЗ, также значительно выше, и в зоне 50-го перцентиля составили 52 см (по ВОЗ — 49,1 см), в зоне 3-го перцентиля — 48 см (ВОЗ — 45,6 см), а в зоне 97-го перцентиля — 56 см (ВОЗ — 52,7 см) (рис. 2). В дальнейшем показатели длины в зоне 3-го и 50-го перцентиля оказались сопоставимы. В нашем исследовании у девочек в течение всего первого года жизни преобладали показатели в зоне очень высоких величин (97-й перцентиль) со значительным преобладанием в возрасте 1 года — 81 см (ВОЗ — 78,9 см).

Таблица 3 / Table 3

Центильные величины длины тела мальчиков 2016–2017 годов рождения (0–12 мес.), см
Centile values of the body length of boys born in 2016–2017 (0–12 months), cm

Центиль / Centile	Возраст, месяцы / Age, months												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1-й	47,2	47,7	52	56	60	61	63	64	65	68,4	69,3	71	71
3-й	49	49	53	56	60	61	63,7	65	66,2	68,9	70	71,4	71,3
10-й	50	51	54,1	58	61	63	64,1	65,9	68	69	71	73	73
25-й	51	53	56	60	62	64,1	66	67	69,5	70,6	71,5	73,8	74
50-й	52	55	58	61,1	63,5	66	67	69	71,2	72	74	76	76
75-й	54	56,2	60	63	66	68	69	70	73	74	76	77	77
90-й	55	58	62	65	67	70,5	70,3	73	73	75	79	78,5	79
97-й	56	60	64	66	68,4	72	72,4	73	74	76,4	79,8	80,5	80,8
99-й	57	62,5	66,5	67	69,3	73,3	73,1	73,7	74,3	79,9	80	80,8	81

Таблица 4 / Table 4

Центильные величины длины тела девочек 2016–2017 годов рождения (0–12 мес.), см
Centile values of the body length of girls born in 2016–2017 (0–12 months), cm

Центиль / Centile	Возраст, месяцы / Age, months												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1-й	47	48	50,1	53	55,9	58,7	60,5	62,7	64	64,6	65,3	69	69,6
3-й	48	48,5	51	55,1	57,9	59	61,2	64	64,2	66	66,2	70	70,6
10-й	49	50	53	56,8	59	61	62,6	65	66	68	69,6	70,9	72
25-й	50	52	55	58	61	63	64	66	68	69	71	72	73,7
50-й	52	54	57	60	62	65	66	68	70	70	72	74	75
75-й	53	56	58	62	64	66	68	70	71	72,7	74	75,5	76
90-й	54	57	60	64	65	68,4	69	72	72,6	74,3	75,4	76,1	78
97-й	56	59	62,7	66,2	67,1	70	71,3	74	74,4	76,4	76	80	81
99-й	56,5	60,4	65,8	66,9	67,5	71	72,9	75,3	74,5	78,4	78,6	80,1	84,1

При обследовании массы тела мальчиков были получены следующие результаты и составлены центильные таблицы (табл. 5).

Масса тела мальчиков при рождении по всем зонам сопоставима с показателями ВОЗ, и такая тенденция прослеживается на протяжении всего первого года с некоторым преобладанием наших показателей во всех зонах в возрасте 9–12 мес. (рис. 3).

Центильные величины массы тела девочек, полученные в ходе нашего исследования, представлены в табл. 6.

Показатели массы тела у девочек при рождении при сравнении наших данных (рис. 4) с показателями ВОЗ не имели существенных различий, за исключением небольшого преобладания в зоне 50-го перцентиля. Далее с возраста 4–6 мес. показатели массы тела девочек, по нашим данным, как в зоне 50-го перцентиля, так и в зоне 3-го перцентиля были значительно выше, достигая максимальной разницы в возрасте 1 года. Так, в зоне 50-го перцентиля масса тела девочек в возрасте 1 года составляла 10,1 кг (ВОЗ — 8,9 кг), в зоне очень низких величин (3-й перцентиль) — 8,3 кг (ВОЗ — 7,1 кг).

Таким образом, при сравнении показателей длины и массы тела девочек и мальчиков первого года жизни, полученных при нашем исследовании, с показателями ВОЗ более высокие показатели длины тела мальчиков и девочек при рождении отмечались по нашим данным. В течение всего первого года жизни показатели длины тела как у мальчиков, так и у девочек были сопоставимы в обоих исследованиях. Показатели массы тела, полученные при наших исследованиях и у мальчиков и у девочек, значимо повышались во втором полугодии, что, вероятнее всего, связано с разными методами исследования (продольный в случае ВОЗ и попереч-

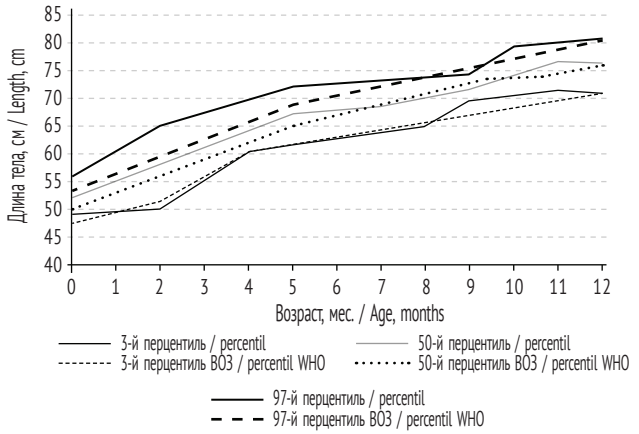


Рис. 1. Диаграмма, отражающая показатель «возраст–рост» у мальчиков 2016–2017 годов рождения от 0 до 1 года при сопоставлении с графиками Всемирной организации здравоохранения

Fig. 1. Comparative evaluation of age-height charts for boys 2016–2017 from 0 to 1 year with WHO charts

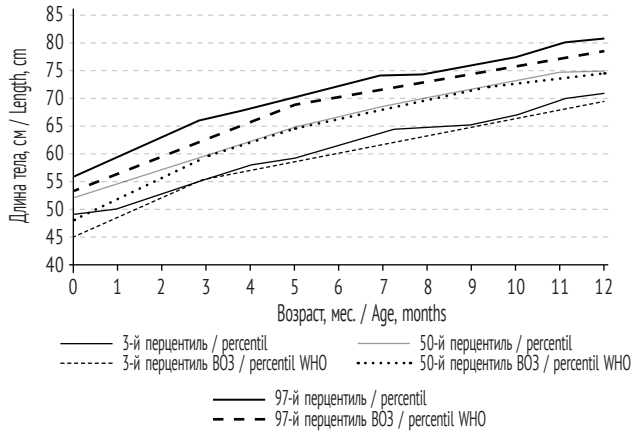


Рис. 2. Диаграмма, отражающая показатель «возраст–рост» у девочек 2016–2017 годов рождения от 0 до 1 года при сопоставлении с графиками Всемирной организации здравоохранения

Fig. 2. Comparative evaluation of age-height charts for girls 2016–2017 from 0 to 1 year with WHO charts

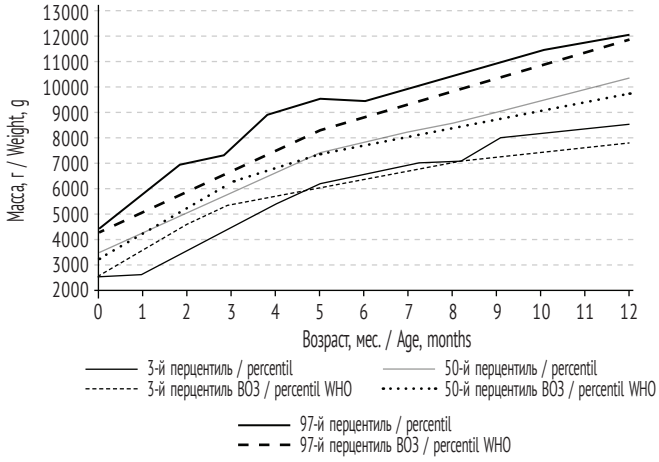


Рис. 3. Диаграмма, отражающая показатель «возраст–масса» тела у мальчиков 2016–2017 годов рождения от 0 до 1 года при сопоставлении с данными Всемирной организации здравоохранения

Fig. 3. Comparative assessment of the charts age-body weight of boys 2016–2017 from 0 up to 1 year with those WHO

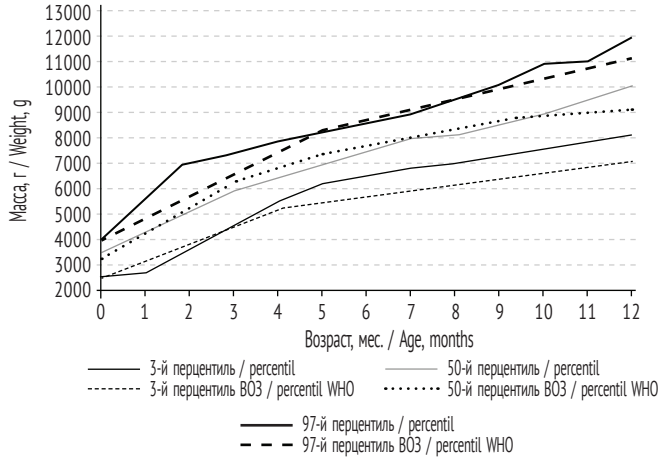


Рис. 4. Диаграмма, отражающая показатель «возраст–масса тела» у девочек 2016–2017 годов рождения от 0 до 1 года при сопоставлении с графиками Всемирной организации здравоохранения

Fig. 4. Comparative evaluation of age-body weight charts for girls born in 2016-2017 from 0 to 1 years with WHO charts

ный в нашем исследовании). Мы не делали акцент на характере вскармливания детей, однако следует отметить, что показатели удельного количества детей, находящихся на грудном вскармливании, были достоверно высокими (80 % в возрасте 1 мес., 70 % в возрасте 4 мес. и 36 % в возрасте 1 года).

ВЫВОДЫ

Выявлено, что младенцы, рожденные в 2016–2017 гг. в Санкт-Петербурге, имеют более высокие показатели физического развития в сравнении с эталоном ВОЗ (2006), что, вероятно, связано с поперечным методом нашего исследования и продольным методом ВОЗ (2006) с включением жестких критериев отбора по эталону.

Кроме того, выявленные различия наших показателей и данных ВОЗ могут свидетельствовать об особенностях физического развития детей нашего региона. Однако в целом средние показатели оказались сопоставимы, что позволяет использовать графики и таблицы ВОЗ в оценке физического состояния детей Санкт-Петербурга. Поскольку показатели ВОЗ являются «эталонными» и отражают правильные подходы к питанию и адекватность условий, в которых находится ребенок, а также с учетом отсутствия значимых различий между нашими

Таблица 5 / Table 5

Центильные величины массы тела мальчиков 2016–2017 годов рождения (0–12 мес.), год
Centile values of body weight of boys 2016–2017 (0–12 months), g

Центиль / Centile	Возраст, месяцы / Age, months												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1-й	2591	2676	3210	4376	5156	5590	5699	6780	6900	7924	8252	8523	8098
3-й	2692	2758	3727	4649	5606	6024	6661	7047	7061	8069	8336	8553	8530
10-й	3010	3411	4328	5000	6000	6420	7000	7510	7756	8218	8535	8800	8964
25-й	3266	3858	4795	5600	6300	6833	7279	8000	8378	8580	9080	9325	9500
50-й	3590	4262	5322	6200	6800	7258	7845	8328	8810	9000	9600	10000	10225
75-й	3828	4653	5794	6600	7265	7808	8513	9131	9483	9705	10450	10500	10800
90-й	4118	5200	6469	6918	8050	8705	9044	9559	9996	10053	11000	11500	11615
97-й	4600	5625	7132	7400	8744	9545	9317	9891	10654	10929	11588	11750	12140
99-й	4703	5723	7145	7867	9532	9602	9796	10175	11268	11830	12264	12400	13415

Таблица 6 / Table 6

Центильные величины массы тела девочек 2016–2017 годов рождения (0–12 мес.), год
Centile values of body weight of girls 2016–2017 (0–12 months), g

Центиль / Centile	Возраст, месяцы / Age, months												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1-й	2340	2349	3300	4220	5100	5148	5240	6621	6759	7249	7548	7618	7960
3-й	2509	2664	3533	4442	5440	5622	6029	6708	6824	7345	7817	8127	8328
10-й	2909	3150	4063	4830	5640	6020	6470	7075	7459	7448	8070	8420	8905
25-й	3200	3585	4510	5293	5900	6483	6800	7300	7800	8033	8725	8900	9369
50-й	3500	4000	4847	5772	6400	6900	7368	8000	8145	8650	9098	9400	10 010
75-й	3700	4468	5300	6258	7000	7503	7800	8762	8775	9200	9583	9800	10 540
90-й	3905	4970	5791	6700	7460	8106	8465	9000	9008	9728	9930	10 520	11 020
97-й	4142	5300	6284	7444	7800	8745	9279	9263	9921	9962	10 912	11 000	12 180
99-й	4376	5743	6614	7881	7955	8900	9796	9778	10 361	10 166	11 252	11 164	12 670

данными, мы рекомендуем использовать их для оценки физического состояния детей первого года жизни. Динамическую оценку физического развития ребенка необходимо проводить с помощью графиков, благодаря чему можно оценивать не только темпы, но и равномерность развития. Для более быстрого построения графика и удобства оценки возможно применение автоматизированных программ, которые проводят автоматическое сравнение с графиками ВОЗ и выдают результат по физическому развитию родителям и участковому педиатру после внесения актуальных измерений на каждом профилактическом осмотре в декретированные возраста. Такая программа Antro уже опубликована на сайте ВОЗ и доступна для пользователей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

У авторов нет источников финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже десятилетий. – М.: НЦЗД РАМН, 2008. [Baranov AA, Kuchma VR, Skoblina NA. Fizicheskoe razvitie detey i podrostkov na rubezhe desyatiletiy. Moscow: NTsZD RAMN; 2008. (In Russ.)]
2. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009. [Vorontsov IM, Mazurin AV. Propedevtika detskikh bolezney. Saint Petersburg: Foliant; 2009. (In Russ.)]
3. Порецкова Г.Ю. Апробация рекомендаций ВОЗ по оценке физического развития при обследовании школьников г. Самары // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – № 5–6. – С. 249–251. [Poretskova GY. WHO's pilot study for physical development assessment of the pupils in Samara. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2012. (In Russ.)]
4. De Onis M, Garza C, Victora CG, et al. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design,

and methodology. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1):15-26. https://doi.org/10.1177/15648265040251S104.
5. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr.* 2006;9(7):942-947. https://doi.org/10.1017/PHN20062005.
6. Hermanussen M, Assmann C, Godina E. WHO versus Regional Growth Standards. In: International Scientific Conference Growth Charts: Local versus International Counted versus calculated. Vilnius; 2009. p. 18.
7. Li H, Ji CY, Zong XN, et al. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009;47(7):487-492.
8. Norris SA, Griffiths P, Pettifor JM, et al. Implications of adopting the WHO 2006 Child Growth Standards: case study from urban South Africa, the Birth to Twenty cohort. *Ann Hum Biol.* 2009;36(1):21-27. https://doi.org/10.1080/03014460802620694.
9. Oblacińska A, Jodkowska M, Mikiel-Kostyra K, et al. Assessment of physical development of children and adolescents. Part I. Infants and children up to 5 years – national reference values or WHO standards. *Med Wieku Rozwoj.* 2010;14(2):95-100.
10. who.int [интернет]. Нормы для оценки роста детей [доступ от 24.09.2019]. Доступ по ссылке: http://www.who.int/childgrowth/standards/ru. [Who.int [Internet]. The WHO Child Growth Standards [cited 2019 Sep 24]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/ru. (In Russ.)]
11. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, afm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age. Methods and development. Geneva: WHO; 2007.

◆ Информация об авторах

Лариса Викторовна Сахно — канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России , Санкт-Петербург. E-mail: lvs_doc@mail.ru.

Светлана Вадимовна Баирова — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России , Санкт-Петербург. E-mail: svabar@mail.ru.

Инна Викторовна Колтунцева — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России , Санкт-Петербург. E-mail: koltunceva@yandex.ru.

Ирина Михайловна Гайдук — д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России , Санкт-Петербург. E-mail: sheveluk@inbox.ru.

Мария Олеговна Ревнова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России , Санкт-Петербург. E-mail: revnoff@mail.ru.

Татьяна Владимировна Мишкина — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России , Санкт-Петербург. E-mail: mishkinatatjana@rambler.ru.

Наталья Рафаиловна Карелина — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России , Санкт-Петербург. E-mail: karelina_nr@gpma.ru.

Елена Николаевна Комиссарова — д-р биолог. наук, профессор кафедры анатомии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России , Санкт-Петербург. E-mail: komissaren59@mail.ru.

◆ Information about the authors

Larisa V. Sahno — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lvs_doc@mail.ru.

Svetlana V. Bairova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svabar@mail.ru.

Inna V. Koltunceva — MD, PhD, Associate Professor, Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: koltunceva@yandex.ru.

Irina M. Gaiduk — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sheveluk@inbox.ru.

Mariya O. Revnova — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head, Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: revnoff@mail.ru.

Tatjana V. Mishkina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mishkinatatjana@rambler.ru.

Nataliya R. Karelina — MD, PhD, Dr Med Sci Professorm Head, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karelina_nr@gpma.ru.

Elena N. Komissarova — MD, PhD, Dr Bio Sci Professor, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: komissaren59@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10425-29

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИТАМИНА D С ЦЕЛЬЮ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

© А.В. Налетов, Т.И. Шапченко, Д.И. Масюта

ГООВ ПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Для цитирования: Налетов А.В., Шапченко Т.И., Масюта Д.И. Эффективность использования витамина D с целью формирования пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 25–29. https://doi.org/10.17816/PED10425-29

Поступила: 05.06.2019 Одобрена: 11.07.2019 Принята к печати: 22.08.2019

Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира. В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению уровня обеспеченности витамином D детей первого года жизни, страдающих аллергией к белкам коровьего молока, а также у детей, сформировавших вторичную пищевую толерантность к данному аллергену. Также в работе оценена эффективность использования дополнительной саплементации витамина D для формирования пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей на фоне применения лечебной элиминационной безмолочной диеты. Установлено, что доля детей с недостаточностью витамина D составила 57,1 ± 4,8 % среди пациентов первого года жизни, страдающих аллергией к белкам коровьего молока. Нормальные показатели уровня витамина D были установлены лишь у 36,2 ± 4,7 % данных пациентов. В свою очередь, дефицит витамина D среди пациентов с аллергией к белкам коровьего молока регистрировали у 6,7 ± 2,4 %. Установлено, что дополнительный ежедневный прием витамина D на фоне использования лечебной безмолочной диеты позволяет уменьшить сроки развития толерантности к белкам коровьего молока и добиться формирования вторичной пищевой толерантности за три года у 92,0 ± 3,8 % детей с аллергией к белкам коровьего молока. При этом использование лечебной безмолочной диеты позволяет достичь формирования вторичной пищевой толерантности у 76,0 ± 6,0 % детей ($p < 0,05$). Выявлено, что нормальные показатели уровня витамина D среди детей, сформировавших вторичную пищевую толерантность к белкам коровьего молока, были установлены у 97,6 ± 1,7 %.

Ключевые слова: дети; витамин D; аллергия к белкам коровьего молока; пищевая аллергия; пищевая толерантность.

THE EFFICIENCY OF VITAMIN D USING IN THE FORMATION OF FOOD TOLERANCE TO COW'S MILK PROTEIN IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY

© A.V. Nalyotov, T.I. Shapchenko, D.I. Masjuta

M. Gorky Donetsk national medical university, Donetsk

For citation: Nalyotov AV, Shapchenko TI, Masjuta DI. The efficiency of vitamin D using in the formation of food tolerance to cow's milk protein in children with food allergy. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(4):25-29. https://doi.org/10.17816/PED10425-29

Received: 05.06.2019 Revised: 11.07.2019 Accepted: 22.08.2019

The problem of vitamin D deficiency is one of the most actual today, because, according to the results of numerous studies, its deficiency is registered in half the world's population. The article presents the results of a study on the level of vitamin D in children of first year of life, suffering from cow's milk proteins allergy, as well as in children who have formed a secondary food tolerance to this allergen. In the article was evaluated the effectiveness of the additional use of vitamin D against the background of the therapeutic dairy-free diet use. It was found that the 57.1 ± 4.8% children of first year of life with cow's milk proteins allergy have vitamin D insufficiency. Normal vitamin D level was found in only 36.2 ± 4.7% of patients. In turn, vitamin D deficiency was found in 6.7 ± 2.4% children, suffering from cow's milk proteins allergy. It was found that the additional daily intake of vitamin D on the background of the use of therapeutic dairy-free diet may reduce the time of development of food tolerance to cow's milk proteins and achieve the formation of secondary food tolerance for the three years in 92.0 ± 3.8% of children with cow's milk proteins allergy. It was found, that the use of only therapeutic dairy-free diet allows to achieve the formation of secondary food tolerance only in 76.0 ± 6.0% children ($p < 0.05$). The normal level of vitamin D were established in 97.6 ± 1.7 % children, formed a secondary food tolerance to cow's milk proteins.

Keywords: children; vitamin D; cow's milk proteins allergy; food allergy; food tolerance.

Проблема пищевой (ПА) аллергии является наиболее актуальной в первые годы жизни ребенка, являясь в большинстве случаев дебютом формирования аллергической патологии [7]. Именно ПА может стать предиктором развития так называемого «атопического марша» с формированием у ребенка тяжелых форм аллергических заболеваний в старшем возрасте, таких как бронхиальная астма, атопический дерматит и аллергический ринит. В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост распространенности состояний, связанных с нарушением формирования толерантности к пищевым белкам у детей раннего возраста, что делает данную форму патологии все более актуальной проблемой педиатрии [3].

Коррекция недостаточной обеспеченности детей и подростков витамином D — одна из актуальных задач современной медицины [1, 5]. Согласно результатам многочисленных исследований, недостаточность данного микронутриента зарегистрирована у половины населения мира [2]. Восполнение потребности в витамине D является одним из плохо используемых резервов профилактики и лечения так называемых болезней цивилизации, а также ряда инфекционных заболеваний. В связи с этим растет интерес к пониманию механизмов обмена витамина D, его влиянию на различные обменные процессы, протекающие в организме.

Влияние витамина D на течение аллергических заболеваний очевидно, но до сих пор нет полного представления о механизмах его участия в патогенезе аллергии. К настоящему времени считается, что первостепенная роль витамина D в патогенезе аллергических заболеваний обусловлена его регулирующим действием на иммунную систему, участием в противомикробной защите и обеспечении барьерной функции кожи и слизистых [8, 9].

В связи с вышеописанным, актуальным является изучение эффективности применения витамина D у детей, страдающих пищевой аллергией.

Цель работы. Оценить эффективность приема витамина D в дополнение к лечебной безмолочной диете у детей с аллергией к белкам коровьего молока (БКМ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ООО «Медицинский центр «Гастро-лайн» г. Донецка» и Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» обследовано 105 детей первого года жизни, страдающих аллергией к БКМ (основная группа). Средний возраст пациентов составил 7,2 ± 0,2 мес. Диагностика ПА основывалась на данных анамнеза, объективного осмотра, а также результатах диагностической безмолочной диеты. В качестве контрольной группы было привлечено 40 здоровых детей аналогичного возраста без каких-либо проявлений аллергии. Средний возраст детей контрольной группы составил 7,5 ± 0,2 мес.

На первом этапе исследования у всех обследованных был изучен уровень обеспеченности организма витамином D путем определения 25(OH)D (кальцидиола) в сыворотке крови количественным хемилюминесцентным иммунотестом ARCHITECT 25-(OH)D на микрочастицах. Согласно рекомендациям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации», адекватный уровень витамина D определяли как концентрацию кальцидиола более 30 нг/мл, недостаточный — 21–30 нг/мл, дефицит — менее 20 нг/мл [6]. Определение уровня кальцидиола исходно у всех детей проводили в период с мая по октябрь.

На втором этапе исследования отобрано 100 пациентов (5 детей впоследствии были исключены из исследования после первого этапа в связи с их отсутствием на контрольном консультативном приеме). Все пациенты были разделены на две группы: первую и вторую группу сравнения по 50 человек в каждой. Формирование групп для оценки эффективности схем лечения осуществляли с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода. Статистически значимого различия по полу и возрасту между группами сравнения не было установлено ($p < 0,05$).

Пациентам первой группы в дополнение к лечебной безмолочной диете был назначен водный раствор витамина D в лечебной дозе 2000 МЕ/сут на один месяц, а затем — в профилактической дозе 1000 МЕ/сут на три года или до достижения у них вторичной пищевой толерантности к БКМ. Пациенты второй группы получали лишь лечебную безмолочную диету.

Оценку развития пищевой толерантности к БКМ проводили каждые 6 мес. путем диагностического введения продукта. Введение начинали с дозы значительно меньшей той, которая ранее вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического употребления продукта составлял 3 сут. Если на первое введение продукта никаких отрицательных реакций не было отмечено, то продукт вводили в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов. Отсутствие каких-либо негативных симптомов после диагностического введения продукта свидетельствовало о формировании вторичной пищевой толерантности к БКМ [4]. Кроме того, в случае формирования толерантности к БКМ

у ребенка повторно определяли концентрацию кальцидиола в сыворотке крови.

Для статистического анализа данных был использован пакет STATISTICA 6. Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты признака (P, %) и ее стандартная ошибка (*m*). При сравнении частот дихотомических признаков применяли многофункциональный φ*-критерий (угловое преобразование Фишера). Для некоторых характеристик анализируемых признаков рассчитывали 95 % доверительный интервал (ДИ) (95 % ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов с ПА доля детей с недостаточностью витамина D составила 57,1 ± 4,8 % (95 % ДИ = 47,7–66,6 %), что было статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно доли больных с нормальным содержанием кальцидиола — 36,2 ± 4,7 % (95 % ДИ = 27,0–45,4 %). В свою очередь дефицит витамина D среди детей основной группы регистрировали у 6,7 ± 2,4 % (95 % ДИ = 1,9–11,4 %) пациентов. В группе контроля нормальный уровень витамина D мы установили у 85,0 ± 5,6 % (95 % ДИ = 73,9–96,1 %) детей, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно детей основной группы. Недостаточность данного микронутриента определена у 12,5 ± 5,2 % (95 % ДИ = 2,3–22,7 %) детей, что было статистически значимо меньше ($p < 0,05$) относительно детей с ПА. Дефицит витамина D установлен у 2,5 ± 2,5 % (95 % ДИ = 0,0–7,3 %) (см. таблицу).

При оценке эффективности использования разработанного метода лечения путем ежедневной дополнительной саплементации водного раствора витамина D к проводимой лечебной безмолочной диете у детей с аллергией к БКМ были получены различные данные о сроках формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ между группами сравнения.

Через 6 месяцев наблюдения в первой группе пациентов развитие пищевой толерантности к БКМ было достигнуто у 27 (54,0 ± 7,0 %; 95 % ДИ = 39,7–68,3 %) детей, что статистически значимо не имело отличия от второй группы — 23 (46,0 ± 7,0 %; 95 % ДИ = 31,7–60,3 %) пациента. При этом 15 (55,6 ± 9,6 % — от сформировавших вторичную пищевую толерантность) детей первой группы и 14 (60,9 ± 10,2 % — от сформировавших толерантность) пациентов второй группы со сформировавшейся вторичной пищевой толерантностью имели исходно нормальные показатели уровня витамина D.

Спустя 12 месяцев пищевая толерантность к БКМ была достигнута у 35 (70,0 ± 6,5 %; 95 % ДИ = 56,8–83,2 %) детей первой группы, что было статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно детей второй группы — 25 (50,0 ± 7,1 %; 95 % ДИ = 35,7–64,4 %) пациентов. При этом 20 (57,1 ± 8,4 % — от сформировавших толерантность) детей первой группы и 18 (72,0 ± 9,0 % — от сформировавших толерантность) пациентов второй группы имели исходно нормальные показатели уровня витамина D.

Через 18 месяцев наблюдения за пациентами в первой группе пищевая толерантность к БКМ была достигнута у 40 (80,0 ± 5,7 %; 95 % ДИ 68,5–91,5 %) детей, что статистически значимо ($p < 0,05$) превышало количество данных пациентов во второй группе — 30 (60,0 ± 6,9 %; 95 % ДИ = 45,9–74,0 %) детей.

Спустя 24 месяца в первой группе пациентов вторичная пищевая толерантность к БКМ была достигнута у 44 (88,0 ± 4,6 %; 95 % ДИ = 78,7–97,3 %) детей, что также статистически значимо ($p < 0,05$) превышало данный показатель во второй группе — 35 (70,0 ± 6,5 %; 95 % ДИ = 56,8–74,0 %) пациентов.

Через 30 месяцев наблюдения за пациентами в первой группе пищевая толерантность

Таблица / Table

Степень обеспеченности витамином D детей в группах сравнения
The degree of vitamin D availability in children in the comparison groups

Обеспеченность витамином D / Vitamin D availability	Основная группа абс. ($p \pm m$, %) 95 % ДИ ($n = 105$) / Basic group abs. ($p \pm m$, %) 95 % CI	Группа контроля абс. ($p \pm m$, %) 95 % ДИ ($n = 40$) / Control group abs. ($p \pm m$, %) 95 % CI	φ*-Фишера, *p*-уровень / φ*-Fisher *p*-level
Норма / Normal	38 (36,2 ± 4,7 %) (27,0 %–45,4 %)	34 (85,0 ± 5,6 %) (73,9 %–96,1 %)	φ* = 5,7 $p < 0,001$
Недостаточность / Insufficiency	60 (57,1 ± 4,8 %) (47,7 %–66,6 %)	5 (12,5 ± 5,2 %) (2,3 %–22,7 %)	φ* = 5,3 $p < 0,001$
Дефицит / Deficiency	7 (6,7 ± 2,4 %) (1,9 %–11,4 %)	1 (2,5 ± 2,5 %) (0,0–7,3 %)	φ* = 1,1 $p < 0,15$

к БКМ достигнута у 46 (92,0 ± 3,8 %; 95 % ДИ = 84,2–99,8 %) детей, что статистически значимо ($p < 0,05$) превышало количество пациентов во второй группе — 38 (76,0 ± 6,0 %; 95 % ДИ = 63,7–88,3 %) детей.

При завершении второго этапа исследования был проведен анализ обеспеченности витамином D детей, у которых была достигнута вторичная пищевая толерантность к БКМ. Так, в первой и второй группах сравнения пищевая толерантность к БКМ была достигнута всего у 84 пациентов. При этом установлено, что нормальные показатели уровня витамина D среди данных детей были установлены у 82 (97,6 ± 1,7 %; 95 % ДИ = 94,3–100,0 %) пациентов, а недостаточность данного микронутриента — лишь у 2 (2,4 ± 1,7 %; 95 % ДИ = 0,9–5,7 %). Дефицит витамина D среди пациентов со сформировавшейся пищевой толерантностью к БКМ не был установлен. Следовательно, у детей со сформировавшейся вторичной пищевой толерантностью к БКМ статистически значимо ($p < 0,001$) преобладает доля детей с нормальным уровнем витамина D. При этом доля пациентов с нормальной концентрацией витамина D среди данных детей является статистически значимо ($p < 0,01$) большей относительно пациентов с клиническими проявлениями аллергии к БКМ, обследованных нами на первом этапе исследования — 97,6 ± 1,7 % (95 % ДИ = 91,8–99,7 %) и 36,2 ± 4,7 % (95 % ДИ = 27,0–45,4 %) пациентов соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ обеспеченности витамином D детей, страдающих аллергией к БКМ, показал преобладание пациентов со сниженным уровнем данного микронутриента. В результате сравнений долей пациентов с различной степенью обеспеченности витамином D можно говорить, что для детей с аллергией к БКМ наиболее характерным является наличие недостаточности витамина D.

Анализ оценки эффективности использования разработанного метода лечения путем ежедневной дополнительной саплементации водного раствора витамина D в лечебной дозе 2000 МЕ/сут на один месяц, а затем — в профилактической дозе 1000 МЕ/сут на три года или до достижения у них вторичной пищевой толерантности к БКМ к проводимой лечебной безмолочной диете у детей с аллергией к БКМ показал свою эффективность в укорочении сроков развития вторичной пищевой толерантности к аллергену. При этом формирование вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей с исходно нормальным содержанием витамина D происходит значительно раньше, относительно пациентов с низким уровнем витамина D. Так к году у всех детей с исходно нормальным содержанием витамина D сформировалась вторичная пищевая толерантность к БКМ на фоне применяемого лечения. Установлено, что развитие вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей с ПА происходит на фоне нормализации концентрации витамина D в сыворотке крови.

ВЫВОДЫ

Таким образом, для детей первого года жизни, страдающих аллергией к БКМ, характерным является наличие недостаточной обеспеченности витамином D. Использование предложенной схемы приема водного раствора витамина D в дополнение к лечебной безмолочной диете по схеме 2000 МЕ/сут курсом 1 мес., а затем 1000 МЕ/сут на три года или до формирования у них пищевой толерантности к аллергену позволяет сократить сроки развития толерантности к БКМ и добиться ее за три года у 92,0 ± 3,8 % детей, страдающих аллергией к БКМ. При этом установлено, что для детей со сформировавшейся пищевой толерантностью к БКМ характерным является адекватный уровень обеспеченности витамином D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., и др. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 58–67. [Gromova OA, Torshin IYu, Zakharova IN. Vitamin D deficiency and comorbid conditions in children 7-16 years of age: intelligent data analysis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(4):58-67. (In Russ.)]. https://doi.org/10.24411/2588-0519-2017-00031.
2. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., и др. Аллергия на холекальциферол: мифы и реальность (результаты общероссийских многоцентровых исследований) // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 21–28. [Zakharova IN, Klimov LJa, Kur'ianinova VA. Allergy to cholecalciferol: myths and reality (the results of nationwide multicenter studies). *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2019;(1):21-28. (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/26586630.2019.1.190258.
3. Макарова С.Г. Двенадцать мифов о пищевой аллергии у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 522–528. [Makarova SG. Twelve myths about food allergies in children. *Current pediatrics*. 2017;16(6):522-528. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15690/vsp.v16i6.1826.
4. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., и др. Введение прикорма и пищевая ал-

лергия: новые исследования и современные клинические рекомендации // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 196–201. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Selimzianova LR. Introduction of complementary foods and food allergies: new studies and modern clinical guidelines. *Current pediatrics*. 2017;16(3):196-201. (In Russ.)] https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1729.

5. Плудовский П., Захарова И.Н., Климов Л.Я. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2017. – № 3. – С. 10–17. [Pludowski P, Zakharova IN, Klimov LJa. Modern views on enriching the diet of children and adults with vitamin D: problems and prospects. *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2017;(3):10-17. (In Russ.)]
6. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России, и др. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с. [Natsional'naya programma «Nedostatochnost' vitamina D u detey i podrostkov Rossiyskoy Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii». Soyuz pediatrov Rossii, i dr. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.)]
7. Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):30-37. https://doi.org/10.1111/pai.12651.
8. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *J Asthma Allergy*. 2014;7:23-30. https://doi.org/ 10.2147/JAA.S46944.
9. Mesquita Kde C, Igreja AC, Costa IM. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):945-953. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132660.

◆ Информация об авторах

Андрей Васильевич Налетов — д-р мед. наук, доцент, заведующий, кафедра педиатрии № 2. ГООВ ПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

Татьяна Ивановна Шапченко — ассистент, кафедра педиатрии № 2. ГООВ ПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк. E-mail: shapchenko.tatyanka@mail.ru.

Дмитрий Иванович Масюта — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии № 2. ГООВ ПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк. E-mail: masjutad@mail.ru.

◆ Information about the authors

Andrew V. Nalyotov — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Pediatrics No 2. M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

Tatjana I. Shapchenko — Assistant Professor, Department of Pediatrics No 2. M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk. E-mail: shapchenko.tatyanka@mail.ru.

Dmitrij I. Masjuta — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics No 2. M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk. E-mail: masjutad@mail.ru.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

КУРСЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ, РЕАНИМАТОЛОГИИ И НЕОТЛОЖНОЙ ПЕДИАТРИИ ФП И ДПО			
Наименование	Часы	Начало	Окончание
Анестезия и интенсивная терапия послеоперационного периода у новорожденных	36	03.02.2020	08.02.2020
Респираторная поддержка в медицине в критических состояниях	36	13.01.2020	18.01.2020
Гемодинамическая поддержка при критических состояниях у детей	36	20.01.2020	25.01.2020
Современные стратегии акушерской и неонатальной интенсивной терапии	36	27.01.2020	01.02.2020
Базисная и расширенная реанимационная помощь детям (симуляционный курс)	18	06.02.2020	08.02.2020
Скрининговая оценка гемодинамического статуса у детей с врожденными пороками сердца. (Симуляционный экспресс-курс для врачей анестезиологов-реаниматологов)	36	18.05.2020	23.05.2020
Первая врачебная помощь при сочетанной травме у детей. Работа в команде (симуляционный курс)	36	25.05.2020	30.05.2020
Первая врачебная помощь при неотложных состояниях у детей	36	17.02.2020	22.02.2020
Управление сердечным выбросом при критических состояниях у детей	18	10.03.2020	12.03.2020
Современные принципы респираторной поддержки в медицине критических состояний	18	06.04.2020	08.04.2020
КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ИМ. ПРОФЕССОРА И.М. ВОРОНЦОВА ФП И ДПО			
Воспалительные и невоспалительные заболевания сердца у детей	36	03.02.2020	08.02.2020
Пороки сердца у детей	36	27.01.2020	01.02.2020
Функциональные методы диагностики в детской кардиологии	36	20.01.2020	25.01.2020
Особенности строения и функционирования сердечно-сосудистой системы у детей	36	13.01.2020	18.01.2020
Дифференциальная диагностика ревматических заболеваний	36	17.02.2020	22.02.2020
Артриты у детей	36	02.03.2020	07.03.2020
Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний у детей	36	10.02.2020	15.02.2020
Актуальные проблемы детской аллергологии (современные аспекты диагностики и лечения)	36	23.03.2020	28.03.2020
Гепатология детского возраста	36	27.01.2020	01.02.2020
Заболевания кишечника у детей	36	20.04.2020	25.04.2020
Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта	36	13.04.2020	18.04.2020
Питание здорового и больного ребенка	36	16.03.2020	21.03.2020
Гастроэнтерология в педиатрии	36	25.05.2020	30.05.2020
Заболевания щитовидной и паращитовидных желез у детей	36	20.01.2020	25.01.2020
Сахарный диабет у детей и подростков	36	30.03.2020	04.04.2020
Патология надпочечников у детей	36	23.03.2020	28.03.2020
Нарушение роста и полового развития у детей	36	16.03.2020	21.03.2020
Методы диагностики в пульмонологии у детей	36	18.05.2020	23.05.2020
Патология легких в периоде новорожденности	36	16.03.2020	21.03.2020

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

https://doi.org/10.17816/PED10431-37

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА

© В.М. Суслов [1], А.В. Поздняков [1], Д.О. Иванов [1], Д.И. Руденко [1], Г.А. Суслова [1], А.Д. Суслова [1, 2]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] СПб ГБУЗ «Детский центр восстановительной медицины и реабилитации № 3», Санкт-Петербург

Для цитирования: Суслов В.М., Поздняков А.В., Иванов Д.О., и др. Количественная магнитно-резонансная томография как маркер эффективности терапии глюкокортикостероидами у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 31–37. https://doi.org/10.17816/PED10431-37

Поступила: 11.06.2019 Одобрена: 15.07.2019 Принята к печати: 19.08.2019

В связи с разработкой новых методик лечения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД), направленных в том числе на подавление воспалительной активности в скелетных мышцах, существует необходимость в объективных инструментальных методах оценки эффективности проводимой терапии. Таким методом может являться избирательное возбуждение МР-сигнала Т2 от воды. **Цель исследования** — определить возможность применения методики селективного возбуждения сигнала от воды на Т2-взвешенных изображениях в качестве количественного биомаркера эффективности глюкокортикостероидной (ГКС) терапии у пациентов с МДД на разных стадиях заболевания. В исследование были включены 34 пациента с МДД, которые были разделены на три группы: получающие ГКС-терапию и способные к передвижению (n = 14), не получающие ГКС-терапию и способные к передвижению (n = 10) и не получающие ГКС-терапию и неспособные к передвижению (n = 10). Контрольная группа составила 10 человек. Всем участникам была выполнена количественная МРТ мышц тазового пояса, бедер и голеней с использованием MSME-последовательностей. Далее были рассчитаны значения сигнала Т2 от воды по трехэкспоненциальной методике. **Результаты.** Было выявлено достоверное различие (p < 0,01) между тремя исследуемыми группами при исследовании мышц тазового пояса, бедер и голеней. Наибольшая интенсивность сигнала Т2 от воды определялась в группе пациентов, не получающих ГКС-терапию, и составляла 39,4 ± 1,0 мс для мышц тазового пояса, 37,3 ± 1,1 мс для мышц бедер и 38,1 ± 1,8 мс для мышц голеней. Таким образом, применение методики селективного получения сигнала Т2 от воды может служить количественным биомаркером выраженности воспалительных изменений в скелетных мышцах и эффективности ГКС-терапии у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна на разных стадиях заболевания.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна; МДД; МРТ; воспаление; мышцы.

QUANTITATIVE MRI AS MARKER OF THE EFFECTIVENESS OF STEROID TREATMENT IN PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

© V.M. Suslov [1], A.V. Pozdnyakov [1], D.O. Ivanov [1], D.I. Rudenko [1], G.A. Suslova [1], A.D. Suslova [1, 2]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] Children's Center for Reconstructive Medicine and Rehabilitation No 3, Saint Petersburg

For citation: Suslov VM, Pozdnyakov AV, Ivanov DO, et al. Quantitative MRI as marker of the effectiveness of steroid treatment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(4):31-37. https://doi.org/10.17816/PED10431-37

Received: 11.06.2019 Revised: 15.07.2019 Accepted: 19.08.2019

Due to development of new methods for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD), aimed at suppressing inflammatory activity in skeletal muscles, there is a necessity for objective instrumental methods for assessing the effectiveness of the therapy. This method could be selective excitation of the water T2 signal. **Aim of the study:** to determine the possibility of applying the method of selective excitation of water T2 signal as a quantitative biomarker of the effectiveness of steroid treatment in patients with DMD at different stages of the disease. The study involved 34 DMD boys, who were divided into three groups: ambulant patients taking steroid treatment (n = 14), steroid-naive ambulant patients (n = 10), steroid-naive non-ambulant patients (n = 10) and a control group (n = 10). MRI of the pelvic girdle, thighs and lower legs with multi-slice-multi-echo (MSME) sequences has been done for all subjects. Calculation of the water T2 values has been done by the three-exponential method. **Results:** There was a significant difference (p < 0.01) between the three study groups, the highest inflammatory activity was determined in the steroid-naive patients and signal intensity was 39.4 ± 1.0 ms for the pelvic girdle muscles, 37.3 ± 1.1 ms for the thighs muscles and 38.1 ± 1.8 ms for the legs muscles. Thus, using of the technique of selectively determination of the signal from water on T2 weighted images can

be quantitative biomarker of inflammatory activity and the effectiveness of steroid treatment in patients with Duchenne muscular dystrophy in different stages

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; DMD; MRI; water T2; inflammation; muscles.

ВВЕДЕНИЕ

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — Х-сцепленное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией в гене *DMD*, локализованном в локусе Xp21.2-p21.1, и приводящее к нарушению синтеза белка дистрофина [17]. Заболевание характеризуется прогрессирующим миогенным парезом с первичным поражением мускулатуры тазового пояса, бедер и голеней и с дальнейшим вовлечением мышц туловища и верхних конечностей [10, 20]. Одним из механизмов повреждения скелетных мышц является воспалительный процесс [8], сопровождающийся процессами повреждения и восстановления мышечных волокон, приводящими к последующей жировой дегенерации [9]. Глюкокортикостероидная (ГКС) терапия позволяет замедлить прогрессирование МДД, на более длительное время сохранить способность к передвижению и замедлить развитие многих ортопедических и кардиореспираторных осложнений [2, 19]. Однако длительный прием глюкокортикостероидов сопряжен с возникновением большого количества побочных эффектов [3]. Это обусловливает актуальность поиска объективных инструментальных биомаркеров для оценки эффективности терапии и принятия решения о необходимости корректировки дозировки и режима лечения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть одним из таких маркеров, позволяющих количественно оценить активность воспалительных процессов в мышцах при помощи методики селективного возбуждения протонов H^+ воды на *T*2-взвешенных изображениях за счет разного времени релаксации жирового и водного компонентов [4, 5, 12]. В настоящее время проведены лишь единичные исследования, направленные на изучение нескольких мышц голеней, в результате которых были получены данные об эффективности данной методики при мышечной дистрофии Дюшенна. Более детальное изучение скелетных мышц тазового пояса, бедер и голеней на разных стадиях МДД позволит определить возможность применения методики селективного возбуждения сигнала от воды в мышцах в качестве маркера эффективности ГКС-терапии.

Цель работы — определить возможность применения методики селективного возбуждения сигнала от воды на *T*2 взвешенных изображениях в качестве количественного биомаркера эффективности ГКС-терапии у пациентов с МДД на разных стадиях заболевания

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Было обследовано 34 пациента с генетически подтвержденной МДД, из них 24 пациента, способных к самостоятельному передвижению, и 10 пациентов, неспособных к передвижению. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от наличия или отсутствия ГКС-терапии и возможностей к передвижению.

Первая группа (пациенты, получавшие ГКС-терапию) состояла из 14 пациентов (средний возраст — 8,5 ± 0,8 года). Все пациенты в этой группе принимали преднизолон в дозировке 0,75 мг/кг в сутки ежедневно согласно рекомендациям Duchenne Muscular Dystrophy Care Considerations по уходу за пациентами с МДД [2] не менее 12 мес., при этом значительных изменений в дозировке препарата или его временной отмены не проводили. Во вторую группу (пациенты, не получавшие ГКС-терапии) вошли 10 пациентов (средний возраст — 8,0 ± 1,0 года). Третья группа (пациенты, не получавшие ГКС-терапии и неспособные к передвижению) состояла из 10 пациентов (средний возраст — 13,5 ± 1,4 года). Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев мужского пола (средний возраст — 9,8 ± 2,3 года).

Всем испытуемым была выполнена МРТ скелетных мышц тазового пояса, бедер и голеней. Перед исследованием все пациенты были предупреждены о необходимости избегать повышенных физических нагрузок минимум в течение трех дней до проведения МРТ. Исследование проводили на магнитно-резонансном томографе Philips Ingenia 1.5T (версия программного обеспечения 5,4) с использованием наружной нательной катушки.

С двух сторон оценивали мышцы тазового пояса (*m. gluteus maximus, medius* и *minimus, m. tensor fasciae latae, m. iliopsoas, m. obturatorius externus, m. obturatorius internus, m. pectineus*), бедер (*m. adductor longus, m. adductor brevis, m. adductor magnus, m.quadriceps* (*m. rectus femoris, vastus lateralis, vastus medialis, vastus intermedius*)*, m. biceps femoris* (короткие и длинные головки), *m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. sartorius, m. gracilis*) и голеней (*m. gastrocnemius* (медиальные и латеральные головки), *m. soleus, m. peroneus, m. tibialis anterior, m. tibialis posterior, m. extensor digitorum longus, m. flexor digitorum longus, m. flexor hallucis longus*).

Применяли последовательности с получением изображений на нескольких срезах с разным временем эхо (последовательности multi-slice-multi-echo (MSME)). Исследование проводили со следующими параметрами: время эхо (TE) — 10–200 мс, время повторений (TR) — 3500 мс, угол наклона — 90°, угол перефокусировки — 180°, количество срезов — 7, расстояние между срезами — 15 мм, толщина срезов — 10 мм. В дальнейшем были получены значения сигнала *T*2 от воды с применением методики трехэкспоненциального расчета [1] по следующей формуле:

$$S(TE) = Af\left[c_l \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T2_{fl}}\right) + c_s \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T2_{fs}}\right)\right] + A_m\left[\exp\left(-\frac{TE}{T2_m}\right)\right],$$

где $S(TE)$ — сигнал для заданного времени эха; TE — время эхо; $T2_{fl}$ — длинное время релаксации жирового компонента; $T2_{fs}$ — короткое время релаксации жирового компонента; $T2_m$ — время релаксации водного компонента в мышце; Af — коэффициент, отражающий долю жира в сигнале; A_m — коэффициент, отражающий долю воды в сигнале; c_l и c_s — длинный и короткий коэффициенты биэкспоненциальной модели жира.

Статистический анализ осуществляли при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.23. Были рассчитаны средние значения, доверительный интервал и *t*-критерий Стьюдента при сравнении средних величин при $p = 0{,}05$. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В связи с отсутствием значимых различий в интенсивности МР-сигнала *T*2 от воды во всех мышцах тазового пояса, бедер и голеней слева и справа были приведены усредненные результаты для двух сторон.

Группа пациентов, не получавших ГКС-терапии и способных к передвижению, характеризовалась повышением интенсивности сигнала *T*2 от воды во всех скелетных мышцах тазового пояса, средние значения составляли 39,4 ± 1,0 мс. В группе пациентов, получавших ГКС-терапию и способных к передвижению, были выявлены повышенные показатели сигнала *T*2 от воды во всех скелетных мышцах тазового пояса в среднем до 37 ± 0,9 мс. В группе пациентов, не получавших ГКС-терапии и неспособных к передвижению, интенсивность сигнала *T*2 от воды составила 32,5 ± 1,8 мс. Интенсивность сигнала *T*2 от воды в мышцах тазового пояса здоровых добровольцев в среднем равнялась 32,7 ± 0,7 мс (рис. 1).

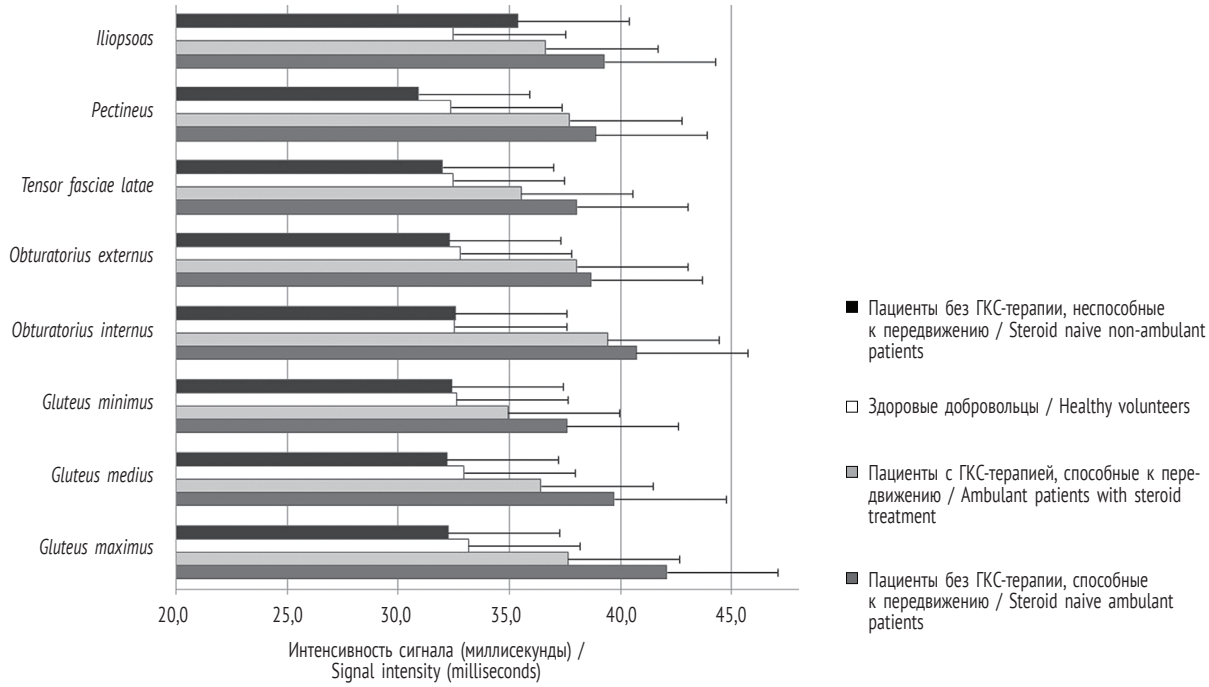


Рис. 1. Средние значения интенсивности сигнала *T*2 от воды в скелетных мышцах тазового пояса у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна и здоровых добровольцев

Fig. 1. Average values of the water *T*2 signal intensity (milliseconds) in the skeletal muscles of the pelvic girdle in DMD patients and healthy volunteers

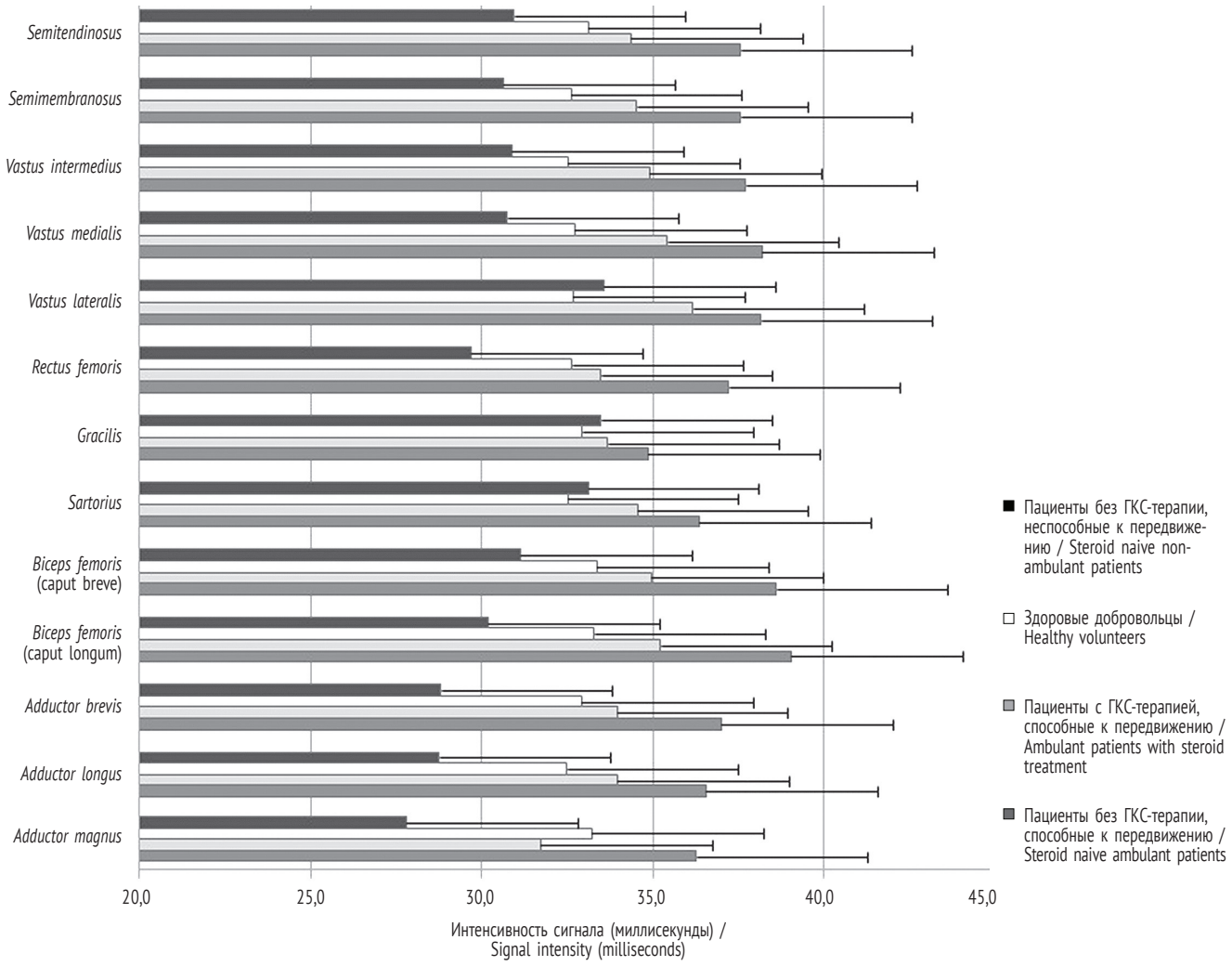


Рис. 2. Средние значения интенсивности сигнала *T*2 от воды в скелетных мышцах бедер у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна и здоровых добровольцев

Fig. 2. Average values of the water *T*2 signal intensity (milliseconds) in the skeletal muscles of the thighs in DMD patients and healthy volunteers

Пациенты, не получавшие ГКС-терапии и способные к передвижению, характеризовались повышением сигнала *T*2 от воды во всех скелетных мышцах бедер, средние значения составили 37,3 ± 1,1 мс. В группе пациентов, получавших ГКС-терапию и способных к передвижению, также были выявлены повышенные показатели сигнала *T*2 от воды во всех скелетных мышцах бедер, средние значения составили 34,4 ± 1,2 мс. В группе пациентов, не получавших ГКС-терапии и неспособных к передвижению, средняя интенсивность сигнала *T*2 от воды оказалась 30,7 ± 2,0 мс. Интенсивность сигнала *T*2 от воды в мышцах бедер здоровых добровольцев в среднем равнялась 32,9 ± 0,6 мс (рис. 2).

При определении интенсивности сигнала *T*2 от воды в мышцах голеней в группе пациентов, не получавших ГКС-терапии и способных к передвижению, средние значения составили 38,1 ± 1,8 мс. В группе пациентов, получавших ГКС-терапию и способных к передвижению, средние значения интенсивности сигнала *T*2 от воды оказались равными 35 ± 0,6 мс. В группе пациентов, не получавших ГКС-терапии и неспособных к передвижению, средняя интенсивность сигнала *T*2 от воды составила 36,5 ± 1,8 мс. В контрольной группе средние значения сигнала *T*2 от воды были равны 32,5 ± 0,6 мс (рис. 3).

Таким образом, было выявлено достоверное различие ($p < 0,01$) между тремя исследуемыми группами при исследовании мышц тазового пояса, бедер и голеней. Наибольшая интенсивность сигнала *T*2 от воды была зафиксирована в группе пациентов, не получавших ГКС-терапии.

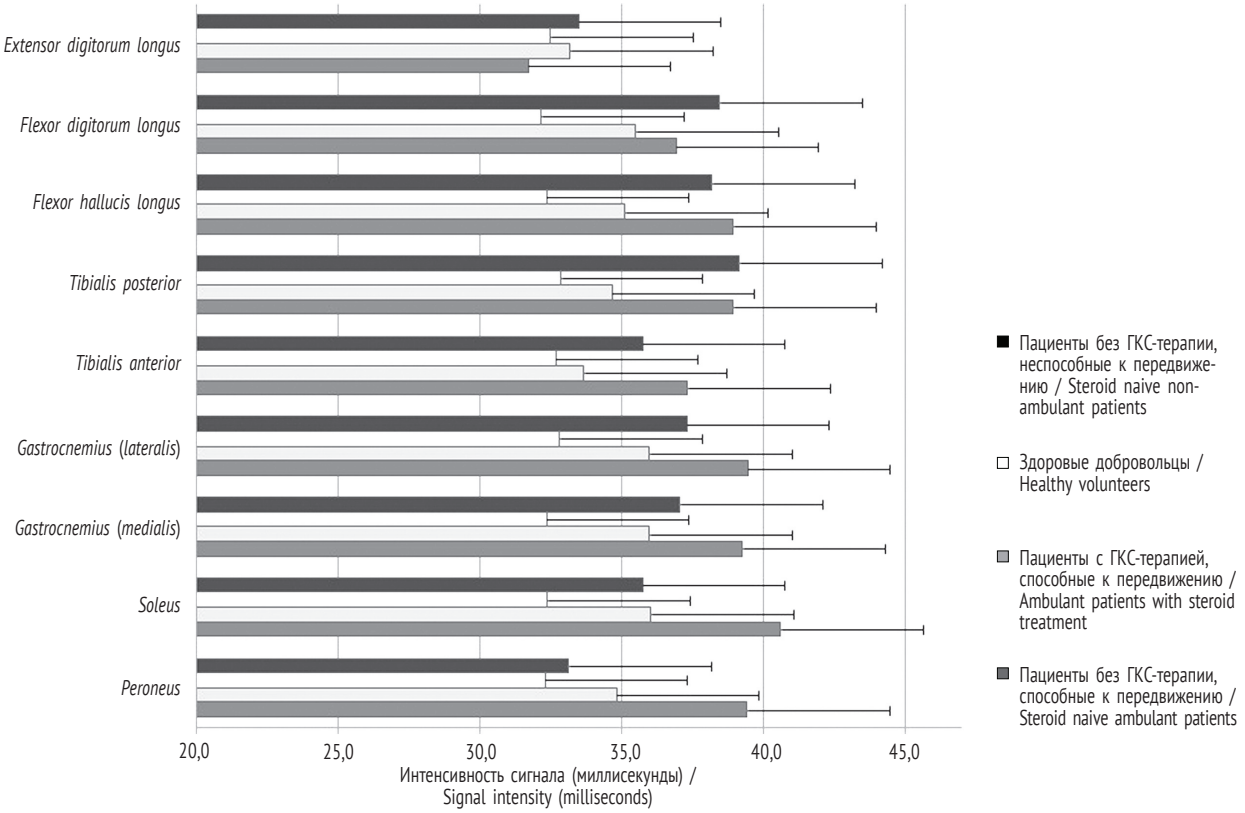


Рис. 3. Средние значения интенсивности сигнала *T*2 от воды в скелетных мышцах голеней у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна и здоровых добровольцев

Fig. 3. Average values of the water *T*2 signal intensity (milliseconds) in the skeletal muscles of the legs in DMD patients and healthy volunteers

ОБСУЖДЕНИЕ

При мышечной дистрофии Дюшенна одним из основных патогенетических механизмов являются воспалительные изменения с повышением активности макрофагов и лейкоцитов в скелетных мышцах [11, 16, 18, 21]. Неспецифические воспалительные изменения обусловлены повреждением мышечных волокон, возникающим вследствие истончения мембран миоцитов из-за отсутствия белка дистрофина [8, 9]. Основу механизма действия глюкокортикостероидов у пациентов с МДД составляет снижение выраженности воспалительных изменений в скелетных мышцах [15].

В группе пациентов, не получавших ГКС-терапии и способных к передвижению, зарегистрированы наибольшие значения интенсивности сигнала *T*2 от воды во всех скелетных мышцах тазового пояса, бедер и голеней. В группе пациентов, получавших ГКС-терапию и способных к передвижению, зафиксировано снижение средних значений интенсивности сигнала *T*2 от воды во всех мышцах по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС-терапии. Обращает на себя внимание, что по сравнению со здоровыми добровольцами группа пациентов, получавших ГКС-терапию, характеризовалась повышенными значениями интенсивности *T*2 сигнала от воды. Повышенная интенсивность сигнала Т2 от воды у пациентов с МДД также может быть связана с другими сопутствующими заболеваниями и изменениями, приводящими к внутриклеточному и внеклеточному отеку в мышцах [4, 6, 7, 13]. Однако ведущей патогенетической причиной являются воспалительные изменения [11, 16, 18, 21], обусловливающие повышение интенсивности сигнала *T*2 от воды в мышцах при МДД. Эта гипотеза подтверждается и снижением интенсивности сигнала *T*2 от воды в ответ на противовоспалительную терапию.

Обращает на себя внимание низкая интенсивность сигнала *T*2 от воды в *m. gracilis* и *m. extensor digitorum longus* с двух сторон во всех исследуемых группах, что может быть обусловлено наименьшей вовлеченностью данных мышц в патологический процесс при МДД.

Похожие результаты были продемонстрированы A. Mankodi et al. (2016). В исследовании приняли участие 12 пациентов с МДД, средний возраст

которых составил 8,9 ± 0,7 года. На момент обследования все пациенты принимали глюкокортикостероиды. При первичном обследовании было выявлено, что значения интенсивности сигнала *T*2 от воды повышены (от 37,6 до 45,5 мс) во всех исследуемых мышцах голеней в группе пациентов с МДД по сравнению с контрольной группой (от 34,6 до 39,1 мс) ($p < 0,001$), что совпадает с результатами нашего исследования. В работе также был обнаружен аналогичный паттерн воспалительных изменений в мышцах. Выявлены наименьшее вовлечение в патологический процесс длинных разгибателей пальцев (в среднем 36,6 мс у пациентов контрольной группы и 37,6 мс у больных МДД, по данным авторов) и наибольшие изменения в икроножных (в среднем 42,5 мс у пациентов контрольной группы и 38,0 мс у пациентов с МДД) и камбаловидных (в среднем 43,9 мс у пациентов контрольной группы и 39,2 мс у больных МДД) мышцах [14].

У пациентов, не получавших ГКС-терапии и без способности к передвижению, интенсивность сигнала *T*2 от воды в мышцах тазового пояса и бедер была близка к значениям контрольной группы, что обусловливает высокую фиброзно-жировую дегенерацию исследуемых мышц. Напротив, при исследовании мышц голеней в данной группе в большинстве мышц были выявлены значения интенсивности сигнала *T*2 от воды, близкие к таким же значениям у пациентов, способных к передвижению и не получавших ГКС-терапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, методика селективного получения сигнала от воды может служить количественным биомаркером выраженности воспалительных изменений в скелетных мышцах и эффективности ГКС-терапии у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна на разных стадиях заболевания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании: исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azzabou N, Loureiro de Sousa P, Caldas E, Carlier PG. Validation of a generic approach to muscle water T2 determination at 3T in fat-infiltrated skeletal muscle. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(3):645-653. https://doi.org/10.1002/jmri.24613.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251-267.https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
3. Burrow KL, Coovert DD, Klein CJ, et al. Dystrophin expression and somatic reversion in prednisone-treated and untreated Duchenne dystrophy. CIDD Study Group. *Neurology*. 1991;41(5):661-666. https://doi.org/10.1212/wnl.41.5.661.
4. Carlier PG. Global T2 versus water T2 in NMR imaging of fatty infiltrated muscles: different methodology, different information and different implications. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(5):390-392. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.02.009.
5. Carlier PG, Azzabou N, de Sousa PL, et al. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):565-572. https://doi.org/10.1007/s10545-015-9825-9.
6. Carlier PG, Marty B, Scheidegger O, et al. Skeletal Muscle Quantitative Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy as an Outcome Measure for Clinical Trials. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3(1):1-28. https://doi.org/10.3233/JND-160145.
7. Godi C., Ambrosi A., Nicastro F. Longitudinal MRI quantification of muscle degeneration in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016Aug;3(8):607-622. https://doi.org/10.1002/acn3.319.
8. Cruz-Guzman Odel R, Rodriguez-Cruz M, Escobar Cedillo RE. Systemic Inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy: Association with Muscle Function and Nutritional Status. *Biomed Res Int*. 2015;2015:891972. https://doi.org/10.1155/2015/891972.
9. Deconinck N, Dan B. Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatr Neurol*. 2007;36(1):1-7. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.016.
10. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359(9307):687-695. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7.
11. Giordano C, Mojumdar K, Liang F, et al. Toll-like receptor 4 ablation in mdx mice reveals innate immunity as a therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2015;24(8):2147-2162. https://doi.org/10.1093/hmg/ddu735.
12. Hollingsworth KG, de Sousa PL, Straub V, Carlier PG. Towards harmonization of protocols for MRI outcome measures in skeletal muscle studies: consensus recommendations from two TREAT-NMD NMR workshops, 2 May 2010, Stockholm, Sweden, 1-2 October 2009, Paris, France. *Neuromuscul Disord*. 2012;22 Suppl 2: S54-67. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.06.005.

13. Hollingsworth KG. Quantitative MRI in muscular dystrophy: An indispensable trial endpoint? *Neurology*. 2014;83(11):956-957. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000785.
14. Mankodi A, Azzabou N, Bulea T, et al. Skeletal muscle water T2 as a biomarker of disease status and exercise effects in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(8):705-714. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.04.008.
15. Miyatake S, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S, Aoki Y. Anti-inflammatory drugs for Duchenne muscular dystrophy: focus on skeletal muscle-releasing factors. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2745-2758. https://doi.org/10.2147/DDDT.S110163.
16. Mojumdar K, Liang F, Giordano C, et al. Inflammatory monocytes promote progression of Duchenne muscular dystrophy and can be therapeutically targeted via CCR2. *EMBO Mol Med*. 2014;6(11):1476-1492. https://doi.org/10.15252/emmm.201403967.
17. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol*. 2003;2(12):731-740. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00585-4.
18. Rosenberg AS, Puig M, Nagaraju K, et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med*. 2015;7(299):299rv294. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa7322.
19. Strober JB. Therapeutics in duchenne muscular dystrophy. *NeuroRx*. 2006;3(2):225-234. https://doi.org/10.1016/j.nurx.2006.01.005.
20. Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002;10(2):138-151.
21. Villalta SA, Nguyen HX, Deng B, et al. Shifts in macrophage phenotypes and macrophage competition for arginine metabolism affect the severity of muscle pathology in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2009;18(3):482-496. https://doi.org/10.1093/hmg/ddn376.

◆ Информация об авторах

Василий Михайлович Суслов — ассистент, кафедра реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vms.92@mail.ru.

Александр Владимирович Поздняков — д-р. мед. наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru.

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0002-0060-4168. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Дмитрий Игоревич Руденко — д-р мед. наук, доцент, ассистент кафедры реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dmrud_h2@mail.ru.

Галина Анатольевна Суслова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: docgas@mail.ru.

Александра Дмитриевна Суслова — медицинская сестра, СПб ГБУЗ «Детский центр восстановительной медицины и реабилитации № 3», Санкт-Петербург; студентка 6-го курса педиатрического факультета, ассистент, кафедра реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: fifa379@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vasiliy M. Suslov — Assistant, Department of Rehabilitation. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vms.92@mail.ru.

Alexander V. Pozdnyakov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Radiology Diagnostic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru.

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0060-4168. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Dmitry I. Rudenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Docent, Assistant, Department of Rehabilitation. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dmrud_h2@mail.ru.

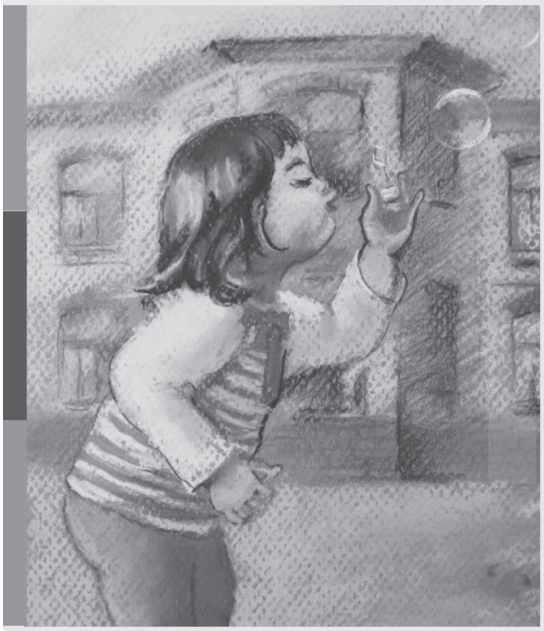
Galina A. Suslova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Rehabilitation. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: docgas@mail.ru.

Aleksandra D. Suslova — nurse, Children's Center for Reconstructive Medicine and Rehabilitation No 3, Saint Petersburg, Russia; student, Pediatric Faculty, Assistant, Department of Rehabilitation, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: fifa379@mail.ru.

ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ПРИГЛАШАЕТ

Национальный конгресс с международным участием

Здоровые дети — будущее страны



ЧТО? ГДЕ? КОГДА?

Крупный научный конгресс на базе старейшего педиатрического вуза планеты, **20-22 мая 2020 года.**

ДЛЯ КОГО?

Форум интересен для врачей всех специальностей, представителей органов власти, крупного, среднего и малого бизнеса

ПОЧЕМУ ЭТО ВАЖНО?

Новейшие гипотезы, оригинальные методики и опыт петербургских педиатров, доступный для каждого врача страны

Министерство здравоохранения РФ

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

МОО «Лига врачей Северо-Запада»

Комитет по здравоохранению правительства Ленинградской области

Правительство Санкт-Петербурга

Законодательное собрание Санкт-Петербурга

СПб региональное отделение ОО «Союз педиатров России»

ТЕМЫ

- **педиатрия**
- **неонатология**
- **ревматология**
- **гастроэнтерология**
- **нефрология**
- **инфекционные болезни**
- **болезни органов дыхания**
- **детская хирургия**
- **акушерство и гинекология**
- **анестезиология-реаниматология**
- **детская эндокринология**
- **урология**
- **клин. психология**
- **симуляционное обучение**
- **лор-патология**
- **туберкулез, ВИЧ инфекция**
- **экспериментальная хирургия**
- **дерматология**
- **лучевая диагностика**
- **телемедицина**
- **реабилитация**
- **сердечно-сосудистая хирургия**
- **перинатальные проблемы болезней взрослых**

ЧТО ЕЩЕ?

ШКОЛЫ НМО

КРУГЛЫЕ СТОЛЫ ДИСКУССИИ ОБСУЖДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ МАСТЕР-КЛАССЫ

https://doi.org/10.17816/PED10439-44

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ВИДОВ РЕЗЦОВОГО ПЕРЕКРЫТИЯ

© М.Н. Пуздырева [1], И.В. Фомин [2], Р.С. Субботин [1], С.Б. Фищев [1], А.А. Кондратюк [1], И.В. Орлова [1]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] ФГАО УВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Пуздырева М.Н., Фомин И.В., Субботин Р.С., и др. Дифференциальная диагностика патологических и физиологических видов резцового перекрытия // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 39–44. https://doi.org/10.17816/PED10439-44

Поступила: 10.06.2019 Одобрена: 12.07.2019 Принята к печати: 19.08.2019

Актуальность. Для диагностики патологического расположения зубов предложено множество методов исследования. Однако в доступной литературе отсутствуют сведения, касающиеся характеристики патологической протрузии или ретрузии, не определены диагностические критерии положения резцов для их запланированной позиции в конструктивном прикусе. **Цель** — дифференциальная диагностика патологических и физиологических видов резцового перекрытия и определение основных диагностических критериев. **Материал и методы.** Обследованы 62 человека первого периода зрелого возраста в двух клинических группах. В 1-ю группу вошли 24 пациента с физиологической окклюзией, а во 2-ю (38 человек) — с патологической окклюзией. В каждой группе были выделены пациенты с протрузией и ретрузией резцов. Вертикальное перекрытие оценивали на томограммах и гипсовых моделях челюстей между горизонтальными линиями, проходящими через режущие края резцов верхней и нижней челюстей параллельно окклюзионной плоскости. **Результаты.** У пациентов 1-й группы с протрузией резцов межрезцовый угол составил 149,55 ± 3,92°, торк верхних резцов — 24,36 ± 2,39°. При ретрузии резцов величина межрезцового угла составила 151,47 ± 2,94°, торк верхних резцов — 5,85 ± 1,42°. При этом величина вертикального перекрытия соответствовала величине сагиттального перекрытия и не превышала 2–3 мм. У пациентов 2-й группы, как правило, отмечалось нарушение формы зубных дуг в переднем отделе. **Выводы.** Для диагностики физиологической протрузии или ретрузии резцов использовали величины перекрытия в сагиттальном и вертикальном направлениях, которые соответствовали друг другу и не превышали 3 мм.

Ключевые слова: конусно-лучевая компьютерная томография; типы зубных дуг; патологическая и физиологическая окклюзия; протрузия и ретрузия резцов; межрезцовый угол.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PATHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL TYPES OF OVERLAY

© M.N. Puzdireva [1], I.V. Fomin [2], R.S. Subbotin [1], S.B. Fishchev [1], A.A. Kondratyuk [1], I.V. Orlova [1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Puzdireva MN, Fomin IV, Subbotin RS, et al. Differential diagnosis of pathological and physiological types of overlay. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):39-44. https://doi.org/10.17816/PED10439-44

Received: 10.06.2019 Revised: 12.07.2019 Accepted: 19.08.2019

Relevance. To diagnose pathological teeth location suggested many methods of research. However, the available literature we have not met the information relating to the characteristics of the abnormal protrusion or retrusioni, not showing the diagnostic criteria determine the position of the cutters for their planned in a constructive position is incorrect. **Aim.** To diagnose pathological teeth location suggested many methods of research. However, the available literature there is no information concerning the characteristics of the abnormal protrusion or retrusion, not showing the diagnostic criteria determine the position of the cutters for their planned positions in constructive is incorrect. **Materials and methods.** Survey of 62 people coming of age in the first period, two clinical groups. In 1st group included 24 patients with physiological occlusion, and the 2nd (38 persons) with abnormal occlusion. In each group were identified in patients with protrusion or retrusion incisors. Evaluation of vertical overlap conducted on MRI and plaster models of the jaws between horizontal lines passing through the cutting edge of the incisors of the upper and lower jaws parallel to the occlusal plane. **Results.** People with Group 1 protrusion incisors angle was 149.55 ± 3.92°. Tork upper incisors were 24.36 ± 2.39° degrees. When retrusion incisors angle was 151.47 ± 2.94°, tork upper incisors was 5.85 ± 1.42°. In this case, the vertical overlap is in the sagittal and 2-3 mm is not exceeded. Group 2 patients, as a rule, noted the violation of form dental arches in the anterior segment.

Conclusion. To diagnose physiological protrusion or retrusion incisors used values overlap in the sagittal and vertical direction, consistent with each other and do not exceed 3 mm.

Keywords: cone-beam computed tomography; types of dental arches; pathological and physiological occlusion; protrusion and retrusion of incisors; the angle between the incisors.

ВВЕДЕНИЕ

Существующие методы диагностики патологии окклюзии в настоящее время требуют уточнения и дополнения, что объясняется, во-первых, появлением современных методов исследования; во-вторых, разработкой и внедрением новых технологий при лечении патологии окклюзионных нарушений; в-третьих, повышенными требованиями пациентов к лечебно-профилактическим и диагностическим мероприятиям.

Нарушение смыкания резцов характерно для аномалий окклюзии в сагиттальном направлении [5, 7]. Увеличение или уменьшение перекрытия определяют более высокими или низкими цифровыми показателями и обозначают такими терминами, как «положительная или отрицательная сагиттальная щель» или «вертикальное перекрытие» [5].

При этом аномалии окклюзионных взаимоотношений влияют на биоценоз полости рта и отражаются на качестве жизни пациентов [10]. При физиологической окклюзии постоянных зубов важным фактором служит резцовое перекрытие как в сагиттальном, так и в вертикальном направлении, которое не превышает 2–3 мм [7].

Аномалии окклюзии II класса по классификации Энгля разделяют на подклассы в зависимости от расположения резцов в протрузионном (1-й подкласс) или ретрузионном (2-й подкласс) положении [5].

Тем не менее в литературе в последнее время появляются сведения о том, что для некоторых видов физиологической окклюзии характерно протрузионное или ретрузионное положение резцов, которое встречается у людей с различными типами лица и зубных дуг, для которых характерна индивидуальная физиологическая протрузия/ретрузия резцов [2].

Людям с долихогнатическими (узкими и удлиненными) типами зубных дуг свойственно протрузионное положение резцов [1, 2, 11]. При брахигнатических типах зубных дуг (широкие и короткие) передние зубы находятся в ретрузионном положении [7]. Однако в данных работах мы не встретили сведений о величине перекрытия нижних резцов антагонистами в вертикальном и сагиттальном направлениях.

Для диагностики патологического расположения зубов применяют различные методы исследования. Данные одонтометрии позволяют оценить размеры зубов с физиологическими разновидностями перекрытия зубных дуг в переднем отделе [2]. Заслуживают внимания методы исследования краниофациального комплекса для определения соответствия размеров зубов параметрам зубных дуг [3]. Расположение элементов височно-нижнечелюстного сустава у людей с различными видами расположения зубов оценивают с учетом торковых значений резцов [13]. Особое значение в клинической стоматологии отводят рентгенологическим методам исследования, которые позволяют установить расположение резцов в сочетании с основными анатомическими ориентирами [15].

Данные торковых значений резцов учитывают производители дуговой аппаратуры (брекет-систем), и специалисты назначают прописи брекетов с высоким, стандартным и низким торком [12, 14].

Большинство специалистов рекомендуют учитывать торковые значения резцов при выборе протетических конструкций и при лечении аномалий окклюзии [4, 6].

При лечении аномалий окклюзии врач-ортодонт определяет запланированную позицию резцов конструктивного прикуса путем выбора прописи брекетов (с высоким, стандартным или низким торком) с учетом индивидуальных особенностей лица и зубных дуг [8, 9].

Однако в доступной литературе мы не нашли сведений, касающихся характеристики патологической протрузии или ретрузии, а также диагностических критериев определения положения резцов для их запланированной позиции в конструктивном прикусе, что и послужило предметом исследования.

Цель — провести дифференциальную диагностику патологических и физиологических видов резцового перекрытия и определить основные диагностические критерии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клиническое исследование 62 человек первого периода зрелого возраста (21–35 лет). В соответствии с задачами исследования пациенты были распределены на две группы. В 1-ю группу вошли 24 пациента с физиологической окклюзией, а во вторую (38 человек) — с патологической окклюзией. В каждой группе было выделено

по две подгруппы. В 1-й подгруппе у пациентов отмечалось протрузионное положение резцов, во второй — ретрузионное.

Всем пациентам проводили рентгенологические исследования на цифровом панорамном аппарате Pax-i (Korea). Кроме того, состояние окклюзионных взаимоотношений оценивали по гипсовым моделям челюстей.

На томограммах определяли величину перекрытия зубов в вертикальном и сагиттальном направлениях. При измерении сагиттального перекрытия проводили вертикальные линии через режущий край резцов, перпендикулярно окклюзионной плоскости.

Вертикальное перекрытие оценивали между горизонтальными линиями, проходящими через режущие края резцов верхней и нижней челюстей параллельно окклюзионной плоскости.

Осуществляли сравнительный анализ перекрытия резцов по рентгенограммам и гипсовым моделям челюстей.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли в соответствии с рекомендациями специалистов на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

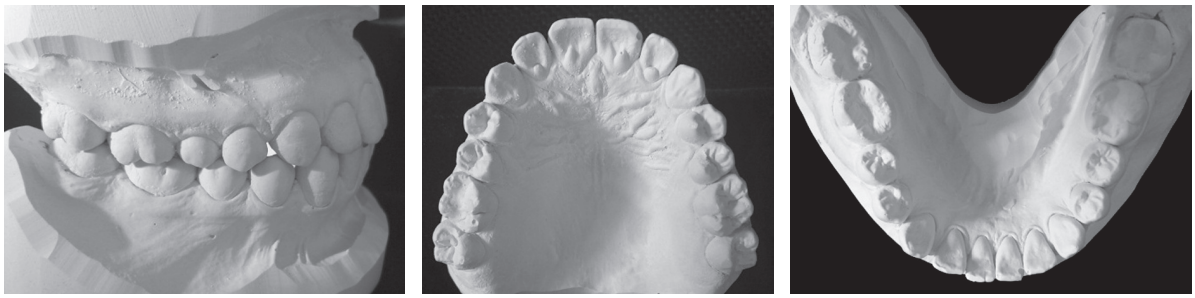
У пациентов 1-й группы с физиологической окклюзией постоянных зубов взаимоотношения антагонистов соответствовали основным ключам окклюзии по Эндрюсу. На гипсовых моделях форма зубных дуг и окклюзионных взаимоотношений соответствовала норме (рис. 1).

Перекрытие нижних резцов антагонистами составляло 2–3 мм как в вертикальном, так и в горизонтальном направлении.

У людей 1-й подгруппы, для которых было характерно протрузионное положение резцов, межрезцовый угол составил 117,24 ± 2,85°. При этом торковые значения верхних резцов по отношению к окклюзионной плоскости составили 12,24 ± 2,48° (рис. 2).

Достоверных отличий при измерении величины перекрытия в сагиттальном и вертикальном направлениях нами не отмечено.

У людей 2-й подгруппы при ретрузии резцов величина межрезцового угла в среднем составила



a *b* *c*

Рис. 1. Физиологическая протрузия резцов на гипсовых моделях челюстей: *a* — обе челюсти; *b* — верхняя челюсть; *c* — нижняя челюсть

Fig. 1. Physiological protrusion of incisors on plaster models of jaws: *a* – both jaws; *b* – upper jaw; *c* – lower jaw

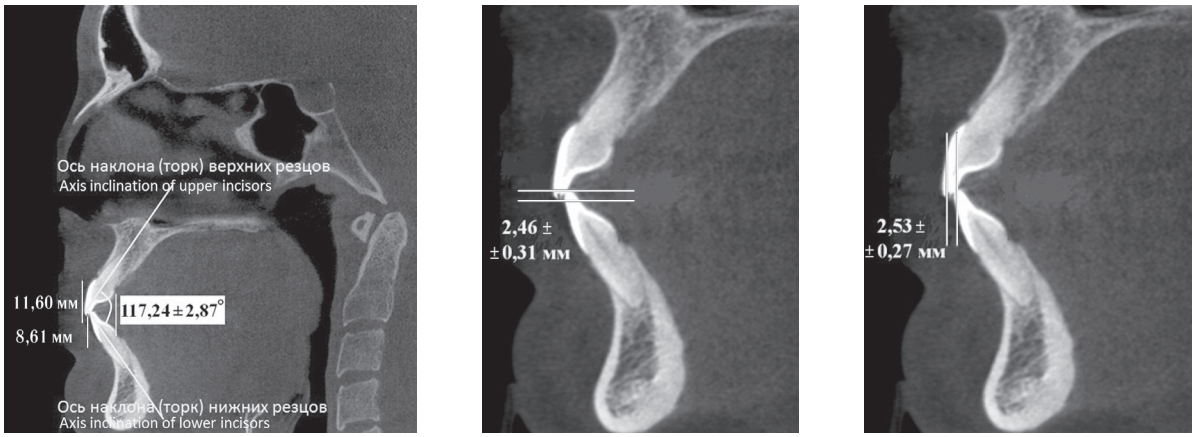


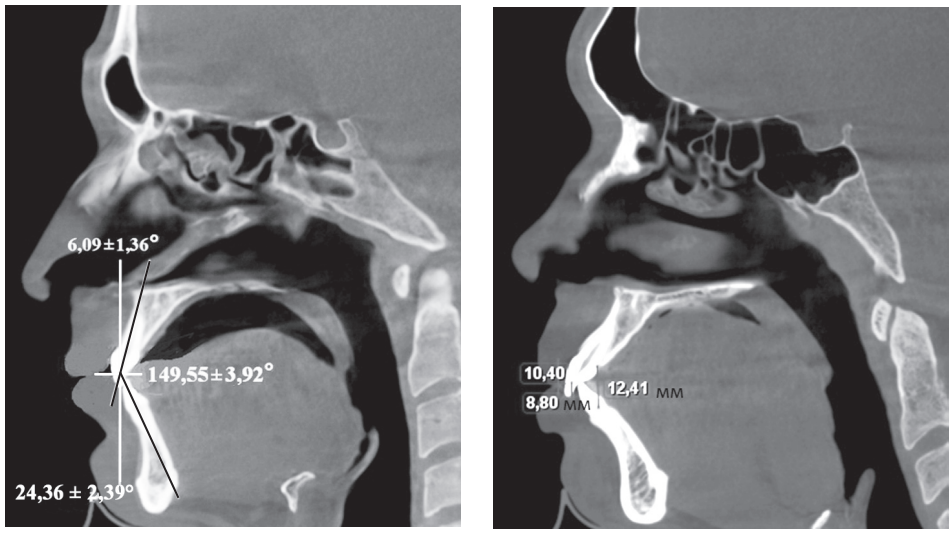
Рис. 2. Физиологическая протрузия резцов на томограммах

Fig. 2. Physiological protrusion of incisors on tomograms

a *b* *c*

Рис. 3. Патологическая протрузия резцов на моделях челюстей (*a*), щель по сагиттали (*b*) и краудинг резцов на нижней челюсти (*c*)

Fig. 3. Pathological protrusion of incisors on jaw models (*a*), sagittal slit (*b*) and crowding of incisors on the lower jaw (*c*)



a *b*

Рис. 4. Патологическая ретрузия (*a*) и патологическая протрузия (*b*)

Fig. 4. Pathological retrusion (*a*) and pathological protrusion (*b*)

151,47 ± 2,94°, торк верхних резцов — 5,85 ± 1,42°. При этом величина вертикального перекрытия соответствовала величине сагиттального перекрытия и не превышала 2–3 мм.

У пациентов 2-й группы, как правило, отмечалось нарушение формы зубных дуг в переднем отделе, что способствовало скученности зубов или приводило к появлению промежутков (диастем) между зубами. При этом взаимоотношения боковых зубов соответствовали нейтральному расположению антагонистов или аномалиям окклюзии I класса по Энглю (рис. 3).

Перекрытие нижних резцов антагонистами варьировало как в вертикальном, так и в горизонтальном направлении. Основным отличием от физиологической окклюзии было несоответствие величин сагиттального и вертикального перекрытий. Определялась щель по сагиттали между режущими краями антагонистов.

У людей 1-й подгруппы, для которых было характерно протрузионное положение резцов, межрезцовый угол составил 117,24 ± 2,85°, при этом торковые значения верхних резцов по отношению к окклюзионной плоскости — 12,24 ± 2,48° (рис. 4).

У пациентов с ретрузией резцов отмечалось увеличение межрезцового угла и уменьшение торковых значений резцов, так же как и при физиологической ретрузии. Однако величина перекрытия существенно отличалась от аналогичных показателей, полученных у пациентов I группы. При этом наблюдалось несоответствие размеров вертикального и сагиттального перекрытия.

Следует отметить, что при патологической протрузии или ретрузии резцов существуют различные варианты расположения резцов: патологическая бигнатическая протрузия или ретрузия резцов. Кроме того, встречались сочетанные ва-

рианты патологии, при которых протрузия зубов одной из челюстей сочеталась с ретрузией резцов другой челюсти. Подобные разновидности аномалий требуют детального рассмотрения и анализа с учетом предложенных методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования позволили провести дифференциальную диагностику патологических и физиологических видов резцового перекрытия и определить основные диагностические критерии. Для диагностики физиологической двучелюстной протрузии или ретрузии резцов использовали величины перекрытия в сагиттальном и вертикальном направлениях, которые соответствовали друг другу и не превышали 3 мм. Увеличение сагиттальной щели более 3 мм, аномальное расположение передних зубов, несоответствие вертикального и сагиттального резцового перекрытий и нарушение торковых значений и величины межрезцового угла свидетельствовали о патологической протрузии/ретрузии резцов. Указанные диагностические критерии могут быть применены в клинике ортодонтии для планирования лечения аномалий окклюзии и определения его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агашина М.А., Фищев С.Б., Лепилин А.В., и др. Параметры зубных дуг верхней и нижней челюстей в трансверсальном направлении // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 36–39. [Agashina MA, Fishchev SB, Lepilin AV, et al. Parametry zubnykh dug verkhney i nizhney chelyustey v transversal'nom napravlenii. *Stomatologiia detskogo vozrasta i profilaktika*. 2017;16:(1):36-39. (In Russ.)]
2. Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Анатомические особенности инклинации и ангуляции постоянных зубов у людей с различными типами мезогнатических зубочелюстных дуг // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1. – С. 23–30. [Vedeshina EG, Domenyuk DA, Dmitrienko SV. Anatomic features of inclination and angulation of permanent teeth in case of different mesognathic dental arches. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2016;(1):23-30. (In Russ.)]
3. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., и др. Антропометрические особенности челюстно-лицевой области у детей с врожденной патологией в периоде прикуса молочных зубов // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 5–12. [Davydov BN, Domenyuk DA, Dmitrienko SV, et al. Antropometricheskie osobennosti chelyustno-litsevoy oblasti u detey s vrozhdennoy patologiey v periode prikusa molochnykh zubov. *Stomatologiia detskogo vozrasta i profilaktika*. 2018;17(2):5-12. (In Russ.)]
4. Дмитриенко С.В., Иванов Л.П., Миликевич В.Ю., Лободина Л.А. Классификация дефектов зубных рядов у детей и методы ортопедического лечения // Стоматология. – 1994. – № 4. – С. 61–63. [Dmitrienko SV, Ivanov LP, Milikevich VY, Lobodina LA. Klassifikatsiya defektov zubnykh ryadov u detey i metody ortopedicheskogo lecheniya. *Stomatologiia*. 1994;(4):61-63. (In Russ.)]
5. Дмитриенко С.В., Краюшкин А.И., Воробьев А.А., Фомина О.Л. Атлас аномалий и деформаций челюстно-лицевой области. – М., 2006. [Dmitrienko SV, Krayushkin AI, Vorobyov AA, Fomina OL. Atlas anomaliy i deformatsiy chelyustno-litsevoy oblasti. Moscow; 2006. (In Russ.)]
6. Дмитриенко С.В., Климова Н.Н., Филимонова Е.В., Дмитриенко Д.С. Применение эстетических протетических конструкций в клинике стоматологии детского возраста // Ортодонтия. – 2007. – № 4. – С. 25–28. [Dmitrienko SV, Klimov NN, Filimonova EV, Dmitrienko DS. Application aesthetic dentures in clinic of children's stomatology. *Ortodontiya*. 2007;(4): 25-28. (In Russ.)]
7. Дмитриенко С.В., Краюшкин А.И., Перепелкин А.И., и др. Очерки стоматологической анатомии. – Волгоград, 2017. [Dmitrienko SV, Krayushkin AI, Perepelkin AI, et al. Ocherki stomatologicheskoy anatomii. Volgograd; 2017. (In Russ.)]
8. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Биометрическое обоснование основных линейных размеров зубных дуг для определения тактики ортодонтического лечения техникой эджуайс (часть I) // Институт стоматологии. – 2016. – № 1. – С. 76–78. [Domenyuk DA, Davydov BN, Vedeshina EG, Dmitrienko SV. Biometric justification of main linear dimensions of the dental arches in orthodontic treatment tactics' development using edgewise orthodontic technique. *Institut stomatologii*. 2016;(1):76-78. (In Russ.)]
9. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Биометрическое обоснование основных линейных размеров зубных дуг для определения тактики ортодонтического лечения техникой эджуайс (часть II) // Институт стоматологии. – 2016. – № 2. – С. 66–67. [Domenyuk DA, Davydov BN, Vedeshina EG, Dmitrienko SV. Biometric justification of main linear dimensions of the dental arches in orthodontic treatment tactics' development using edgewise orthodontic technique. *Institut stomatologii*. 2016;(2):66-67. (In Russ.)]
10. Фищев С.Б., Севастьянов А.В., Орлова И.В. Морфометрические параметры лицевого скелета у людей

с уменьшенной высотой гнатической части лица // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 67–70. [Fishchev SB, Sevastyanov AV, Orlova IV. Morphological facial features of people with the reduced height of the gnathic part of the face. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(3):67-70. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED5367-70.

11. Domenyuk DA, Vedeshina E, Dmitrienko SV. Certain parameters of incomplete dental arches with missing premolars after orthodontic treatment. In: Proceedings of the III Japanese-Russian International Conference on Socially Significant Human Diseases: Medical, Environmental and Technical Problems, and these Solutions; Obihiro, Japan, June 2016. Obihiro; 2016. P. 81-82.
12. Domenyuk DA, Vedeshina E, Dmitrienko SV. Choice of metallic arches and braces press ription in view of individual shape of dental arches. In: Proceedings of the III Japanese-Russian International Conference on Socially Significant Human Diseases: Medical, Environmental and Technical Problems, and these Solutions; Obihiro, Japan, June 2016. Obihiro; 2016. P. 83-84.
13. Domenyuk DA, Dmitrienko SV, Porfyriadis MP. Major telerenthengogram indicators in people with various growth types of facial area. *Archiv euromedica*. 2018;8(1):19-24.
14. Domenyuk DA, Lepilin *A*V, Fomin IV, et al. Improving odontometric diagnostics at jaw stone model examination. *Archiv euromedica*. 2018;8(1):34-35.
15. Lepilin *A*V, Fomin IV, Domenyuk DA, et al. Diagnostic value of cephalometric parameters at graphic reproduction of tooth dental arches in primary teeth occlusion. *Archiv euromedica*. 2018;8(1):37-38.

◆ Информация об авторах

Маргарита Николаевна Пуздырева — ассистент, кафедра стоматологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: seven-spb@yandex.ru.

Игорь Викторович Фомин — канд. мед. наук, заведующий отделением ортопедической и общей стоматологии с зуботехнической лабораторией клинико-диагностического центра. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва. E-mail: fominiv67@mail.ru.

Роман Сергеевич Субботин — аспирант, кафедра стоматологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: roma.seregin.92@mail.ru.

Сергей Борисович Фищев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра стоматологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: super.kant@yandex.ru.

Андрей Александрович Кондратюк — аспирант, кафедра стоматологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kondratyuk.andrey@icloud.com.

Ирина Викторовна Орлова — канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: super.kant@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Margarita N. Puzdyreva — Assistant Professor, Department of Dentistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: seven-spb@yandex.ru.

Igor V. Fomin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Head of the Department of Orthopedic and General Dentistry with Dental Laboratory of Clinical-Diagnostic Centre. Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: fominiv67@mail.ru.

Roman S. Subbotin — Postgraduate Student, Department of Dentistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: roma.seregin.92@mail.ru.

Sergey B. Fishchev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Dentistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: super.kant@yandex.ru.

Andrey A. Kondratyuk — Postgraduate Student, Department of Dentistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kondratyuk.andrey@icloud.com.

Irina V. Orlova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Dentistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: super.kant@yandex.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10445-50

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ АГОНИСТАМИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

© О.В. Лагно [1], М.Е. Туркунова [1], Е.Б. Башнина [2]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Для цитирования: Лагно О.В., Туркунова М.Е., Башнина Е.Б. Опыт лечения преждевременного полового созревания агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона длительного действия // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 45–50. https://doi.org/10.17816/PED10445-50

Поступила: 11.06.2019 Одобрена: 15.07.2019 Принята к печати: 19.08.2019

Центральное преждевременное половое созревание (ЦППС) занимает важное место в практике детского эндокринолога. В лечении всех форм ЦППС используют препараты группы агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, фармакологическое действие которых основано на десенсибилизации гипофиза к стимулирующему воздействию гонадотропин-рилизинг-гормона. Терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона позволяет остановить прогрессирование полового развития, снизить темпы костного созревания и тем самым увеличить конечный рост ребенка. В статье продемонстрирована структура диспансерной группы пациентов с ЦППС, которым был назначен препарат группы агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона пролонгированного действия. Проанализированы результаты наблюдения пациентов с идиопатическим ЦППС, получавших терапию Трипторелином 3,75 мг в стандартном режиме 1 раз в 28 дней и переведенных на Трипторелин 11,25 мг 1 раз в 3 мес., а также пациентов с разными формами ЦППС с впервые установленным диагнозом. Представленные результаты лечения препаратами Трипторелина 11,25 мг путем внутримышечных инъекций в режиме 1 раз в 3 мес. в сравнении с результатами лечения пациентов Трипторелином 3,75 мг в режиме внутримышечных инъекций 1 раз в 28 дней у пациентов с ЦППС показали свою эффективность. Препараты группы агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона пролонгированного действия тормозят развитие вторичных половых признаков, приводят к уменьшению размеров внутренних гениталий у лиц женского пола и наружных гениталий у лиц мужского пола, снижают прогрессирование костного возраста. Отмечено также, что сокращение частоты инъекций препаратов данной группы с 1 раза в 28 дней до 1 раза в 3 мес. позитивно влияет на эмоциональное состояние детей, получающих в течение длительного периода (3–6 лет) данное лечение.

Ключевые слова: гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие; идиопатическое центральное преждевременное половое развитие; лечение агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона; Трипторелин.

EXPERIENCE OF TREATMENT PRECOCIOUS PUBERTY BY GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS OF PROLONGED ACTION

© O.V. Lagno [1], M.E. Turkunova [1], E.B. Bashnina [2]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Lagno OV, Turkunova ME, Bashnina EB. Experience of treatment precocious puberty by gonadotropin-releasing hormone agonists of prolonged action. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):45-50. https://doi.org/10.17816/PED10445-50

Received: 11.06.2019 Revised: 15.07.2019 Accepted: 19.08.2019

Central precocious puberty (CPP) occupies an important place in the practice of pediatric endocrinologist. In the treatment of all forms of CPP, there are used drugs of GnRH (gonadotropin-releasing hormone) agonists group, whose pharmacological effect of is based on desensitization of the pituitary gland to the stimulating effect of GnRH. Therapy with agonist of gonadotropin-releasing hormone allows to stop the progression of sexual development, reduce the rate of bone maturation and, thereby, increase the final growth of the child. The article demonstrates the structure of the dispensary group of patients with CPP who were treated with the agonists GnRH of prolonged action. There has been conducted the analysis of the observation results of patients with idiopathic CPP who received 3.75 mg Triptorelin therapy in the standard regimen once every 28 days and transferred to Tryptorelin 11.25 mg once every 3 months, as well as patients with different forms of CPP with a newly established diagnosis. The presented results of treatment with 11.25 mg Triptorelin drugs by intramuscular injection in a regimen of 1 time in 3 months in comparison with the results of treatment with 3.75 mg of Triptorelin patients in the regimen of intramuscular injections once every 28 days in patients with CPP showed their effectiveness. Preparations of the agonists GnRH group of prolonged action inhibit the development of secondary

sexual characteristics, lead to a decrease in the size of the internal genitalia in female and external genitalia in male and reduce the progression of bone age. It was also noted that reducing the frequency of injections of drugs of this group from 1 time in 28 days to 1 time in 3 months positively affects the emotional state of children receiving this treatment for a long period (3-6 years).

Keywords: gonadotropin dependent precocious puberty; idiopathic central precocious puberty; GnRH agonist treatment; Triptorelin.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Преждевременное половое развитие характеризуется появлением вторичных половых признаков до 8 лет у девочек, до 9 лет у мальчиков. Клинически центральное преждевременное половое созревание (ЦППС) проявляется ускорением физического развития, преждевременным появлением вторичных половых признаков, ранним закрытием зон роста и формированием низкорослости во взрослом возрасте [3, 4].

Терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) пролонгированного действия с целью подавления прогрессирования полового развития и увеличения конечного роста проводят уже более 20 лет. Трипторелин 3,75 мг эффективно подавляет секрецию гонадотропинов и половых стероидных гормонов, что, в свою очередь, приводит к остановке развития вторичных половых признаков и у части пациентов к их регрессу, способствует регуляции поведения пациентов [1, 7, 10].

Условиями терапии агонистов ГнРГ пролонгированного действия являются непрерывность терапии, ведение календаря и соблюдение режима инъекций. Регулярное введение препаратов агонистов ГнРГ пролонгированного действия обусловливает постоянную повышенную концентрацию его в крови, что способствует подавлению секреции гонадотропных гормонов — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ). Сокращение секреции гонадотропных гормонов гипофиза ведет к снижению продукции половых гормонов в яичниках или яичках. Длительная терапия Трипторелином эффективно позволяет скорректировать костный возраст пациентов и обеспечивает достижение оптимального роста у детей с ЦППС [5, 11, 12].

Доказана обратимость воздействия этой группы препаратов. Нормальное половое созревание происходит через 6–12 мес. после отмены терапии. Обзор научных публикаций последних лет подтверждает эффективность использования Трипторелина у детей с ЦППС [2, 9, 12].

В педиатрической практике уменьшение количества инъекций чрезвычайно важно для улучшения приверженности лечению пациентов. В связи с появлением новых фармакологических форм агонистов ГнРГ пролонгированного действия, таких как Трипторелин 11,25 мг (трипторелина памоат, в пересчете на трипторелин 11,25 мг), и использованием их в педиатрической практике обсуждаются принципы лечения и эффективности терапии ЦППС [7–9].

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость Трипторелина 11,25 мг у детей с ЦППС при переводе с Трипторелина 3,75 мг и при старте с терапии Трипторелином 11,25 мг.

Критериями эффективности терапии агонистами ГнРГ пролонгированного действия являются:

- снижение скорости роста до возрастной нормы;
- отсутствие прогрессирования полового развития или регресс вторичных половых признаков;
- увеличение костного возраста (КВ) не более чем на 1 год в течение текущего года;
- базальный уровень ЛГ и эстрадиола (Э2) для девочек, тестостерона (Т) для мальчиков может служить критерием эффективности в случае изначально повышенного уровня этих гормонов.

Через 3–6 мес. от начала терапии в сомнительных случаях проводят пробу с ГнРГ (отсутствие выброса ЛГ во время пробы более 4 ЕД/л) [3].

В Санкт-Петербурге лечение ЦППС агонистами ГнРГ проводят с 2002 г. [1]. Пациенты получали Трипторелин 3,75 мг. С 2016 г. начата терапия Трипторелином 11,25 мг.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В Санкт-Петербурге в настоящее время в регистр орфанных заболеваний с диагнозом ЦППС включены 56 пациентов, все получают Трипторелин 11,25 мг.

Структура диспансерной группы пациентов с ЦППС представлена на рис. 1.

В 50 % случаев встречается идиопатический вариант ЦППС. Дети с резидуально-органическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) составляют 23 % пациентов. На долю опухолей ЦНС (глиомы, астроцитомы хиазмально-селлярной области и дна III желудочка) приходится 7 % всех случаев ЦППС. У 16 % встречается гипоталамическая гамартома, которая представляет собой эктопию гипоталамической ткани, вызванную миграцией нейронов в эмбриональном периоде, и секретирующая ГнРГ. Пациенты, у которых на фоне

Рис. 1. Структура диспансерной группы пациентов с центральным преждевременным половым созреванием в Санкт-Петербурге (%): ЦППС — центральное преждевременное половое созревание; ЦНС — центральная нервная система; ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников

Fig. 1. The structure of the dispensary group of patients with CPP in St. Petersburg (%)

простой вирильной и неклассической форм врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) развился синдром ЦППС, составляют 4 %.

Для анализа эффективности Трипторелина 11,25 мг были взяты данные амбулаторных карт пациентов с ЦППС за период наблюдения 12 мес.: физикальное обследование с оценкой физического и полового развития; гормональное обследование (базальные уровни ФСГ, ЛГ, Э2, тестостерона за 1–3 дня до плановой инъекции); данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза у девочек; рентгенографии кистей с оценкой КВ.

Проведен анализ результатов наблюдения 10 девочек с идиопатическим ЦППС, получавших терапию Трипторелином 3,75 мг в стандартном режиме 1 раз в 28 дней и переведенных на Трипторелин 11,25 мг 1 раз в 3 мес., и 10 человек с впервые установленным диагнозом ЦППС: 8 девочек и 2 мальчиков, которым был назначен Трипторелин 11,25 мг 1 раз в 3 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первую группу вошли пациентки с идиопатическим ЦППС. Возраст начала терапии Трипторелином 3,75 мг у пациентов в среднем составил 6,5 года (±1 год 1 мес.), возраст, когда они обследовались, получая Трипторелин 3,75 мг, — 7 лет 8 мес. (±1 год). Через 6–12 мес. после перевода на терапию Трипторелином 11,25 мг они были обследованы повторно. Клинические признаки прогрессирования пубертата у пациенток отсутствовали. У большинства девочек настроение было стабильным. Родители двух пациенток отмечали усиление эмоциональной лабильности за 2–3 дня перед очередной инъекцией Трипторелина 11,25 мг. В то же время родители трех пациенток указывали на улучшение психоэмоционального состояния детей при переводе на Трипторелин 11,25 мг. Все пациентки чувствовали себя комфортнее при режиме инъекций 1 раз в 3 мес: меньше выражали беспокойство перед очередной инъекцией, спокойнее шли на процедуру в поликлинику.

Средние (М) базальные уровни ЛГ, ФСГ и Э2 как при лечении Трипторелином 3,75 мг, так и при лечении Трипторелином 11,25 мг были сопоставимы ($p \leq 0{,}001$):

М ($ЛГ_{3{,}75\ мг}$) = 0,92 (±0,79) мМЕ/мл;
М ($ЛГ_{11{,}25\ мг}$) = 0,44 (±0,47) мМЕ/мл;
М ($ФСГ_{3{,}75мг}$) = 1,62 (±1,28) мМЕ/мл;
М ($ФСГ_{11{,}25\ мг}$) = 1,91 (±0,95) мМЕ/мл;
М ($Э2_{3{,}75\ мг}$) = 13,2 (±12,2) пг/мл;
М ($Э2_{11{,}25\ мг}$) = 13,6 (±12,8) пг/мл.

У 80 % пациенток первой и второй групп уровень Э2 не превышал 20 пг/мл как при дозе 3,75 мг, так и при дозе 11,25 мг (рис. 2).

В первой группе пациенток с идиопатическим ЦППС длина тела матки на терапии Трипторелином 3,75 мг составляла в среднем 28 ± 7,7 мм, через 6–12 мес. лечения Трипторелином 11,25 мг показатели длины тела матки находились в пределах 33,9 ± 5,1 мм. По данным УЗИ органов малого таза у двух пациенток отмечалось увеличение длины матки на 12 и 9 мм, хотя у остальных средние показатели длины матки в группе наблюдения не превысили 34 мм, что является индикатором отсутствия гормональной стимуляции [6].

Вторую группу составили пациенты, у которых терапия начиналась с Трипторелина 11,25 мг:

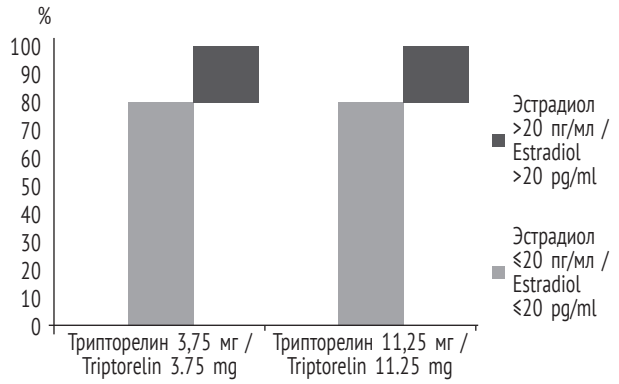


Рис. 2. Количество пациенток (%), у которых уровни базального эстрадиола не превышали 20 пг/мл при лечении Трипторелином 3,75 мг и 11,25 мг

Fig. 2. The number of patients (%) whose basal estradiol levels of did not exceed 20 pg / ml when treated with 3.75 mg and 11.25 mg of Triptorelin

у 4 детей — идиопатическое ЦППС, у 3 детей — ЦППС на фоне резидуально-органического поражения ЦНС, у 1 ребенка 3,5 года — гамартома серого бугра. Представленная когорта пациентов отражает структуру ЦППС. Период наблюдения пациентов составил 6–12 мес.

Клинически отсутствовало прогрессирование вторичных половых признаков. У пациенток с идиопатическим ЦППС уже через 2 мес. произошли изменения в поведенческих реакциях: реже возникали эпизоды перепада настроения, дети стали спокойнее.

Показательны темпы роста до лечения препаратами группы антагонистов ГнРГ и на фоне терапии Трипторелином 11,25 мг: 11,2 ± 3,6 и 5,75 ± 1,5 см/год соответственно, что отвечает критерию эффективности по снижению скорости роста до возрастной нормы.

У большинства детей из первой группы заметных изменений скорости роста при переходе на терапию Трипторелином 11,25 мг с терапии Трипторелина 3,75 мг не наблюдалось, что отражено на рис. 3.

Оценена динамика КВ. Согласно критериям эффективности терапии агонистами ГнРГ прогрессия КВ допустима не более чем 1 год за год лечения. В первой группе у 8 из 10 человек патологической прогрессии КВ отмечено не было. В группе пациентов, стартующих с Трипторелина 11,25 мг, за год наблюдения показатели КВ стабилизировались у 7 из 10 детей.

Базальные уровни ЛГ за 1–3 дня до инъекции Трипторелином 11,25 мг у большинства пациентов второй группы находились в диапазоне 0,47 ± 0,38 мМе/мл. У 6 из 8 пациенток был исходно повышен уровень Э2 (39,4 ± 17,2 пг/мл). На фоне терапии Трипторелином 11,25 мг установлено значительное снижение базального уровня Э2 — 6,05 ± 2,85 пг/мл ($p \leq 0{,}001$).

У одной пациентки с исходно нормальным показателем Э2 был повышен уровень ЛГ (7,49 мМе/мл),

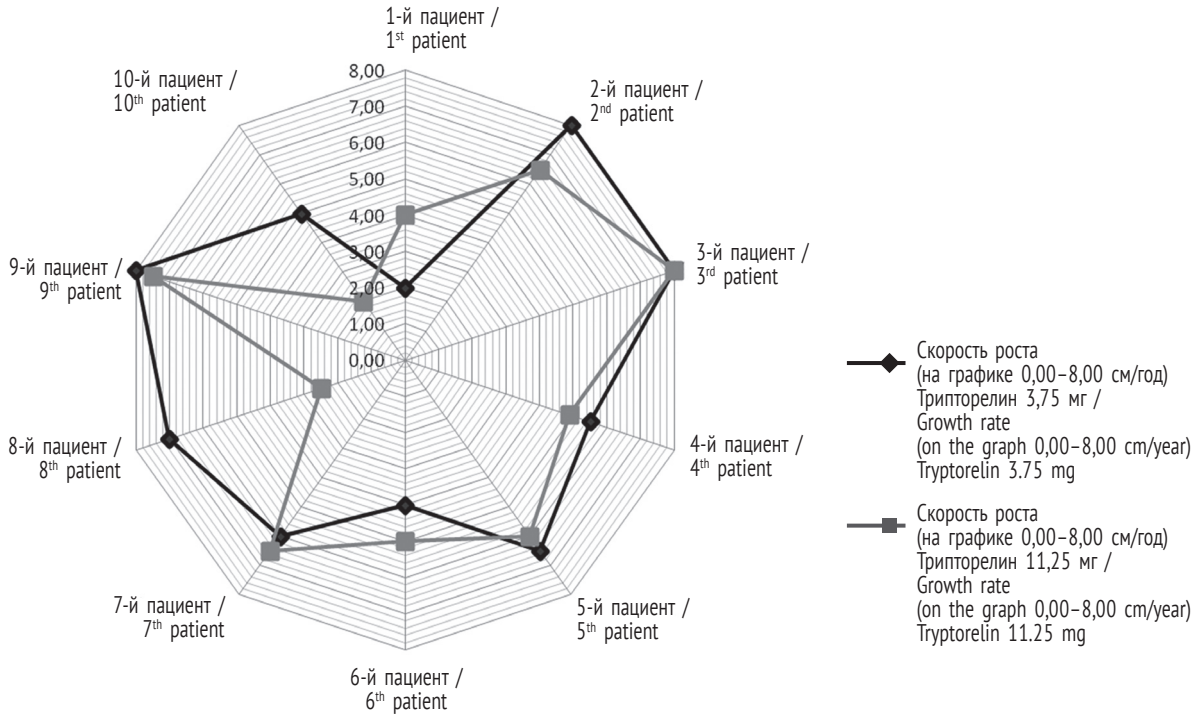


Рис. 3. Скорость роста (см/год) при лечении Трипторелином в дозе 3,75 и 11,25 мг

Fig. 3. Growth rate (cm/year) in the treatment of Tryptorelin at a dose of 3.75 mg and 11.25 mg

через 6 мес. терапии базальный уровень ЛГ был 0,8 мМЕ/мл, а Э2 — 4,2 пг/мл.

Еще у одной пациентки с исходно нормальными уровнями ЛГ (0,58 мМЕ/мл) и Э2 (5 пг/мл) стимулированный уровень ЛГ составил 25 мМЕ/л. На фоне терапии произошел регресс вторичных половых признаков. Через 6 мес. лечения уровень Э2 оказался менее 5 пг/мл, а уровень ЛГ — 0,28 мМЕ/мл.

По данным литературы, базальный уровень ЛГ менее 0,3 мМе/мл свидетельствует об эффективности терапии препаратами агонистами ГнРГ пролонгированного действия [6].

Поскольку прогрессия КВ отсутствовала и размеры матки уменьшились на фоне терапии Трипторелином 11,25 мг, необходимости в проведении повторной стимуляционной пробы не было.

Показательно снижение уровня тестостерона у двух мальчиков с 5,14 до 0,025 нг/мл и с 86,9 до 0,5 нг/мл через 6 мес. от начала лечения Трипторелином 11,25 мг.

Следует сказать о сокращении размеров яичек у мальчиков с 12 до 8 $см^3$ и уменьшении длины матки у девочек с $39,9 \pm 6,2$ до $34,2 \pm 4,4$ мм через 12 мес. после начала терапии Трипторелином 11,25 мг.

В первой группе пациенток с идиопатическим ЦППС длина тела матки на терапии Трипторелином 3,75 мг составляла в среднем $28 \pm 7,7$ мм, через 6–12 мес. лечения Трипторелином 11,25 мг показатели длины тела матки находились в пределах $33,9 \pm 5,1$ мм. По данным УЗИ органов малого таза у двух девочек отмечалось увеличение длины матки на 12 и 9 мм, хотя у остальных пациенток средние показатели длины матки в группе наблюдения не превысили 34 мм, что является индикатором отсутствия гормональной стимуляции [6].

Если, несмотря на проводимую терапию, пубертат прогрессирует, в зарубежных руководствах рекомендован перевод на инъекции препаратов группы агонистов ГнРГ в дозе 3,75 мг 1 раз в месяц и при отсутствии терапевтического эффекта — увеличение дозы в 2 раза — до 7,5 мг [6]. В Российских клинических рекомендациях в случае недостаточного подавления секреции гонадотропинов указано на возможность увеличения дозы препарата в 2 раза или сокращения интервала между инъекциями до 21 дня [3].

ВЫВОДЫ

Трипторелин 11,25 мг эффективно подавляет секрецию гонадотропина и половых стероидных гормонов, нивелирует ускоренное созревание скелета и в долгосрочном прогнозе определяет профилактику низкорослости.

Мониторинг наблюдения пациентов с ЦППС показал сопоставимую эффективность лечения агонистами ГнРГ пролонгированного действия 3,75 и 11,25 мг. При этом уменьшение числа инъекций при использовании препарата с длительностью действия 3 мес. благотворно влияет на психическое и эмоциональное состояние ребенка, может быть рекомендовано в случае необходимости более редких инъекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башнина Е.Б., Корытко Т.Е. Отдаленные результаты лечения гонадотропинзависимого преждевременного полового развития аналогами люлиберина // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 40–42. [Bashnina EB, Korytko TE. Long-term effects of luteinizing hormone-releasing hormone analogues treatment in patients with gonadotrophin-dependent precocious puberty. *Practitioner.* 2013;(11):40-42. (In Russ.)]
2. Болмасова А.В., Карева М.А., Орлова Е.М. Особенности течения, диагностики и терапии детей с преждевременным половым развитием при гипоталамической гамартоме и идиопатической форме // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58. – № 1. – С. 17–22. [Bolmasova AV, Kareva MA, Orlova EM. Peculiarities of the clinical course, diagnostics, and therapy of premature sexual development in the children presenting with its idiopathic form and with hypothalamic hamartoma. *Problems of endocrinology*. 2012;58(1):17–22. (In Russ.)]
3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей Ф32 с эндокринными заболеваниями [интернет] / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 277–294. [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases [internet]. Ed. by I.I. Dedov, V.A. Peterkova. Moscow: Practica; 2014. P. 277–294. (In Russ.)]. Доступно по: http://nauka.x-pdf.ru/17raznoe/41649-11-federalnie-klinicheskie-rekomendacii-protokoli-vedeniyu-deteyf32-endokrinnimi-zabolevaniyami-pod-red-dedova-peterko.php. Ссылка активна на 12.08.2019.
4. Эндокринные заболевания у детей и подростков: руководство для врачей / под ред. Е.Б. Башниной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 411 с. [Endocrine diseases in children and adolescents: a guide for doctors. Ed. by E.B. Bashnina. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 411 p. (In Russ.)]
5. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(2):140-144. https://doi.org/10.1530/eje.0.1410140.

6. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, et al. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):163-172. https://doi.org/10.1590/2359-3997000000144.
7. Carel JC, Blumberg J, Symour C, et al. Three-month sustained release triptorelin (11.25mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(1):199-124. https://doi.org/10.1530/eje.1.02056.
8. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, et al. Central precocious puberty: treatment with triptorelin 11.25 mg. *Scientific World Journal*. 2012;2012:583751. https://doi.org/10.1100/2012/583751.
9. Durand A, Tauber M, Patel B, Dutailly P. Meta-analysis of paediatric patients with central precocious puberty treated with intramuscular triptorelin 11.25 mg 3-month prolonged-release formulation. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(4):224-232. https://doi.org/10.1159/000456545.
10. Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):15-20. https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304414.
11. Swaenepoel C, Chaussain JL, Roger M. Long-term results of long-acting luteinizing-hormone-releasing hormone agonist in central precocious puberty. *Horm Res*. 1991;36(3-4):126-130. https://doi.org/10.1159/000182145.
12. Zenaty D, Blumberg J, Liyanage N, et al. A 6-month trial of the efficacy and safety of triptorelin pamoate (11.25 mg) every 3 months in children with precocious puberty: a retrospective comparison with triptorelin acetate. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(3):188-195. https://doi.org/10.1159/000448840.

◆ Информация об авторах

Ольга Васильевна Лагно — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: olga1526@yandex.ru.

Мария Евгеньевна Туркунова — аспирант, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 89650505452@mail.ru.

Елена Борисовна Башнина — д-р мед. наук, профессор, кафедра эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: bashnina@mail.ru.

◆ Information about the authors

Olga V. Lagno — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Childhood Diseases with a Course of General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olga1526@yandex.ru.

Mariia E. Turkunova — Postgraduate Student, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 89650505452@mail.ru.

Elena B. Bashnina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Endocrinology named after V.G. Baranov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bashnina@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10451-59

ВЫДЕЛЕНИЕ ГОЛОСА ЦЕЛЕВОГО ДИКТОРА В УСЛОВИЯХ РЕЧЕВОЙ КОНКУРЕНЦИИ У ШКОЛЬНИКОВ С РАЗЛИЧНЫМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СТАТУСОМ

© В.О. Еркудов [1], Е.А. Огородникова [2], А.П. Пуговкин [1], И.В. Сергеев [2], Т.Н. Сляпцова [3], Е.О. Кундрат [1], П.А. Лупанова [1], М.А. Пахомова [1], М.Д. Денисенко [4], А.Л. Балашов [1]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург;
[3] ГБОУ «Средняя образовательная школа № 225 Адмиралтейского района Санкт-Петербурга»;
[4] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Еркудов В.О., Огородникова Е.А., Пуговкин А.П., и др. Выделение голоса целевого диктора в условиях речевой конкуренции у школьников с различным психоэмоциональным статусом // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 51–59. https://doi.org/10.17816/PED10451-59

Поступила: 10.06.2019 Одобрена: 15.07.2019 Принята к печати: 19.08.2019

Оценку параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) как объективных маркеров психоэмоционального состояния широко используют в условиях образовательного учреждения. Эта методика может быть применена при тестировании восприятия речевых сигналов у школьников. **Цель работы** – сравнительный анализ характеристик ВСР, как объективного показателя, связанного с психоэмоциональным напряжением школьника и слухового восприятия речи в условиях сложной сцены: конкуренции речевых сигналов, произнесенных разными голосами. **Методы.** Обследовано 44 подростка обоего пола от 13 до 16 лет. У испытуемых были зарегистрированы основные показатели ВСР и результаты распознавания конкурирующих речевых сигналов – разных слов, одновременно произнесенных женским и мужским голосом. Анализ показателей ВСР позволил выявить преобладание тонуса симпатической или парасимпатической нервной системы и позволил судить, соответственно, о высоком или умеренном психоэмоциональном напряжении у конкретного испытуемого. **Результаты.** При выделении целевых слов, произнесенных женским голосом, число правильных распознаваний у детей с преобладанием тонуса симпатической системы составило 96 %, парасимпатической – 87 %. При выделении и распознавании слов, произнесенных мужским голосом оно было одинаковым у детей с преобладанием и симпатической и парасимпатической нервных систем – по 88 %. Поскольку в начальной школе педагогический состав представлен в основном женщинами, возможно, в развивающемся мозгу ребенка имеет место более эффективное запечатление женского тембра голоса. В условиях психоэмоционального напряжения эти связи используются с повышенной эффективностью.

Ключевые слова: подростки; вариабельность сердечного ритма; тонус вегетативной нервной системы; мужской голос; женский голос; школьная среда.

TARGET ANNOUNCER VOICE DETECTION BY SHCOOLCHILDREN OF DIFFERENT PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS IN CASE OF VOCAL COMPETITION

© V.O. Yerkudov [1], E.A. Ogorodnikova [2], A.P. Pugovkin [1], I.V. Sergeev [2], T.N. Sliaptsova [3], E.O. Kundrat [1], P.A. Lupanova [1], M.A. Pakhomova [1], M.D. Denisenko [4], A.L. Balashov [1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russia;
[3] Secondary school No. 225, St. Petersburg, Russia
[4] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Yerkudov VO, Ogorodnikova EA, Pugovkin AP, et al. Target announcer voice detection by shcoolchildren of different psychophysiological status in case of vocal competition. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(4):51-59. https://doi.org/10.17816/PED10451-59

Received: 10.06.2019 Revised: 15.07.2019 Accepted: 19.08.2019

Management of variability of the cardiac rhythm (VCR) is widely applied as a marker of psycho emotional state in educational institutions. This approach is suitable for testing properties of the pupils for the detection of vocal signals. **The aim of the study** was a comparative analysis of VCR as an objective parameter corresponded with psycho-emotional tension and acoustic perception of the speech in youngsters under sophisticated condition of the competition between vocal

signals pronounced by different individuals. **Methods.** VCR was measured in 44 male and female youngsters 13–16 years old with the comparison of identification of competing acoustic signals – random sequences of words simultaneously pronounced by male or female voice. VCR analysis provided distinction the prevalence of sympathetic versus parasympathetic tone reflecting high or moderate level of psycho-emotional tension. **Results.** Identification of target words pronounced by female voice in subjects with prevalence of sympathetic or parasympathetic tone was correct in 96% and 87% respectively. Target words pronounced by the male voice were correctly identified in 88% cases in both groups. It is suggested that in primary schools where women compose majority of teachers, the developing juvenile brain imprints the corresponding acoustic wave band. Under the conditions of psycho-emotional tension these links are realized with maximal effectiveness.

Keywords: female voice; male voice; parasympathetic tone; secondary school; sympathetic tone; teenagers; variability of cardiac rhythm.

Процесс адаптации детей к образовательной среде нередко сопровождает формирование у них тревожных состояний, сочетающихся с изменением регуляции сердечной деятельности [6, 11]. Увеличение тонуса симпатической нервной системы в отношении сердца и, как следствие, изменение кардиоритма при развитии психоэмоционального напряжения у ребенка в условиях средней школы [6, 11, 12] открывает возможность использования скринингового анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) в качестве маркера данного состояния [7, 9]. Эта возможность может быть применена к условиям тестирования восприятия речевых сигналов у школьников разного возраста. Акцент в этом направлении определяют современными тенденциями в области коммуникативного поведения детей и статистики проявлений трудностей обучения, связанных с недостаточной сформированностью функции речи и навыков слухового анализа речевых и неречевых сигналов, наблюдающихся с дошкольного возраста. Это имеет место как при наличии специфических сенсорно-когнитивных нарушений, так и при условно нормальном развитии ребенка [15, 17].

Исследование направлено на выявление связи восприятия одного из базовых параметров речи — голоса, участвующего в идентификации и передаче психофизиологических особенностей диктора и интонации высказывания [14, 16], в условиях эмоционально-зависимого преобладания тонуса симпатической либо парасимпатической системы у слушателей. Задача представляется актуальной в связи с проблемой слухового анализа сложной акустической сцены с выделением целевого диктора и распознаванием его речи [23] в условиях образовательной среды. В аспекте усвоения учебной информации значимость этой проблемы многократно возрастает из-за нарастающей визуализации процессов обучения и коммуникации с помощью цифровых технологий.

Цель работы — сравнительный анализ характеристик ВСР как объективного показателя, связанного с психоэмоциональным напряжением школьника и слухового восприятия речи в условиях сложной сцены: конкуренции речевых сигналов, произнесенных разными голосами.

МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках договора о сотрудничестве между Санкт-Петербургским педиатрическим медицинским университетом и средней общеобразовательной школой № 225 Адмиралтейского района Санкт-Петербурга, на базе которой проводилась работа. В обследовании приняли участие 44 подростка обоего пола, из них 31 девушка и 13 юношей в возрасте от 13 до 16 лет — ученики данной школы. Родители или законные представители каждого ребенка подписывали информированное согласие на участие школьника в исследовании. Работа проводилась с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями на 2008 г.). Всем добровольцам в течение факультативного урока-семинара «Основы организации научных исследований» в положении сидя проводили регистрацию фотоплетизмограммы на I пальце правой руки с применением программно-аппаратного комплекса BioMouse («Биомышь исследовательская КПФ-01b», ЗАО «Нейролаб», Россия) с целью последующего анализа кардиоинтервалограммы. Подобный способ получения кардиоинтервалов является эффективным и общепринятым [24, 29]. С помощью компьютерной системы сбора и анализа данных «Комлекс BioMouse», версия 3.1, сборка 4120 (редакция 2733) производства ЗАО «Нейролаб» рассчитывались основные показатели ВСР. Анализировали среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); среднее значение кардиоинтервалов (RR, мс); разброс кардиоинтервалов (MxDMn, мс); среднее квадратичное отклонение NN кардиоинтевала (SDNN, мс); среднеквадратичное различие между длительностью соседних RR интервалов (RMSSD, мс); долю соседних интервалов RR, кото-

рые различаются более, чем на 50 мс, выраженную в процентах (pNN50, %); амплитуду моды — процентное соотношение кардиоинтервалов, попавших в диапазон моды (AMo, %); индекс напряжения вычислялся на основании анализа графика распределения кардиоинтервалов — вариационной пульсограммы (ИН, усл. ед.); мощность и относительную величину (%) высокочастотной составляющей спектра (Hight Frequency, HF, мс^2, и HF, %); мощность и относительную величину низкочастотной составляющей спектра (Low Frequency, LF, мс^2, и LF, %); мощность и относительную величину «очень» низкочастотной составляющей спектра (Very Low Frequency, VLF, мс^2, и VLF, %); мощность и относительную величину в ультранизкочастотной составляющей спектра (Ultra Low Frequency, ULF, мс^2, и ULF, %); суммарную мощность всех компонентов спектра (Total Power, TP, мс^2).

На основании анализа параметров ВСР осуществляли отбор испытуемых в экспериментальные группы согласно общепринятой методике [22]. На первом этапе отбора критерием включения испытуемого в группу детей с преобладанием тонуса симпатической нервной системы (ПТСНС) являлась одна из двух комбинаций у данного испытуемого: либо ИН больше 100 усл. ед. и VLF больше 240 мс^2, либо ИН больше 100 усл. ед. и VLF преимущественно 240 мс^2 [22]. Критерием включения испытуемого в группу детей с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы (ПТПНС) была одна из двух комбинаций у данного испытуемого: либо ИН больше 25 и меньше 100 усл. ед. и VLF больше 240 мс^2, либо ИН меньше 25 усл. ед. и VLF больше 500 мс^2 [22]. Критерием исключения испытуемого из обследования являлось непопадание полученных ИН и (или) VLF в указанные диапазоны. На втором этапе проводилось сравнение всех показателей ВСР с целью выявления их отличительных особенностей в группах детей с ПТСНС и ПТПНС. В соответствии с этой методикой [22], у детей с ПТСНС имеют место статистически значимо большие значения AMo, %, и ИН и меньшие значения RR, MxDMn, RMSSD, pNN50 %, SDNN, TP и HF. Преобладание ПТПНС характеризуется статистически значимым возрастанием значений RR, MxDMn, RMSSD, pNN50 %, SDNN, TP и HF и снижением AMo, %, и ИН. Результаты данного сравнения считались дополнительным критерием разделения испытуемых по преобладанию тонуса вегетативной нервной системы (ВНС). При отсутствии указанных отличий классификация испытуемых на группы с ПТСНС и ПТСНС считалась несостоятельной [22].

Для оценки характеристик слухового анализа использовали тест «Речевой коктейль» из набора инструментальных методик, разработанных в лаборатории психофизиологии речи Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, совместно с Санкт-Петербургским НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ, используемых при реабилитации пациентов после кохлеарной имплантации [10, 19], а также в образовательных учреждениях [4, 17, 19]. Измерения проводили с помощью переносного комплекса, включающего ноутбук, головные телефоны Sennheiser HD555 и запатентованное программное обеспечение AudioStudy version 2.1 для звуковой стимуляции и фиксации ответов испытуемого в формате таблиц Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010 [18]. Прослушивание осуществляли на комфортном уровне стимуляции, соответствующем 60–65 дБ относительно порога слышимости тестового сигнала. Испытуемым предъявляли 10 пар трехсложных слов, произнесенных одновременно двумя дикторами — мужчиной (средняя частота основного тона голоса — F0ср = 108 Гц) и женщиной (F0ср = 185 Гц). Слова не имели семантических связей друг с другом, например «борода», «барабан», «ягода», «диван». Голосовые характеристики дикторов соответствовали стандартным диапазонам распределения значений F0 по половому признаку [14]. Перед испытуемыми стояла задача выделения и распознавания целевых слов из предъявляемого «речевого коктейля». В рамках первой серии опытов целевыми являлись слова, сказанные женским голосом, второй серии — мужским. Программа фиксировала ответы: правильные, ошибочные и пропуски, а также измеряла время реакции на слуховой стимул у испытуемого [18].

Сравнение показателей ВСР, а также времени реакции на звуковой стимул у детей в двух независимых выборках (группы ПТСНС и ПТПНС) проводили с применением *U*-критерия Манна–Уитни. Вычисления производили с применением встроенных функций Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010; программы статистической обработки данных Past version 2.17, Norway, Oslo, 2012 [21, 26]. Количественное сравнение числа правильных или ошибочных ответов и пропусков проводилось оценкой однородности распределения данных показателей у детей в группах ПТСНС и ПТПНС. Для этого использовали точный критерий Фишера для таблиц сопряженности признаков 2 × 3 с вычислением доли правильных или ошибочных ответов и пропусков у испытуемых в двух экспериментальных группах. Расчеты производили с применением встроенных функций

Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010 и алгоритма статистической обработки данных StatXact-8 с программной оболочкой Cytel Studio version 8.0.0 [21]. Во всех случаях статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде: средних значений параметра ВСР или времени реакции на звуковой стимул, доли правильных или ошибочных ответов и пропусков у испытуемых в группах ПТСНС и ПТПНС, а также нижней границы 95 % доверительного интервала (CI); верхней границы 95 % доверительного интервала параметра ВСР или времени реакции на звуковой стимул, параметра ВСР или времени реакции на звуковой стимул (μ (L.L.; U.L. 95 % CI)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования выявлено долевое соотношение испытуемых с ПТСНС 0,16 (0,07; 0,31) и ПТПНС 0,84 (0,69; 0,93) по отношению к общему числу обследованных, что соответствует данным литературы [3, 6, 13].

Анализ показал, что у детей с ПТСНС имеют место статистически значимо большие значения АМо, %, и ИН и статистически меньшие значения RR, MxDMn, RMSSD, pNN50 %, SDNN, TP и HF, чем у школьников с ПТПНС (табл. 1). У испытуемых с ПТПНС обнаружено статистически значимо большие значения RR, MxDMn, RMSSD, pNN50 %, SDNN, TP и HF и статистически значимо меньшие значения АМо, %, и ИН, чем у детей с ПТСНС (табл. 1).

Из результатов исследования видно, что при выявлении целевого слова, произнесенного женским голосом, распределение доли правильных или ошибочных ответов и пропусков не однородно и отличается у испытуемых в группе с ПТСНС и ПТПНС. Следовательно, доли правильных или ошибочных ответов и пропусков зависят от преобладания тонуса вегетативной нервной системы на выбранном уровне значимости (табл. 2).

Определено, что при выявлении целевого слова, произнесенного мужским голосом, распределение доли правильных или ошибочных ответов и пропусков однородно и не отличается у испытуемых в группах с ПТСНС и ПТПНС. Следовательно, доли правильных или ошибочных ответов и пропусков не зависят от преобладания тонуса вегетативной нервной системы на выбранном уровне значимости (табл. 3).

При этом гендерных различий восприятия целевого слова, произнесенного мужским и женским голосом, не обнаружено: распределение доли правильных или ошибочных ответов и пропусков

Таблица 1 / Table 1

Оценка тонуса вегетативной нервной системы по комплексу показателей ВСР (μ (L.L.; U.L. 95 % CI))
Assessment of vegetative system tone by a complex of cardiac rhythm variability (μ (L.L.; U.L. 95 % CI))

Показатель / Parameter	Группа детей / Children		*p*-значения / *p*-values
	С ПТСНС / With prevailing sympathetic nervous system	С ПТПНС / Wailing parasympathetic nervous system	
ЧСС, уд/мин / Heart rate, contractions per minute	94,87 (89,07; 100,87)	72,16 (73,54; 80,76)	0,0001906
RR, мс	633,86 (596,36; 671,35)	794,85 (754,17; 835,53)	0,0001905
MxDMn, мс	273,43 (279,27; 299,58)	675,44 (576,67; 775,20)	$3,20 \cdot 10^{-5}$
SDNN, мс	42,43 (35,15; 49,71)	133,18 (104,62; 161,74)	$3,88 \cdot 10^{-5}$
RMSSD, мс	604,30 (547,94; 660,66)	1198,58 (1078,80; 1318,30)	$3,65 \cdot 10^{-5}$
pNN50, %	3,80 (2,61; 4,99)	15,91 (13,62; 18,21)	$3,641 \cdot 10^{-5}$
АМо, %	43,91 (35,50; 52,33)	27,47 (24,90; 30,05)	0,0003077
ИН, усл. ед.	128,23 (99,43; 157,03)	36,76 (29,46; 44,07)	$3,193 \cdot 10^{-5}$
HF, мс^2	865,79 (691,18; 1040;40)	1603,68 (1448,30; 1759,10)	0,0002427
HF, %	38,17 (34,23; 42,11)	31,62 (28,31; 34,93)	0,0639
LF, мс^2	909,03 (707,80; 1110,30)	1940,21 (1691,30; 2189,10)	0,118
VLF, мс^2	378,53 (308,31; 448,75)	1437,47 (1101,80; 1773,10)	0,000165
VLF, %	16,69 (14,87; 18,51)	23,05 (20,49; 25,61)	0,03754
ULF, мс^2	124,96 (71,91; 178,00)	684,85 (449,83; 919,86)	0,0073
ULF, %	5,43 (3,49; 7,37)	9,76 (7,36; 12,17)	0,2212
TP, мс^2	2278,30 (1855,60; 2701,00)	5666,21 (4828,90; 6503,60)	$4,166 \cdot 10^{-5}$

однородно и не отличается у юношей и девушек. Следовательно, доли правильных или ошибочных ответов и пропусков не зависят от гендерной принадлежности испытуемого на выбранном уровне значимости (табл. 4). Такой результат свидетельствует о возможности формирования гендерно однородной экспериментальной группы испытуемых для решения указанных задач.

Таблица 2 / Table 2

Параметры выявления целевых слов, произнесенных женским голосом у подростков с различным тонусом вегетативной нервной системы (μ (L.L.; U.L. 95 % CI))
Goal-driven (target) words revelation parameters in case of female voce vocalization in adolescents with vegetative system tone various types (μ (L.L.; U.L. 95 % CI))

Группа детей / Children	Параметр / Parameter					
	Доля правильных ответов / Correct answers percentage	Доля ошибок / Incorrect answers percentage	Доля пропусков / Percentage of skipped questions	*p*-значение / *p*-values	Время реакции, мс / Time of reaction, ms	*p*-значение / *p*-values
С ПТСНС / With prevailing sympathetic nervous system	0,87 (0,66; 0,97)	0,10 (0,018; 0,29)	0,03 (0,00056; 0,20)	0,003223	3,18 (2,76; 3,60)	0,007311
С ПТПНС / With prevailing parasympathetic nervous system	0,96 (0,91; 0,98)	0,044 (0,018; 0,09)	0 (0; 0,02)		2,57 (2,43; 2,72)	

Таблица 3 / Table 3

Параметры выявления целевых слов, произнесенных мужским голосом у подростков с различным тонусом вегетативной нервной системы (μ (L.L.; U.L. 95 % CI))
Goal-driven (target) words revelation parameters in case of male voce vocalization in adolescents with vegetative system tone various types (μ (L.L.; U.L. 95 % CI))

Группа детей / Children	Параметр / Parameter					
	Доля правильных ответов / Correct answers percentage	Доля ошибок / Incorrect answers percentage	Доля пропусков / Percentage of skipped questions	*p*-значение / *p*-values	Время реакции, мс / Time of reaction, ms	*p*-значение / *p*-values
С ПТСНС / With prevailing sympathetic nervous system	0,89 (0,71; 0,97)	0,11 (0,028; 0,29)	0 (0; 0,12)	0,7585	2,48 (2,16; 2,81)	0,5924
С ПТПНС / With prevailing parasympathetic nervous system	0,88 (0,81; 0,93)	0,12 (0,068; 0,19)	0,0054 ($9{,}08 \cdot 10^{-5}$; 0,05		2,79 (2,16; 2,81)	

Таблица 4 / Table 4

Гендерные различия опознавания слов, произнесенных мужским и женским голосом (μ (L.L.; U.L. 95 % CI))
Gender differences in words' revelation pronounced by a masculine and feminine voices (μ (L.L.; U.L. 95 % CI))

Группа испытуемых / Test group	Параметр / Parameter					
	Доля правильных ответов / Correct answers percentage	Доля ошибок / Incorrect answers percentage	Доля пропусков / Percentage of skipped questions	*p*-значение / *p*-values	Время реакции, мс / Time of reaction, ms	*p*-значение / *p*-values
Опознание слов, произнесенных мужским голосом / Recognition of words pronounced by masculine voice						
Юноши / Young men	0,90 (0,79; 0,96)	0,08 (0,03; 0,19)	0,014 (0,00024; 0,09)	0,2969	2,80 (2,26; 3,36)	0,9955
Девушки / Young girls	0,86 (0,80; 0,92)	0,14 (0,08; 0,20)	0 (0; 0,02)		2,70 (2,46; 2,92)	
Опознание слов, произнесенных женским голосом / Recognition of words pronounced by feminine voice						
Юноши / Young men	0,89 (0,78; 0,96)	0,09 (0,04; 0,20)	0,013 (0,00022; 0,08)	0,3337	2,79 (2,45; 3,13)	0,3185
Девушки / Young girls	0,92 (0,86; 0,96)	0,08 (0,04; 0,14)	0 (0; 0,02)		2,57 (2,42; 2,73)	

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании выявлена связь между разделением испытуемых на группы с ПТСНС и ПТПНС, соответственно с повышенным и умеренным психоэмоциональным напряжением, и результатами слухового восприятия при выделении целевого голоса в условиях речевой конкуренции. Это подтвердило важную роль голосовых характеристик в распознавании речи, идентификации диктора и его эмоционального состояния, о котором свидетельствуют данные психофизических и электрофизиологических исследований, а также разработки автоматизированных систем распознавания речи и эмоций говорящего [16, 28, 30]. При этом зависимость от преобладания тонуса того или иного отдела вегетативной нервной системы была получена только в отношении целевого женского голоса. Так, при распознавании слов, произнесенных женским голосом, число правильных ответов в подгруппах с преобладанием тонуса симпатической системы составило 96 %, парасимпатической — 87 % (табл. 4). При распознавании слов, произнесенных мужским голосом, оно было одинаковым в обеих подгруппах — по 88 % (см. табл. 3). Таким образом, показан активирующий эффект психоэмоционального напряжения, развивающегося у некоторых детей в условиях школы, в отношении восприятия субъективно значимых элементов информационной среды, имеющих звуковые характеристики, близкие к параметрам женского голоса.

Одним из факторов, влияющих на полученный в работе результат, может быть широкое представительство женщин в педагогике, особенно в дошкольном и начальном школьном образовании, где оно может достигать 98–100 %. В целом, по данным Центра социологических исследований МГУ им. М.В. Ломоносова, доля женщин среди учителей составляет в России около 81 % [5]. Приведенные данные подтверждают наблюдения, проведенные авторами в школах, с которыми имело место сотрудничество. Так, по данным, предоставленным администрацией ГБОУ СОШ № 225 Адмиралтейского района Санкт-Петербурга, из общего числа сотрудников (30 человек) в начальной школе педагогический состав полностью представлен женщинами (10 человек), в средних и старших классах сотрудников мужчин пятеро, а женщин — 20. Подобное соотношение имеет место и в МБОУ СОШ № 7 г. Гатчины Ленинградской области. Всего в этом учебном заведении работают 39 учителей, из них в начальной школе преподают только женщины в количестве 16 человек, в средних и старших классах педагогов мужчин насчитывается всего трое, а женщин — 20 человек.

Таким образом, в развивающимся мозгу ребенка происходит запечатление информационного потока, имеющего звуковые характеристики женского голоса, подкрепляемые ассоциациями со зрительным образом педагога и школьного, или дошкольного учреждения. Учитывая результаты настоящего исследования, возможно, при психоэмоциональном напряжении под влиянием нейрогуморальных механизмов в условиях образовательной среды сформированные ранее связи используются с новой эффективностью [20].

Следует отметить, что исследования в этой области вызывают все больший интерес в медицине, физиологии, психологии и педагогике [1, 2, 7, 8, 10, 11, 25, 27]. С этой точки зрения результаты проведенных измерений представляют интерес для организации образовательного процесса и речевой среды учащихся, а также демонстрируют эффективность применения комбинированного экспериментального подхода к дальнейшей разработке данного направления исследований.

ВЫВОДЫ

1. Показана эффективность использования комбинированного подхода с регистрацией показателей вегетативного реагирования и психофизического тестирования при распознавании речевых сигналов в условиях сложной акустической сцены.
2. Обнаружено, что в условиях психоэмоционального напряжения, выраженного в увеличенном тонусе симпатической нервной системы, имеет место эффект улучшения восприятия слов, произнесенных женским, но не мужским голосом.
3. Сделаны предположения о возможных биологических и социальных факторах, обусловливающих полученные результаты.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Л.Ю., Ваторопина С.В. Мать как субъект речевого развития ребенка раннего возраста // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2014. – Т. 13. – С. 41–45. [Aleksandrova LYu, Vatoropina SV. Mat' kak sub"ekt rechevogo razvitiya rebenka rannego vozrasta. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal "Kontsept"*. 2014;13:41-45. (In Russ.)]
2. Ахутина Т.В., Засыпкина К.В., Романова А.А. Предпосылки и ранние этапы развития речи: новые данные // Вопросы психолингвистики. – 2013. – № 17. – С. 20–43. [Akhutina TV, Zasypina KV, Romanova AA. Prerequisites and early stages of language

development: new data. *Voprosy psikholingvistiki*. 2013;(17):20-43. (In Russ.)]
3. Багнетова Е.А. Качество жизни и психоэмоциональное состояние старшеклассников // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – № 12–3. – С. 14–16. [Bagnetova EA. Quality of life and psycho-emotional state of high school students. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire*. 2017;(12-3):14-16. (In Russ.)]
4. Белова Н.Ю., Ермакова А.Г., Огородникова Е.А., и др. Использование компьютерного тренажера «Учись слушать» для развития слухоречевого восприятия детей с нарушениями слуха и речи в условиях образовательного учреждения // Российская оториноларингология. – 2013. – № 3. – С. 15–23. [Belova NYu, Ermakova AG, Ogorodnikova EA, et al. Using of the computer-based training simulator "Learn to listen" for the development of auditory perception of children with hearing and speech disorders in education set. *Russian otorhinolaryngology*. 2013;(3):15-23. (In Russ.)]
5. Гриненко С.В. Гендерная асимметрия в образовании // Современные научные исследования и инновации. – 2014. – № 12. [Grinenko SV. Gender gap in education. *Modern scientific researches and innovations*. 2014;(12). (In Russ.)]
6. Даян А.В., Оганнисян А.О., Геворкян Э.С., и др. Реакция сердечной деятельности старшеклассников школ с дифференцированным обучением на экзаменационный стресс // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 2. – С. 37–43. [Dayan AV, Ogannisyan AO, Gevorkyan ES, et al. Reaction of Cardiac Activity of Senior Pupils of Schools Providing Differentiated Education upon Examination Stress. *Fiziol Cheloveka*. 2003;29(2):37-43. (In Russ.)]
7. Демарева В.А., Полевая С.А. Вариабельность ритма сердца как физиологический критерий для оценки влияния стрессовых нагрузок на успешность освоения английского языка школьниками младших классов // Вестник психофизиологии. – 2017. – № 1. – С. 24–31. [Demareva VA, Polyakova SA. The heart rate variability as a physiological criterion for evaluating the effect of stress loads on the success of teaching English to primary school children. *Vestnik psikhofiziologii*. 2017;(1):24-31. (In Russ.)]
8. Еремина Ю.А. Ранний материнский копинг и его взаимосвязь с психосоциальным развитием ребенка в возрасте от одного года до трех лет // Научно-педагогическое обозрение. – 2017. – № 2. – С. 37–47. [Eremina YuA. The early maternal coping and its connection with psychosocial development of a child aged from one to three years. *Nauchno-pedagogicheskoe obozrenie*. 2017;(2):37-47. (In Russ.)]. https://doi.org/ 10.23951/2307-6127-2017-2-37-47.
9. Зайцева О.И., Колодяжная Т.А. Состояние и связь вегетативной нервной системы с психоэмоциональным статусом у школьников // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 31. [Zajceva O.I., Kolodyazhnaya T.A. State and communication vegetative nervous system with psychoemotional status in schoolchildren. *Modern problems of science and education*. 2016;(2):31. (In Russ.)]
10. Королева И.В., Огородникова Е.А., Пак С.П., и др. Методические подходы к оценке динамики развития процессов слухоречевого восприятия у детей с кохлеарными имплантами // Российская оториноларингология. – 2013. – № 3. – С. 75–84. [Koroleva IV, Ogorodnikova EA, Pak SP, et al. Methodological approaches to assessment of progress in auditory-speech processing in children with cochlear implants. *Russian otorhinolaryngology*. 2013;(3):75-84. (In Russ.)]
11. Криволапчук И.А., Чернова М.Б., Савушкина Е.В. Функциональное состояние школьников 13–14 лет в условиях напряженной когнитивной нагрузки в зависимости от стадий полового созревания и двигательной подготовленности // Новые исследования. – 2016. – № 4. – С. 44–54. [Krivolapchuk IA, Chernova MB, Savushkina EV. Functional state of 13–14-year-old school children under intensive cognitive load depending on their puberty and motor readiness stages. *Novye issledovaniia*. 2016;(4):44-54. (In Russ.)]
12. Лаптева Е.А., Любовцев В.Б., Мамалыга Л.М. Итоговая аттестация в формате ГИА и ЕГЭ: психофизиологические особенности состояния детей 9 и 11 классов при функциональной нагрузке, обусловленной сдачей экзаменов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–3. – С. 575–579. [Lapteva EA, Lubovtcev VB, Mamalyga LM. Psychophysiological features of the condition of students of the 9 and 11 forms under functional load during national state exams and state final attestation. *Fundamental research*. 2013;(7-3):575-579. (In Russ.)]
13. Литвиненко Н.В. Школьная тревожность как показатель нарушения адаптации школьников к образовательной среде // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 627. [Litvinenko NV. School anxiety as anindication of adaptationdisorder of pupils to educational environment. *Modern problems of science and education*. 2014;(5):627. (In Russ.)]
14. Ляксо Е.Е., Огородникова Е.А., Алексеев Н.П. Психофизиология слухового восприятия. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 2013. – 112 с. [Lyakso EE, Ogorodnikova EA, Alekseev NP. Psikhofiziologiya slukhovogo vospriyatiya. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy institut psikhologii i sotsial'noy raboty; 2013. 112 p. (In Russ.)]
15. Мамайчук И.И., Шумская Н.А. Взаимосвязь структурно-уровневых характеристик интеллекта и нейро-

психологических факторов у дошкольников с задержкой психического развития церебрально-органического генеза // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика. – 2013. – № 3. – С. 70–79. [Mamaichuk II, Shumskaya NA. Correlation between structure and levels of intelligence and neuropsychological factors of children with developmental delay of cerebral origin. *Modern problems of science and education*. 2013;(3):70-79. (In Russ.)]

16. Николаева Т.М. Интонационный поток и его функциональные соседи. В кн.: Человек говорящий: исследования XXI века. – Иваново: Ивановский государственный химико-технологический университет, 2012. – С. 83–89. [Nikolaeva TM. Intonatsionnyy potok i ego funktsional'nye sosed. V kn.: Chelovek govoryashchiy: issledovaniya XXI veka. Ivanovo: Ivanovskiy gosudarstvennyy khimiko-tekhnologicheskiy universitet; 2012. P. 83-89. (In Russ.)]
17. Огородникова Е.А., Галкина Е.В., Столярова Э.И., и др. Сравнение характеристик звукового анализа и невербального интеллекта у детей дошкольного возраста с нормальным слухом и тугоухостью // Российская оториноларингология. – 2018. – № 2. – С. 72–79. [Ogorodnikova E.A., Galkina E.V., Stolyarova E.I., et al. Comparison of characteristics of acoustic analysis and non-verbal intelligence in preschool children with normal hearing and with hearing loss. *Russian otorhinolaryngology*. 2018;(2):72-79. (In Russ.)] https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-2-72-79.
18. Способ реабилитации и развития слухоречевой функции у пациентов с кохлеарными имплантами. Пат. 2342109 РФ / Огородникова Е.А., Королева И.В., Пак С.П. Заявл. 20.06.2007. [Sposob reabilitatsii i razvitiya slukhorechevoy funktsii u patsientov s kokhlearnymi implantami. Pat. 2342109 RUS / Ogorodnikova EA, Koroleva IV, Pak SP. Zayavl. 20.06.2007.(In Russ.)]
19. Огородникова Е.А., Октябрьский В.П., Пак С.П., и др. Использование программных средств для обучения слабослышащих и инофонов // Сенсорные системы. – 2014. – Т. 28. – № 4. – С. 22–30. [Ogorodnikova EA, Octyabrsky VP, Pak SP, et al. Assistance software units for subjects with impaired hearing and non-native speakers of Russian education. *Sensornye sistemy*.2014;28(4):22-30. (In Russ.)]
20. Савельев С.В. Морфология сознания. Т. 1. – М.: ВЕДИ, 2018. – 208 с. [Savel'ev SV. Morfologiya soznaniya. Vol. 1. Moscow: VEDI; 2018. 208 p. (In Russ.)]
21. Хромов-Борисов Н.Н. Биостатистические программы свободного доступа // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 4. – С. 154–159. [Khromov-Borisov NN. Free biostatistical software. *Travmatologiia i ortopediia Rossii*. 2015;(4):154-159. (In Russ.)]
22. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. – Ижевск: Удмуртский университет, 2009. – 255 с. [Shlyk NI. Serdechnyy ritm i tip regulyatsii u detey, podrostkov i sportsmenov. Izhevsk: Udmurtskiy universitet; 2009. 255 p. (In Russ.)]
23. Bronkhorst AW. The cocktail-party problem revisited: early processing and selection of multi-talker speech. *Atten Percept Psychophys*. 2015;77(5):1465-1487. https://doi.org/10.3758/s13414-015-0882-9.
24. Chang FC, Chang CK, Chiu CC, et al. Variations of HRV Analysis in Different Approaches. *Comput Cardiol*. 2007;34: 17-20. https://doi.org/10.1109/CIC.2007.4745410.
25. Efendi D, Caswini N, Rustina Y, Iskandar AD. Combination of mother therapeutic touch (MTT) and maternal voice stimulus (MVS) therapies stabilize sleep and physiological function in preterm infants receiving minor invasive procedures. *J Neonatal Nurs*. 2018;24(6): 318-324. https://doi.org/10.1016/j.jnn.2018.08.001.
26. Hammer O, Harper DT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontol Electronica*. 2001;4(1):9.
27. Emotion and attention recognition based on biological signals and images. Ed. by S.A. Hosseini. In-Tech Publishing; 2017. https://doi.org/10.5772/62957.
28. Kuang J, Liberman M. Integrating voice quality cues in the pitch perception of speech and non-speech utterances. *Front Psychol*. 2018;9:2147. https://doi.org/ 10.3389/fpsyg.2018.02147.
29. Lu G, Yang F. Limitations of oximetry to measure heart rate variability measures. *Cardiovasc Eng*. 2009;9(3):119-125. https://doi.org/10.1007/s10558-009-9082-3.
30. Majid A. Current emotion research in the language sciences. *Emot Rev*. 2012;4(4):432-443. https://doi.org/10.1177/1754073912445827.

◆ Информация об авторах

Валерий Олегович Еркудов — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: verkudov@gmail.ru.

◆ Information about the authors

Valeriy O. Erkudov — MD, PhD, Senior Lecturer, Department of the Normal Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: verkudov@gmail.ru.

◆ Информация об авторах

Елена Александровна Огородникова — канд. биол. наук, заведующая лабораторией психофизиологии речи. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: elena-ogo@mail.ru.

Андрей Петрович Пуговкин — д-р биол. наук, старший научный сотрудник, профессор кафедры нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: apugovkin@mail.ru.

Иван Васильевич Сергеев — научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: ivserg@inbox.ru.

Татьяна Николаевна Сляпцова — учитель биологии, заместитель директора по развитию естественно-научного направления обучения. ГБОУ «Средняя образовательная школа № 225 Адмиралтейского района Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Санкт-Петербург. E-mail: tanjasl@mail.ru.

Евгения Олеговна Кундрат — студентка, 3-й курс. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zhenia.kun@gmail.com.

Полина Алексеевна Лупанова — студентка, 3-й курс. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: inspace7@list.ru.

Мария Александровна Пахомова — старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

Мария Дмитриевна Денисенко — доцент кафедры патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: maryadenisenko@yandex.ru.

Алексей Львович Балашов — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: balashoval7@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Elena A. Ogorodnikova — PhD, Head of Speech Psychophysiology Laboratory. I.P. Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elena-ogo@mail.ru.

Andrey P. Pugovkin — PhD, Dr Biol Sci, Full Professor, Department of Normal Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: apugovkin@mail.ru.

Ivan V. Sergeev — Researcher of Physiology Laboratory of Cardiovascular and Lymphatic systems. I.P. Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ivserg@inbox.ru.

Tatiana N. Slyaptsova — Teacher of Biology, Vice-director. Secondary School No. 225 of Admiralteysky District of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tanjasl@mail.ru.

Eugenia O. Kundrat — Student, 3th year. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zhenia.kun@gmail.com.

Paulina A. Lupanova — Student, 3th year. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: inspace7@list.ru.

Maria A. Pakhomova — MD, Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

Marya D Denisenko — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology. North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: maryadenisenko@yandex.ru.

Aleksey L. Balashov — MD, PhD, associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: balashoval7@yandex.ru.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.

Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

https://doi.org/10.17816/PED10461-66

МАСШТАБЫ ТЕРРИТОРИИ И ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

© Н.М. Гоголев [1], Т.Е. Бурцева [1, 3], С.Л. Аврусин [2], Л.Н. Мельникова [2], Т.В. Батилова [2], В.Г. Часнык [2]

[1] ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск;

[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

[3] ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск

Для цитирования: Гоголев Н.М., Бурцева Т.Е., Аврусин С.Л., и др. Масштабы территории и особенности медицинского обеспечения населения в Арктической зоне Республики Саха (Якутия) // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 61–66. https://doi.org/10.17816/PED10461-66

Поступила: 14.06.2019 Одобрена: 16.07.2019 Принята к печати: 19.08.2019

В связи с реализацией крупных проектов Правительства РФ по развитию районов арктической зоны Российской Федерации, обеспечению устойчивого экономического роста этих регионов, важное значение придается уровню развития человеческого потенциала, совершенствованию медицинской помощи в отдаленных и труднодоступных районах Российской Арктики. Интенсивность изучения здоровья населения и определяющих его факторов в последние годы возросли, Министерством здравоохранения Республики Саха (Якутия) реализованы крупные федеральные и республиканские программы по укреплению материально-технической базы лечебных и профилактических медицинских организаций северных и арктических регионов, повышению укомплектованности медицинскими кадрами. Республика Саха (Якутия) является одним из самых изолированных и труднодоступных регионов России. В связи с этим особенно важной является проблема организации медицинской помощи населению в Арктической зоне. В статье представлены характеристики арктической зоны Республики Саха (Якутия), плотность населения на 1 км^2, удаленность населенных пунктов от центра. Доля труднодоступных и отдаленных населенных пунктов в арктических районах колеблется от 38 до 80 %. В статье представлена сеть медицинских организаций с анализом обеспеченности и укомплектованности медицинскими кадрами. В статье отражена специфика медицинского обеспечения населения арктической зоны в контексте масштабов территории. Выявленные особенности диктуют необходимость разработки дифференцированных региональных механизмов реализации государственной политики охраны здоровья и развития здравоохранения в регионах Крайнего Севера Российской Федерации. Предлагается рассмотреть возможность разработки медицинской подпрограммы, учитывающей Арктическую модель здравоохранения.

Ключевые слова: медицинская помощь; медицинские организации; обеспеченность; укомплектованность; Арктическая зона; Якутия.

AREA OF THE TERRITORY AND FEATURES OF THE HEALTH CARE SYSTEM IN THE ARCTIC ZONE OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

© N.M. Gogolev [1], T.E. Burtseva [1, 3], S.L. Avrusin [2], L.N. Melnikova [2], T.V. Batilova [2], V.G. Chasnyk [2]

[1] North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia;

[2] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

[3] Yakut Reseach Senter of complex medical problems, Yakutsk, Russia

For citation: Gogolev NM, Burtseva TE, Avrusin SL, et al. Area of the territory and features of the health care system in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):61-66. https://doi.org/10.17816/PED10461-66

Received: 14.06.2019 Revised: 16.07.2019 Accepted: 19.08.2019

Implementing major projects for development of the Arctic regions of the Russian Federation and ensuring sustainable economic growth of these regions, the government pays a special attention to the social development and improvement of medical care in remote and hard-to-reach areas of the Russian Arctic. In recent years, research of the people's health and influencing factors have intensified. The Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) carried out large federal and republican programs to develop the material and technical equipment and ensure appropriate staffing of medical institutions in the Arctic and northern regions. The Republic of Sakha (Yakutia) is one of the most isolated and hard-to-reach regions of Russia, therefore, development of medical care in the Arctic zone is particularly important. The article presents the characteristics of the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia), population density 1 km^2, distance of settlements from the center. The percent of remote and hard-to-reach settlements in the arctic regions ranges from 38 to 80%. The network of medical institutions with analysis of equipment and

staffing is presented in detail. The article reflects the specifics of medical care in the Arctic zone in the context of the territory scale. The identified peculiarities make it necessary to develop differentiated regional mechanisms of implementing the state policy of healthcare development in the regions of the Far North of the Russian Federation. It would be reasonable to consider the possibility of developing a medical care sub-program taking into account the Arctic specifics.

Keywords: medical care; medical institutions; security; staffing; Arctic zone; Yakutia.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы совершенствования медицинской помощи в отдаленных и труднодоступных населенных пунктах Российской Арктики активно обсуждаются на всех площадках и совещаниях стран циркумполярного союза [2, 3, 6–9]. Интенсивность изучения здоровья населения в Российской Арктике и определяющих это здоровье факторов в последние годы возросли в связи с реализацией крупных проектов Правительства РФ по развитию производительных сил, транспорта и энергетики страны. Обеспечение устойчивого экономического роста арктических регионов в значительной степени зависит от уровня развития человеческого потенциала. Одной из важнейших сфер формирования и развития человеческого капитала является здравоохранение [3, 5].

До настоящего времени Республика Саха (Якутия) остается одним из самых изолированных и труднодоступных регионов России, особенно в Арктической зоне. В перечень принципиально важных вопросов входит и проблема организации медицинской помощи населению в Арктической зоне Российской Федерации. Различные регионы России отличаются по доступности медицинской помощи, обеспеченности медицинскими кадрами, уровню жизни, развитию связи и транспорта. Значительная часть нормативно-правовых актов в области охраны здоровья населения не учитывает специфику Арктических и Северных территорий Российской Федерации, в том числе и Республики Саха (Якутия) [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ медицинского обеспечения населения в арктических районах Республики Саха (Якутия) в контексте масштабов территории.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К Арктической зоне относятся 5 улусов (районов): Аллаиховский, Анабарский, Булунский, Нижнеколымский, Усть-Янский.[1]

Аллаиховский район. Плотность населения составляет 0,03 чел. на 1 км^2. Удаленность населенных пунктов от районного центра составляет от 120 до 190 км. В районе всего 7 населенных пунктов, из которых 3 расположены на расстоянии свыше 120 км от центра района. В основе транспортной инфраструктуры — воздушный, а в зимнее время — автомобильный транспорт (по зимникам).

Анабарский район. Плотность населения составляет 0,06 чел. на 1 км^2. Административный центр района — с. Саскылах. Удаленность населенных пунктов от районного центра составляет от 70 до 280 км. В районе всего 3 населенных пункта в 3 наслегах, из которых 2 населенных пункта расположены на расстоянии свыше 150 км от центра района. Связь осуществляется воздушным и водным транспортом.

Булунский район. Плотность населения составляет 0,04 чел. на 1 км^2. Административный центр — поселок Тикси, который от столицы республики г. Якутска находится на расстоянии: наземным путем — 1694 км, водным — 1703 км, воздушным — 1270 км. Удаленность населенных пунктов от районного центра составляет от 80 до 365 км. В районе всего 10 населенных пунктов в 8 наслегах, из которых 3 населенных пункта расположены на расстоянии свыше 280 км от центра района.

Нижнеколымский район. Плотность населения составляет 0,05 чел. на 1 км^2. Удаленность населенных пунктов от районного центра составляет от 35 до 450 км. В районе всего 13 населенных пунктов, из которых 7 населенных пунктов расположены на расстоянии свыше 100 км от центра района. Транспортная связь осуществляется воздушным транспортом, а в зимнее время (в течение всего 2–3 мес. в году) — по зимникам.

Усть-Янский район. Плотность населения составляет 0,06 чел. на 1 км^2. Удаленность населенных пунктов от районного центра составляет от 45 до 581 км. В районе всего 10 населенных пунктов в 7 наслегах, из которых 5 населенных пунктов расположены на расстоянии свыше 400 км от центра района. Транспортная связь круглогодично осуществляется авиарейсами, в зимний период — по зимникам, в летнее время — речным транспортом.

[1] Указ Президента Российской Федерации от 02 мая 2014 г. № 296 «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации».

В целом в арктических районах Республики Саха (Якутия) расположено 42 населенных пункта, из них в 8 населенных пунктах постоянного населения нет. Из 34 населенных пунктов 23 признаны отдаленными и труднодоступными. В Арктической зоне Республики Саха (Якутия) по данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по республике на начало 2016 г. проживало 26 194 человека, или 2,7 % от общей численности населения республики. Площадь территории арктических районов составляет 593,9 тыс. км^2, что составляет 19,3 % всей территории республики. Плотность населения очень низкая — от 0,03 до 0,06 человек на 1 км^2. Большая часть населенных пунктов арктических районов являются труднодоступными (23 из 34, или 68 %). Самый низкий удельный вес труднодоступных населенных пунктов отмечается в Нижнеколымском районе (38 %), а высокий — в Аллаиховском и Усть-Янском районах (до 80 %).

Расстояние от труднодоступного и отдаленного населенного пункта до районного центра арктических районов колеблется от 45 км до 581 км. Самыми отдаленными и труднодоступными населенными пунктами являются поселок Нижнеянск (279 чел.) и село Усть-Янск (275 чел.) Усть-Янского района, которые расположены на расстоянии соответственно 581 км и 537 км до районного центра. Самые отдаленные населенные пункты находятся в Усть-Янском (581 км) и Нижнеколымском (450 км) районах. Более 10 тыс. населения, или 39 % населения арктической группы, проживает в труднодоступных и отдаленных населенных пунктах (табл. 1).

В большей части труднодоступных населенных пунктов (19 из 23, или 83 %) арктических и северных районов функционируют медицинские организации: сельская участковая больница (10 населенных пунктов — 53 %), фельдшерско-акушерский пункт (8 населенных пунктов — 42 %), сельская врачебная амбулатория (1 населенный пункт — 5 %). Доля медицинских организаций в труднодоступных и отдаленных местностях составляет 58 % от их общего числа.

Во всех труднодоступных и отдаленных населенных пунктах Аллаиховского и Анабарского районов функционируют медицинские организации. В некоторых населенных пунктах остальных районов они отсутствуют. 40 % труднодоступных и отдаленных населенных пунктов Булунского района не имеют медицинских организаций (2 из 5). Население этих пунктов обслуживается в близлежащих

Таблица 1 / Table 1

Число населенных пунктов и численность населения в арктических районах Республики Саха (Якутия) [1]
Number of Settlements and Population of the Arctic Regions of the Republic of Sakha (Yakutia) [1]

Район / Regions	Число населенных пунктов / Number of Settlements		Число труднодоступных населенных пунктов / Number of Hard-to-reach and Remote Communities	Уд. вес труднодоступных населенных пунктов, % / Percent of Hard-to-reach and Remote Communities	Численность всего населения (на 1 янв. 2018 г.) / Overall Population (by 1 Jan 2018)	Численность населения в труднодоступных населенных пунктах / Population in Hard-to-reach and Remote Communities	Уд. вес. населения в труднодоступных населенных пунктах, % / Percent of Population in Hard-to-reach and Remote Communities
	без населения / Uninhabited	с населением / Inhabited					
Аллаиховский / Allaichovsky	2	5	4	80	2716	615	23
Анабарский / Anabarsky	1	2	1	50	3567	1106	33
Булунский / Bulunsky	1	9	7	78	8339	3324	40
Нижнеколымский / Nigneko-limsky	4	8	3	38	4290	1542	35
Усть-Янский / Ust-Yansky	0	10	8	80	7075	3645	50
Всего по арктическим районам / In total for arctic district	8	34	23	68	25987	10232	39

населенных пунктах: 2 — в Центральной районной больнице (50 %), 2 — в сельских участковых больницах (50 %) (табл. 2).

Первичную медико-санитарную помощь в 5 арктических районах оказывают 33 медицинских организации, в том числе — 5 центральных районных больниц, 11 сельских участковых больниц, 2 врачебные амбулатории, 5 противотуберкулезных диспансеров и 10 фельдшерско-акушерских пунктов.

Как показано в табл. 3, в динамике с 2016 г. отмечается снижение количества врачебных штатов,

Таблица 2 / Table 2

Сеть медицинских организаций в труднодоступных и отдаленных населенных пунктах в арктических районах Республики Саха (Якутия) [1]
Health Care System in Hard-to-reach and Remote Arctic Regions the Republic of Sakha (Yakutia) [1]

Район / Regions	Всего медицинских учреждений / Overall number of Medical Facilities	Из них в труднодоступных населенных пунктах / Number in Hard-to-reach and Remote Communities	Уд. вес медицинских учреждений в труднодоступных населенных пунктах, % / Percent of Medical Facilities in Hard-to- reach and Remote Communities, %	Медицинские учреждения в труднодоступных населенных пунктах / Medical Facilities in Hard-to-reach and Remote Communities			Число населенных пунктов, где отсутствуют мед. учреждения / Number of Communities with no Medical Facilities	Медицинские учреждения, обслуживающие населенные пункты / Type of Medical Facilities in Communities	
				СУБ / RDH	СВА / ROC	ФАП / MOP		ЦРБ / CDH	СУБ / RDH
Аллаиховский / Allaichovsky	6	4	67	–	1	3	–	–	–
Анабарский / Anabarsky	3	1	33	1	–	–	–	–	–
Булунский / Bulunsky	9	5	56	4	–	1	2	–	2
Нижнеколымский / Nignekolymsky	5	2	40	2	–	–	1	1	–
Усть-Янский / Ust-Yansky	10	7	70	3		4	1	1	–
Всего по арктическим районам / In total	33	19	58	10	1	8	4	2	2

Примечание: ЦРБ — центральная районная больница, СУБ — сельская участковая больница, СВА — сельская врачебная амбулатория, ФАП — фельдшерско-акушерский пункт.
Note. CDH – Central district hospital, RDH – rural district hospital, ROC – rural outpatient clinic, MOP – medical and obstetric point.

Таблица 3 / Table 3

Обеспеченность врачебными кадрами в арктических районах Республики Саха (Якутия) [1]
Medical staff in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia) [1]

Район / Regions	Врачей по штату / Doctors, Number of positions			Укомплектованность, % / Staffing level, %		
	2016 г. / Year	2017 г. / Year	2018 г. / Year	2016 г. / Year	2017 г. / Year	2018 г. / Year
Аллаиховский / Allaichovsky	24,0	24,0	22,0	54	50	50
Анабарский / Anabarsky	18,75	18,75	18,75	69	64	48
Булунский / Bulunsky	58,25	58,25	56,25	61	53	46
Нижнеколымский / Nignekolymsky	37,25	37,25	35,25	51	53	53
Усть-Янский / Ust-Yansky	60,0	59,25	59,25	50	57	57

Таблица 4 / Table 4

Динамика показателя обслуживания санитарной авиацией населения арктических районов Республики Саха (Якутия) (на 1000 населения) [1]

Air ambulance services in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia) (per 1000 population) [1]

Район / Regions	Годы / Years		
	2016	2017	2018
Аллаиховский / Allaichovsky	2,2	2,2	4,8
Анабарский / Anabarsky	3,8	4,2	3,4
Булунский / Bulunsky	10,1	8,8	10,1
Нижнеколымский / Nignekolymsky	3,7	4,2	4,0
Усть-Янский / Ust-Yansky	6,3	8,1	7,7
Средняя по арктическим районам / Average Arctic regions	5,2	5,5	6,0
Республика Саха (Якутия) / Republic of Sakha (Yakutia)	1,5	1,5	1,5

и, соответственно, снижается укомплектованность врачами.

Показатель обслуживания санитарной авиацией в арктических районах выше, чем в целом по республике. Так, наиболее высокие показатели в Булунском (10,1 на 1000 населения в 2016 и 2018 гг., 8,8 — в 2017 г.) и Усть-Янском (8,1 в 2017 г.) районах, при общереспубликанском показателе 1,5.

ВЫВОДЫ

Среди особенностей организации медицинской помощи в арктических районах следует отметить:

- наличие маломощных малокомплектных лечебно-профилактических медицинских организаций для обеспечения доступности медицинской помощи;
- потребность в организации выездной формы оказания как первичной, так и специализированной медицинской помощи в связи с низкой укомплектованностью узкими специалистами, высокий уровень госпитализации населения;
- высокая потребность населения в скорой медицинской, в том числе специализированной и санитарно-авиационной помощи.

Эти особенности диктуют необходимость разработки дифференцированных региональных механизмов реализации государственной политики охраны здоровья и развития здравоохранения в регионах Крайнего Севера Российской Федерации. Необходимо рассмотреть возможность разработки медицинской подпрограммы, учитывающей Арктическую модель здравоохранения. Необходимо отметить, что Арктическая модель здравоохранения должна включать не только разделы практического здравоохранения, но иметь научное сопровождение и научное обоснование.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 18-05-60035_Арктика).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадровые ресурсы здравоохранения Республики Саха (Якутия) за 2016–2018 гг.: Статистический сборник ГБУ ЯРМИАЦ МЗ РС (Я). – Якутск, 2019. – 130 с. [Kadrovye resursy zdravookhraneniya Respubliki Sakha (Yakutiya) za 2016–2018 gg.: Statisticheskiy sbornik GBU YaRMIATs MZ RS (Ya). Yakutsk; 2019. 130 p. (In Russ.)]
2. Лясковик А.Ц. Научное обоснование концепции организации медицинской помощи детскому населению, проживающему в регионах Крайнего Севера с низкой плотностью населения: Автореф. дис. … др-а мед. наук. – СПб, 2004. [Lyaskovik AT. Nauchnoe obosnovanie kontseptsii organizatsii meditsinskoy pomoshchi detskomu naseleniyu, prozhivayushchemu v regionakh Kraynego Severa s nizkoy plotnost'yu naseleniya. [disseration] Saint Petersburg; 2004.]
3. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера (на примере региона Якутия). – Новосибирск: Наука, 2008. – 303 с. [Tyrylgin MA. Problemy okhrany zdorov'ya naseleniya Kraynego Severa (na primere regiona Yakutiya). Novosibirsk: Nauka; 2008. 303 p. (In Russ.)]
4. Часнык В.Г. Профиль патологии в детской популяции Приуральского района Ямало-Ненецкого автономного округа и оценка необходимой периодичности углубленного обследования детей сельских районов // Научный вестник Ямало-Ненецкого автономного округа. – 2003. – № 7. – С. 68–73. [Chasnyk VG. Profil' patologii v detskoy populyatsii Priural'skogo rayona Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga i otsenka neobkhodimoy periodichnosti uglublennogo obsledovaniya detey sel'skikh rayonov. *Nauchnyy vestnik Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga.* 2003;(7):68-73. (In Russ.)]
5. Чичахов Д.А. Научное обоснование анестезиолого-реанимационного обеспечения детского населения региона (на примере Республики Саха (Якутия)): Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 2011. [Chicha-

khov DA. Nauchnoe obosnovanie anesteziologo-reanimatsionnogo obespecheniya detskogo naseleniya regiona (na primere Respubliki Sakha (Yakutiya). [dissertation] Saint Petersburg; 2011. (In Russ.)]
6. Bjerregaard P, Young TK, Dewailly E, Ebbesson SOE. Indigenous health in the Arctic: an overview of the circumpolar Inuit population. *Scand J Public Health*. 2004;32(5):390-395. https://doi.org/10.1080/14034940410028398.
7. Young TK, Chatwood S. Health care in the north: what Canada can learn from its circumpolar neighbours. *Can Med Assoc J*. 2011;183(2):209-214. https://doi.org/10.1503/cmaj.100948.
8. Niclasen B, Mulvad G. Health care and health care delivery in Greenland. *Int J Circumpolar Health*. 2010;69(5):437-447. https://doi.org/10.3402/ijch.v69i5.17691.
9. Anderson KJ. A review of health care reform in the United States and in Alaska. *Int J Circumpolar Health*. 2010;69(5):424-436. https://doi.org/10.3402/ijch.v69i5.17679.
10. Young TK, Fedkina N, Chatwood S, Bjerregaard P. Comparing health care workforce in circumpolar regions: patterns, trends and challenges. *Int J of Circumpolar Health*. 2018;77(1):1492825. https://doi.org/10.1080/22423982.2018.1492825.

◆ Информация об авторах

Николай Михайлович Гоголев — канд. мед. наук, директор. Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск. E-mail: gogrcemp@mail.ru.

Татьяна Егоровна Бурцева — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и детской хирургии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск; заведующая лабораторией, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

Сергей Львович Аврусин — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Лариса Николаевна Мельникова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: laramel@ya.ru.

Татьяна Валерьевна Батилова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: strihnin@list.ru.

Вячеслав Григорьевич Часнык — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: chasnyk@gmail.com.

◆ Information about the authors

Nikolai M. Gogolev — MD, PhD, Director. Medical Institute, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia. E-mail: gogrcemp@mail.ru.

Tatiana E. Burtseva — MD, PhD, Professor, Pediatrics and Pediatric Surgery at the Medical Institute, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia; Head of Laboratory, Yakut Research Center of complex medical problems, Yakutsk, Russia. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

Sergey L. Avrusin — PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Larisa N. Melnikova — PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: laramel@ya.ru.

Tatiana V. Batilova — PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: strihnin@list.ru.

Vyacheslav G. Chasnyk — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

https://doi.org/10.17816/PED10467-78

ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© Я.Э. Булавко, Ю.П. Успенский, Ю.С. Александрович, В.А. Резник, А.Е. Филимонов

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

Для цитирования: Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С., др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 67–78. https://doi.org/10.17816/PED10467-78

Поступила: 05.06.2019 Одобрена: 03.07.2019 Принята к печати: 12.08.2019

По данным статистики, количество детей, страдающих ожирением, с каждым годом неуклонно растет. В связи с этим внимание к проблеме метаболического синдрома должно быть обращено уже на начальных этапах его формирования, с раннего детского возраста, для осуществления профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем. Особый вклад в развитие метаболического синдрома у потомства вносит фетальное программирование. Метаболические изменения у матери ассоциированы с развитием гестоза, который негативно влияет на систему мать – фетоплацентарный комплекс – плод, и с повышением частоты и тяжести перинатальной патологии, которые требуют проведения неотложных реанимационных мероприятий. В детском возрасте синдромы, являющиеся составными частями метаболического синдрома, формируются постепенно и зачастую бессимптомно. Одним из первых развивается ожирение, в возрасте 10 лет присоединяется артериальная гипертензия, в пубертатном периоде — нарушение толерантности к глюкозе. Дислипидемия может возникнуть в любом возрастном периоде, в том числе только во взрослом. Кроме того, компоненты синдрома в значительной мере ограничивают жизнедеятельность и снижают социальную активность детей, таким образом ухудшая общее и психическое состояние, снижая качество жизни. У детей с метаболическим синдромом ряд особенностей имеет и анестезиологическое обеспечение — как в организационном плане, так и в отношении тактики ведения в условиях повышенного риска осложнений. Таким образом, раннее выявление детей, страдающих метаболическим синдромом, проведение первичной и вторичной профилактики позволят предотвратить или отсрочить манифестацию сердечно-сосудистых заболеваний, их трансформацию в хронические нозологические формы, а также улучшить течение и прогноз сердечно-сосудистой патологии во взрослом возрасте.

Ключевые слова: метаболический синдром у детей; фетальное программирование; преэклампсия у матерей с метаболическим синдромом; анестезиологическое обеспечение тучных детей; первичная и вторичная профилактика метаболического синдрома у детей.

FORMATION OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDHOOD: THEORETICAL AND CLINICAL ASPECTS

© I.E. Bulavko, Y.P. Uspenskiy, Y.S. Alexandrovich, V.A. Reznik, A.E. Filimonov

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Bulavko IE, Uspenskiy YP, Alexandrovich YS, et al. Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and clinical aspects. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(4):67-78. https://doi.org/10.17816/PED10467-78

Received: 05.06.2019 Revised: 03.07.2019 Accepted: 12.08.2019

According to statistical data the number of the children with obesity steady grows every year. In this regard the attention to a problem of metabolic syndrome (MS) has to be paid at the first stages of its formation, since early children's age, for the further preventive measures of development of cardiovascular diseases. The special contribution to the development of MS on geniture is made by fetal programming. Metabolic changes in mother are associated with the development of gestosis which makes a negative impact on the "mother–feto–placentary complex–fetus" system, and with increase of frequency and severity of perinatal pathology which demand urgent resuscitation actions. In childhood, syndromes that are part of the MS are gradually and often asymptomatic. One of the first components of MS developing is obesity, at the age of 10 hypertension joins, in the pubertal period — impaired glucose tolerance. Dyslipidemia can occur at any age, including debuting only in adulthood. In addition, the components of the syndrome significantly limit

the vital activity and reduce the social activity of children, thus worsening the general and mental state, reducing the quality of life. In children with MS anesthetic management has a set of features, both in organizational aspects and in the management of patients in conditions of increased risk of complications. Thus, early detection of children suffering from MS, primary and secondary preventive measures will allow to prevent or delay the manifestation of cardiovascular diseases, their transformation into chronic nosological forms, as well as improve the course and prognosis of cardiovascular disease in adulthood.

Keywords: metabolic syndrome at childhood; fetal programming; a pre-eclampsia at mothers with a metabolic syndrome; anesthesiologic providing at obese children; primary and secondary prevention of a metabolic syndrome at childhood.

На протяжении длительного времени метаболический синдром (МС) вызывает интерес во всем мире. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. количество людей, страдающих МС, вырастет до 300 млн человек, что можно расценивать как «глобальную эпидемию» современности [17, 39]. Метаболический синдром является ранним фактором риска заболеваемости и смертности. Различные осложнения и сопутствующие ему заболевания затрагивают практически все органы и системы человеческого организма. Поскольку во взрослом возрасте превалирующее количество причин инвалидизации и смертности приходится на патологию сердечно-сосудистой системы, внимание к проблеме МС должно быть обращено уже на первых этапах его формирования, начиная с раннего детского возраста [21, 33, 34].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

В конце 2017 г. Международная коллаборация по факторам риска неинфекционных заболеваний NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) опубликовала статью с сообщением о том, что число детей и подростков, страдающих ожирением, за последние 40 лет возросло в 10 раз. Данное исследование отражает клиническую и экономическую значимость распространенности ожирения разных степеней, вычисленных на основе индекса массы тела (ИМТ). Были исследованы и проанализированы показатели ИМТ у людей различных возрастных групп в 200 странах мира в период с 1975 по 2016 г. Из общей выборки (130 млн человек) почти четверть исследуемых (31,5 млн) приходилась на лиц в возрасте от 5 до 19 лет. Было установлено, что показатели детского и подросткового ожирения в мире возросли: если в 1975 г. доля детей с ожирением составляла 1 %, то в 2016 г. увеличилась до 6 % среди девочек и 8 % среди мальчиков. В 2016 г. 50 млн девочек и 74 млн мальчиков страдали от ожирения. Подчеркивая социальную значимость исследования, авторы замечают, что рост избыточного веса у детей и подростков достиг плато в странах с высоким уровнем дохода, но продолжается в странах с низким и средним уровнями. Отмечена также тенденция к быстрому переходу от недостаточного или нормального к избыточному весу и ожирению в странах с низким и средним уровнями дохода. По прогнозам экспертов, к 2022 г. количество детей и подростков, имеющих избыточную массу тела или ожирение, превысит количество тех, кто имеет недостаточную или нормальную массу тела [39, 52].

Данные российской статистики не отличаются от мировой, доля детей с ожирением возрастает с каждым годом. Как отмечает руководитель Роспотребнадзора Анна Попова: «Дети наиболее уязвимы перед проблемой неправильного питания. Растет детское ожирение: более 300 тысяч детей имеют этот диагноз (это один из 90 детей), а избыточная масса тела встречается почти у каждого пятого ребенка дошкольного и школьного возраста» [61]. Эти факты подчеркивают значимость проблемы. Важным является и то, что без адекватной коррекции ожирение у ребенка редко остается изолированным, а сопровождается значительными метаболическими изменениями с формированием МС.

Несмотря на множество подходов к дефиниции и комплексной критериальной диагностической оценке, в 2005 г. International Diabetes Federation (IDF) предложила универсальные и простые в применении критерии МС, которые во многом упрощают диагностику этого симптомокомплекса у взрослых. Их использование возможно как в клинической практике, так и в научных целях. Для установления диагноза МС необходимо сочетание двух из четырех состояний (артериальная гипертензия (АГ), гипертриглицеридемия, повышение липопротеинов низкой плотности, понижение липопротеинов высокой плотности, гипергликемия), при этом облигатным признаком является наличие абдоминального ожирения (АО) [47].

При этом необходимо отметить, что диагностика МС у детей и подростков имеет ряд особенностей. В 2007 г. группа австралийских ученых разработала рекомендации для диагностики этого симптомо-

комплекса в данных возрастных группах. У детей в возрасте от 6 до 10 лет диагноз МС не устанавливают, проводят только диагностику ожирения (окружность талии ≥90-го процентиля). Определение других диагностических показателей необходимо лишь в том случае, если имеется отягощенный семейный анамнез по МС, сахарный диабет (СД) 2-го типа или сердечно-сосудистые заболевания, включая АГ и/или ожирение. В возрастной группе 10–16 лет в качестве основного критерия выступает ожирение (окружность талии ≥90-го процентиля), остальные диагностические показатели соответствуют таковым у взрослых: повышенный уровень триацилглицеридов (ТАГ) >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл); сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у мужчин <1,03 ммоль/л (<40 мг/дл) и у женщин <1,29 ммоль/л (<50 мг/дл); повышенное артериальное давление (АД): систолическое АД (САД) ≥130 и/или диастолическое АД (ДАД) ≥85 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов; повышенный уровень глюкозы в крови (натощак) >5,6 ммоль (100 мг/дл) или ранее установленный СД 2-го типа. Для подростков 16 лет и старше диагностика МС аналогична предыдущей возрастной группе с той разницей, что АО определяют путем измерения окружности талии (у мужчин ≥94 см, у женщин ≥80 см) [60].

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ПОЗИЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В классической теории патогенеза МС основополагающую роль играют абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность (ИР) [1, 48]. Развитие ИР может быть обусловлено генетическими факторами (мутация гена инсулина, генов рецепторов инсулина, гена лептина) и/или влиянием внешней среды на организм. Наряду с воздействием факторов внешней среды (тенденция к снижению двигательной активности, употребление высококалорийной пищи), последнее время все более доказательств получает генетическая теория ожирения: по данным последних лет установлено 50 синдромальных и 8 моногенных форм ожирения [38]. Синергическое влияние этих факторов приводит к гипертрофии адипоцитов, увеличению массы тела и развитию АО [6, 38, 49]. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β-адренорецепторов (особенно β_3-типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую — α_2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину [49, 50]. Кроме того, гипертрофированные адипоциты синтезируют увеличенное количество различных провоспалительных молекул, которые, в свою очередь, еще больше снижают чувствительность клеток к инсулину [48]. Развивается ИР, сопровождающаяся нарушением транспорта глюкозы в клетки (нарушение толерантности к глюкозе), повышением уровня инсулина и глюкозы в крови. Происходит переключение организма на другой путь получения энергии — за счет липидов. Продукты липолиза — свободные жирные кислоты — поступают к клеткам печени, где происходит их реэтерификация с образованием ТАГ, которые служат основным энергетическим субстратом для клеток в условиях «углеводного голодания». Синтез различных фракций липопротеинов с нарушением соотношения между ними (дислипидемия) является компенсаторной реакцией организма в ответ на повышение продуктов обмена липидов, обусловленной необходимостью их транспортировки к тканям [26, 42, 50].

На развитие сердечно-сосудистых изменений значительное влияние оказывает гиперинсулинемия (ГИ), которая приводит к стимуляции симпатической нервной системы. Влияние на юкстагломерулярный аппарат почек, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), задержка натрия и воды, повышение тонуса капилляров, прямое воздействие на проводящую систему сердца — каждое явление в отдельности и их синергическое влияние в совокупности способствуют возникновению АГ [26, 42, 57]. Кроме того, воспалительные агенты оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов, а ГИ увеличивает пролиферативную активность фибробластов, в связи с чем развивается дисфункция эндотелия [1, 23, 57]. В сочетании со сдвигами в липидном спектре усиливаются процессы тромбообразования, приводящие к дальнейшему повреждению стенок сосудов и их атеросклеротическому перерождению, усугубляя течение АГ. Замыкая порочный круг, АГ способствует снижению микроциркуляции в периферических тканях, что в большей мере определяет ИР [1]. Дополнительно происходит поражение органов-мишеней, а именно ремоделирование миокарда со снижением сократительной способности сердца [51].

ПРЕНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПЛОДА В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МАТЕРИ И КОНЦЕПЦИЯ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Как известно, беременность сама по себе служит фактором риска нарушения углеводного обмена и представляет собой состояние физиологической ИР. Ситуация значительно утяжеляется, если женщина имеет в анамнезе СД 1-го или 2-го типа

продолжительностью более 5 лет или если у нее развивается гестационный сахарный диабет (ГСД). Гестационный сахарный диабет составляет более 50 % всех форм диабета при беременности [12, 35]. На этом фоне возникает симптомокомплекс — диабетическая фетопатия (ДФ), включающая в себя такие клинические проявления, как отставание в развитии органов и систем, патология гемостаза, макросомия у плода. Однако у матерей, у которых на этом фоне наблюдаются серьезные нарушения фетоплацентарного кровообращения, плод может иметь массу тела, соответствующую гестационному возрасту или даже пониженную. Изменение веса плода на фоне нарушения углеводного обмена возможно в обе стороны и зависит от условий в каждой конкретной ситуации. По данным литературы, у новорожденных, матери которых имели сосудистые осложнения СД 2-го типа, чаще развивались асфиксия, гипогликемия, кардиомиопатия, синдром дыхательных расстройств, нарушения мозгового кровообращения, внутриутробная инфекция, что в свою очередь повышает риск летального исхода у новорожденного [12]. Кроме того, доказано, что ГСД играет ключевую роль в дебюте и усилении нарушения толерантности к глюкозе и ГСД у потомства. Этот факт подчеркивает концепцию фетального программирования, становящуюся в последнее время все более популярной. Согласно этой концепции факторы внешней среды, влияющие на организм женщины во время вынашивания плода, и соматическое состояние ее организма определяют восприимчивость ребенка к тем или иным заболеваниям в будущем. В частности, было доказано влияние дефицита массы тела при рождении на заболеваемость в дальнейшем СД, АО, АГ, на изменения липидного спектра, на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12, 59]. По данным исследований российских ученых, на формирование ДФ влияет не только СД, но и наличие ожирения, при этом риск развития ДФ повышается практически в 2 раза. Кроме того, отмечается нарушение адаптации новорожденного в раннем неонатальном периоде (у детей, рожденных от матерей с метаболическими нарушениями, более низкие суммарные баллы по шкале Апгар по сравнению с группой детей, рожденных от матерей без патологии метаболизма) [12, 14]. Ожирение выступает в качестве независимого фактора риска различных гестационных осложнений. При сочетании у женщины СД и АО риск рождения крупного плода возрастет вдвое. У детей с увеличенным весом при рождении к первому году жизни наблюдается тенденция его нормализации, однако вес снова повышается к периоду раннего детства. У матерей с изолированным ожирением, не осложненным другими компонентами МС (наибольшее число женщин алиментарно-конституционального ожирения приходится на возраст 25–30 лет), отмечаются повышение концентрации метаболитов глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, а также гиперпротеинемия [8, 27]. Эти изменения сказываются на организме плода, и у новорожденного наблюдается нарушение углеводного обмена, которое напрямую зависит от степени ожирения матери [9, 32]. За счет обмена ТАГ увеличиваются масса тела (рождение крупного плода массой более 4000 г), толщина кожной складки, и развиваются различные варианты дислипидемии (повышение уровня холестерина, ТАГ и снижение ЛПВП), по сравнению с детьми, родившимися у женщин с нормальной массой тела [22, 36].

Различные комбинации компонентов МС у женщины осложняют течение беременности и повышают частоту развития гестоза (до 75 %), фетоплацентарной недостаточности (до 34 %), угрозы преждевременных родов (до 41 %), приводя, таким образом, к развитию акушерских осложнений. В настоящее время такие сопутствующие заболевания у матери, как хроническая АГ, нарушение жирового обмена и СД, трактуют в качестве факторов риска развития гестоза, в частности преэклампсии [30, 31, 36]. Негативные тенденции в функционировании сердечно-сосудистой системы (повышение САД более 130 мм рт. ст. и/или повышение ДАД более 80 мм рт. ст., изолированное увеличение ДАД в ночные часы, выявляемое по результатам суточного мониторирования АД, понижение пульсового давления ниже 30 мм рт. ст., сосудистая асимметрия более 10 мм рт. ст.) могут приводить к уменьшению перфузии в маточно-плацентарном бассейне и, как следствие, формированию ишемии плаценты [36]. Нарастанию ишемии в еще большей степени способствует повышение чувствительности сосудистой стенки к вазоактивным веществам. В нарушение баланса между вазодилатирующим и вазоконстрикторным действием огромный вклад вносит РААС [22, 36]. Ее патологическая длительная активация вызывает устойчивый спазм периферических сосудов, задержку жидкости в организме и гипоперфузию различных тканей организма. В результате формируются патофизиологические условия для развития преэклампсии [30, 31]. Кроме того, метаболические изменения у матери ассоциированы с повышением частоты и тяжести перинатальной патологии. Возрастает частота случаев дородового излития околоплодных вод, первичной и вторичной слабости родовой деятельности, дистоции плечиков [18].

Имеются данные, что у женщин с метаболическими расстройствами к родоразрешению путем кесарева сечения прибегают почти в 2 раза чаще, чем у практически здоровых женщин, а родоразрешение через естественные родовые пути сопряжено с высоким риском осложнений [40].

Таким образом, наличие компонентов МС может значительно утяжелять течение беременности, влияя как на всю систему мать – фетоплацентарный комплекс – плод, так и на исходы беременности, при этом зачастую требуются неотложные реанимационные мероприятия, высокая квалификация всех специалистов и необходимое оснащение и оборудование. Для того чтобы уменьшить частоту развития ряда гестационных осложнений, необходимо проводить коррекцию и профилактику имеющихся метаболических расстройств у женщин, планирующих беременность, осуществлять адекватное лечение уже имеющихся патологических состояний, предвидеть возможные осложнения родов и продумать этапность действий при их возникновении, а также осуществлять динамичное наблюдение за новорожденными с предупреждением развития серьезных метаболических расстройств.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Метаболический синдром в детском возрасте формируется постепенно, протекая длительное время без клинических проявлений [4].

При рассмотрении «неполного» МС в детской популяции сочетание АО с одним из компонентов МС составляет 45,7 %, с двумя — 39,3 %, с тремя — 9,9 % [4, 5]. При этом наиболее часто сочетаются АО с гипергликемией и/или АГ. В структуре заболеваемости детского населения Московской области ожирение, осложненное МС, встречается с частотой в среднем 9,73 на 1000 детей [4].

Одним из первых компонентов МС развивается именно ожирение. Метаболический синдром практически в 1,5 раза чаще отмечается у детей с 1–2-й степенями ожирения, чем у детей с 3-й, а у детей с 4-й степенью ожирения признаки МС имеются в 100 % случаев [24]. Примечательно, что уже на первом году жизни чрезмерное кормление ребенка приводит к гипертрофии адипоцитов, начиная с трех лет формируется АО, в возрасте 5–7 лет ожирение приобретает рецидивирующий характер, становится стойким и обусловливает развитие постоянного ожирения во взрослом возрасте [7].

Установлено, что до 80 % детей, страдающих ожирением, имеют повышение уровня АД. Начало развития АГ в составе МС относят к 7–9 годам, а наибольшая предрасположенность к лабильности цифр АД выявлена у детей в препубертатном и пубертатном периодах, что, вероятнее всего, связано с нестабильностью и незрелостью эндокринной и вегетативной нервной системы [29, 53]. Установлено, что повышение массы тела детей и подростков ведет к развитию стабильной формы АГ, связанной с нейрогуморальной перестройкой систем, при этом каждый дополнительный килограмм приводит к повышению САД на 0,36 мм рт. ст., а ДАД — на 0,1 мм рт. ст. [28]. По данным суточного мониторирования АД по Холтеру у детей различных возрастных групп, АГ характеризуется изменением циркадных ритмов АД: недостаточное снижение уровня АД в вечернее и ночное время (nondippers) и ночная гипертензия (night-peakers). Отмечается и преимущественное повышение систолического АД, что указывает на выраженную симпатическую стимуляцию сосудистого тонуса [16]. Стойкая АГ в составе МС, вероятно, с течением времени может эволюционировать в гипертоническую болезнь, в том числе с развитием осложнений в виде кризового течения и резистентности.

На следующем этапе, в возрасте 10–14 лет, возникают нарушения углеводного обмена, которые в течение короткого промежутка времени могут приводить к развитию СД 2-го типа [20, 44].

Дислипидемия может проявляться в различные возрастные периоды: на этапе формирования АО в детском возрасте, во время пубертатного периода или отсроченно в более взрослом возрасте после развившейся ИР [37, 44]. На этом фоне повышается риск атеросклеротического поражения сосудов и сердца начиная с детского возраста.

Доказано, что МС в детском возрасте сопряжен с нарушением регуляции нейрогуморальной системы, что проявляется в виде дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и щитовидной железы, а также симпатикотонического и гиперсимпатикотонического типов вегетативной регуляции [4]. Длительное существование таких изменений оказывает дополнительное негативное влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы, определяющее в дальнейшем высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятный прогноз. Уже в подростковом возрасте регистрируют признаки поражения органов-мишеней: гипертрофию миокарда левого желудочка, диффузные дистрофические изменения миокарда, ангиопатию сетчатки и эндотелиальную дисфункцию [1, 4, 24, 51, 53]. Наличие компонентов МС у ребенка является прогностически неблагоприятным событием, позволяющим

отнести таких детей в группу риска по возникновению синдрома обструктивного апноэ сна и/или внезапной сердечной смерти [3, 43]. Эти критические состояния, как правило, возникают вне стационаров и требуют неотложных реанимационных мероприятий. Анализ данных эпидемиологических исследований, посвященных проблеме остановки кровообращения и эффективности сердечно-легочной реанимации у детей, показал, что только у 6 % пациентов, у которых остановка сердца произошла вне стационара, исход был благоприятным, и только у 8 % из них реанимационные мероприятия вне стационара проводились согласно установленным стандартам [2, 45]. Кроме того, наибольшая выживаемость отмечена у детей старшего и подросткового возраста, дети до года жизни выживают лишь в 4 % случаев [46].

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

У детей, имеющих МС или его отдельные компоненты, в частности ожирение, могут возникать особые проблемы при необходимости обеспечения анестезиологического пособия. В связи с увеличением подкожного жира могут возникнуть определенные сложности с периферическим внутривенным доступом, который, как правило, осуществляют медицинские сестры. В такой ситуации приходится прибегать к центральному венозному доступу. Это более сложная манипуляция, в процессе которой могут возникнуть различные осложнения (воздушная эмболия, пневмоторакс, повреждения плечевого сплетения, катетеризация одноименной артерии, повреждение грудного лимфатического протока и др.), а выполнение данной процедуры возможно только врачом. Зачастую в таких ситуациях предпочтение отдают ингаляционному наркозу (масочному для малых хирургических вмешательств). Таким детям необходимы более высокие дозировки используемых препаратов, поскольку дозу лекарственного средства рассчитывают с учетом массы тела ребенка, и чаще требуются внутривенная индукция анестезии с использованием миорелаксантов и контролируемая вентиляция. При этом для индукции анестезии у тучных детей предпочтение отдают пропофолу (45,3 против 29,7 %). По сравнению с детьми с нормальным весом, у детей, страдающих ожирением, риск внутриоперационной десатурации кислорода значительно выше (2 против 0,19 % соответственно) [56]. Чаще встречаются затрудненная масочная вентиляция, обструкция дыхательных путей, бронхоспазм и другие критические респираторные осложнения. Несмотря на то что все неблагоприятные респираторные явления легко контролируются, и существует возможность избежать серьезных осложнений, выявление факторов риска имеет большое значение для прогнозирования, распознавания и лечения осложнений, которые могут возникать у детей с ожирением, в связи с чем необходима оптимизация анестезиологического обеспечения для такой группы пациентов [56, 58].

У детей с НТГ или уже развившимся СД проведение анестезии также имеет свои особенности. Травма любого типа, хирургическое вмешательство в частности, вызывает сложную нейроэндокринную реакцию на стресс, включая подавление секреции инсулина, что усугубляет уже имеющуюся ИР на фоне ожирения. Выработка контринсулярных гормонов в ответ на альтерацию и необходимый период голодания, который предшествует и сопровождает хирургическое вмешательство, усугубляет метаболические эффекты. Все это приводит к выраженной гипергликемии, обезвоживанию и даже диабетическому кетоацидозу. Смертность при диабетическом кетоацидозе колеблется от 1 до 10 %. Основные причины смерти — циркуляторный коллапс, гипокалиемия и инфекции. Примерно в 1 % случаев развивается отек мозга (в основном у детей и реже у подростков). Среди детей с отеком мозга 57,3 % восстанавливаются полностью, у 21,6 % сохраняются неврологические дефициты и 21,1 % погибают [55]. На этом фоне крайне важны динамическая оценка гликемии в течение всего хирургического вмешательства и своевременная реакция на колебания глюкозы в крови (точный расчет инсулина). Для предупреждения развития приведенных осложнений у детей, страдающих СД, плановые операции откладывают до тех пор, пока не будет достигнута метаболическая стабильность: отсутствие кетонурии, сывороточные электролиты в пределах нормы, а значение гликированного гемоглобина (HbA1c) близко к референтному возрастному диапазону. Проведение экстренных операций у детей возможно и в случаях декомпенсации метаболических расстройств, однако необходима тщательная коррекция с целью предупреждения описанных фатальных осложнений [54, 55]. Эти задачи должен решать не только оперирующий хирург, но и анестезиолог, который определяет тактику ведения анестезии и предупреждает возможные осложнения, выбирает индивидуально для каждого пациента наиболее подходящие препараты для анестезии, производит мониторинг жизненно важных показателей в течение всей операции и в раннем послеоперационном периоде.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ

Крайне важный аспект — влияние МС на качество жизни ребенка. Компоненты синдрома в значительной мере ограничивают жизнедеятельность и снижают социальную активность детей, таким образом ухудшая общее и психическое состояние [4, 15]. Ожирение является фактором МС, оказывающим наиболее сильное влияние на качество жизни детей различных возрастных групп, в частности, по причине изменения анатомических пропорций тела. Изменяются также и потенциал физической активности, уровень тревоги и депрессии, происходит ориентация на собственный внутренний мир и усугубляются акцентуации личности [15]. В ходе исследований было выявлено, что качество жизни подростков с ожирением хуже, чем у здоровых сверстников, и снижается в зависимости от времени существования патологии, прогрессирования болезни и наличия сопутствующих заболеваний. Особое место занимают семейные формы ожирения, которые зачастую требуют психотерапевтической коррекции [10, 27, 38]. Длительное бессимптомное и прогредиентное течение сказывается на том, что родители и дети старшего возраста во многом недооценивают ситуацию и не предпринимают активных мер по улучшению здоровья, а также критически относятся к рекомендациям специалистов.

ПРИНЦИПЫ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В связи со столь разнообразными проявлениями МС и возможными фатальными последствиями его проявлений не только в детском, но и во взрослом возрасте у детей различных возрастных групп, особенно при наличии ожирения, необходимо проводить диагностический поиск метаболических нарушений и исследование органов-мишеней для осуществления своевременных мероприятий, направленных на ликвидацию или замедление эволюции синдрома [1, 37, 42].

В различных зарубежных и отечественных исследованиях представлены доказательства благоприятного влияния правильного питания и регулярных занятий спортом на метаболический профиль детей, в частности на один из основополагающих компонентов МС — абдоминальное ожирение [1, 4, 27, 37, 38, 44]. Вследствие этого ежегодно разрабатываются и внедряются новые подходы по формированию здорового образа жизни и правильного пищевого поведения в различных возрастных группах, которые в виде концепций закрепляются на законодательном уровне (ВОЗ, Роспотребнадзор, Минздрав РФ) [25, 52, 61].

В 2017 г. Президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам утвержден паспорт приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни» [25]. Данный проект направлен на увеличение числа граждан, ведущих здоровый образ жизни, в том числе тех, кто систематически занимается физической культурой и спортом, совершенствование законодательства в области рекламы алкоголя, табака, нерационального питания. Важная роль в проекте отведена мерам, которые позволяют формировать ответственное отношение к своему здоровью уже с детского возраста. Цель данных мероприятий заключается также в снижении количества людей, страдающих ожирением, которое является одним из основных факторов развития МС [25].

К 2020 г. Роспотребнадзор совместно с ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи планирует внедрить систему мониторинга за состоянием питания различных групп населения, в особенности детской популяции, в регионах. Теоретическая и практическая составляющие этой программы базируются на результатах научных исследований в области нутрициологии, диетологии и эпидемиологии, а также связывают здоровье населения со структурой питания и качеством пищевой продукции [61].

Не исключено, что в некоторых ситуациях может возникать необходимость в психологической помощи, особенно детям, страдающим наследственными формами ожирения [10, 27, 38]. В тех ситуациях, когда комплекс мероприятий, направленных на изменение образа жизни, не дает эффективных результатов, менее физиологичным способом коррекции АО является медикаментозная терапия. Фармакологические препараты следует назначать строго по показаниям, с учетом возраста и индивидуальных характеристик организма ребенка [1, 15, 19, 41]. Возможно использование препаратов различных фармакологических групп в зависимости от желаемой точки приложения. Снижение массы тела способствует уменьшению ИР, одного из основных звеньев патогенеза МС, и, следовательно, профилактике развития других его составляющих. С целью снижения массы тела применяют ингибиторы кишечных липаз (орлистат). Эта единственная группа препаратов, которая разрешена для использования у детей [1]. Уменьшить проявления ИР можно с помощью препаратов группы бигуанидов — метформина (с 10-летнего возраста). Для коррекции АГ в некоторых слу-

чаях назначают липофильные иАПФ (каптоприл, лизиноприл), метаболически нейтральные блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин). Из диуретиков наиболее безопасным и эффективным в данной ситуации является индапамид, оказывающий нейтральное метаболическое и изолированное антигипертензивное действие [1, 13].

Таким образом, крайне важны своевременное выявление детей, входящих в группу риска МС, разработка и применение алгоритмов диагностики инсулинорезистентности, а также адекватная терапевтическая коррекция метаболических нарушений. Эти мероприятия позволят предотвратить или отсрочить манифестацию сердечно-сосудистых заболеваний, их трансформацию в хронические нозологические формы, а также улучшить течение и прогноз сердечно-сосудистой патологии во взрослом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А., Петеркова В.А., Васюкова О.В., и др. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. – М.: Практика, 2015. [Aleksandrov AA, Peterkova VA, Vasyukova OV, et al. Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detey i podrostkov. Moscow: Praktika; 2015. (In Russ.)]
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация в педиатрической практике: основы и изменения 2015 года // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 5–15. [Aleksandrovich YS, Pshenisnov KV. Modern principles of cardiopulmonary resuscitation in pediatric practice. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):5-15. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED715-15.
3. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Меликулов А.Х., Глушко Л.А. Обструктивное апноэ сна и внезапная смерть // Анналы аритмологии. – 2010. – Т. 7. – № 2. – С. 15–25. [Bokeriya LA, Bokeriya OL, Melikulov AK, Glushko LA. Obstruktivnoe apnoe sna i vnezapnaya smert'. *Annals of arrhythmology*. 2010;7(2):15-25. (In Russ.)]
4. Бокова Т.А. Метаболический синдром у детей: особенности формирования и клинического течения, подходы к диагностике, профилактике и лечению: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2014. [Bokova TA. Metabolicheskiy sindrom u detey: osobennosti formirovaniya i klinicheskogo techeniya, podkhody k diagnostike, profilaktike i lecheniyu. [dissertation] Moscow; 2014. (In Russ.)]
5. Вивтаненко Т.В. Абдоминальный тип ожирения у детей и подростков как основной признак метаболического синдрома: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Оренбург, 2010. [Vivtanenko TV. Abdominal'nyy tip ozhireniya u detey i podrostkov kak osnovnoy priznak metabolicheskogo sindroma. [dissertation] Orenburg; 2010. (In Russ.)]
6. Викулова О.К. Противоречия и консенсусы метаболического синдрома. По материалам IV Международного конгресса «Предиабет и метаболический синдром», 6–9 апреля 2011 г., Мадрид // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14. – № 2. – С. 127–130. [Vikulova OK. Metabolic syndrome: Contradictions and Concensuses (based on the materials of IV International Congress Prediabetes and Metabolic Syndrome, Madrid, 6-9 April 2011). *Diabetes mellitus*. 2011;14(2):127-130. (In Russ.)] https://doi.org/ 10.14341/2072-0351-5650.
7. Воропай Л.А., Воропай Н.Г., Грибанова А.С., и др. Особенности метаболического синдрома у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 160. [Voropay LA, Voropay NG, Gribanova AS, et al. Osobennosti metabolicheskogo sindroma u podrostkov. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017;62(4):160. (In Russ.)]
8. Гордиенко А.В., Негруша Н.А., Шмидт А.А., и др. Влияние метаболического синдрома на частоту развития акушерской патологии у женщин на поздних сроках гестации // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3–4. – С. 83–85. [Gordienko AV, Negrusha NA, Shmidt AA, et al. Metabolic syndrome influence on obstetric pathology rate development in women with late gestation. *Profil Klin Med*. 2010;(3-4):83-85. (In Russ.)]
9. Горохова Л.Г. Динамика обмена углеводов и липидов в системе мать–плод–новорожденный при ожирении у женщин: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Иркутск, 1995. [Gorokhova LG. Dinamika obmena uglevodov i lipidov v sisteme mat'–plod–novorozhdennyy pri ozhirenii u zhenshchin. [dissertation] Irkutsk; 1995. (In Russ.)]
10. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., и др. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 250–256. [Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdan'yants MV, et al. Obesity in Children in the Modern World: Realities and Possible Solutions. *Current pediatrics*. 2016;15(3):250-256. (In Russ.)]
11. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – № 3. – С. 10–17. [Dzgoeva FK. Intrauterine nutrition: fetal programming of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):10-17. (In Russ.)] https://doi.org/10.14341/omet2015310-17.
12. Евсюкова И.И. Состояние новорожденных детей в современных условиях лечения их матерей, больных сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55. – № 1. –

С. 17–20. [Evsyukova II. The Newborns Well-Beigns In Modern Conditions Of Treatment Of Their Mothers With Diabetus. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2006;55(1):17-20. (In Russ.)]
13. Захарова И.Н., Малявская С.И., Творогова Т.М., и др. Метаболический синдром у детей и подростков. Определение. Критерии диагностики // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С. 103–109. [Zakharova IN, Malyavskaya SI, Tvorogova TM, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents. definition. diagnostic criteria. *Meditsinskiy sovet*. 2016;(16):103-109. (In Russ.)]
14. Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В. Постнатальная адаптация новорожденных у матерей с ожирением: клинические и метаболические особенности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56. – № 6. – С. 10–15. [Zernova LY, Kovalenko TV. Postnatal adaptation of neonatal infants of obese mothers: clinical and metabolic features. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;56(6):10-15. (In Russ.)]
15. Калашникова В.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н., Волкова И.С. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – № 66. – С. 38–43. [Kalashnikova VA, Novikova VP, Smirnova NN, Volkova IS. Kachestvo zhizni u podrostkov s ozhireniem i soputstvuyushchimi zabolevaniyami. *Profil Klin Med*. 2018;(66):38-43. (In Russ.)]
16. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Козлов С.Б., и др. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: диагностика, критерии рабочей классификации, особенности лечения // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 88. – № 6. – С. 142–150. [Kozlova LV, Bekezin VV, Kozlov SB, et al. Metabolicheskiy sindrom u detey i podrostkov s ozhireniem: diagnostika, kriterii rabochey klassifikatsii, osobennosti lecheniya. *Pediatriia*. 2009;88(6):142-150. (In Russ.)]
17. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / Под ред. А.Д. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серриуса. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. [Bolezni serdtsa i sosudov. Rukovodstvo Evropeyskogo obshchestva kardiologov. Ed. by A.D. Kemm, T.F. Lusher, P.V. Serrius. Moscow: GEOTAR-media; 2011. (In Russ.)]
18. Макаров И.О., Шилов Е.М., Петунина Н.А., и др. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. – № 3. – С. 36–41. [Makarov IO, Shilov EM, Petunina NA, et al. The course of pregnancy, labor, and postpartum in women with metabolic syndrome. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(3):36-41. (In Russ.)]
19. Малявская С.И., Лебедев А.В. Метаболический портрет детей с ожирением // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 6. – С. 73–81. [Malyavskaya SI, Lebedev AV. The metabolic portrait of obese children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(6):73-81. (In Russ.)]
20. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Плишкань И.В. Оценка метаболических рисков у детей с ожирением // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 235. [Maskova GS, Chernaya NL, Plishkan' IV. Otsenka metabolicheskikh riskov u detey s ozhireniem. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017;62(4):235. (In Russ.)]
21. Михеева О.М., Комиссаренко И.А. Метаболический синдром как проблема полиморбидности // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. – 2013. – № 3. – С. 10–18. [Mikheeva OM, Komissarenko IA. Metabolicheskiy sindrom kak problema polimorbidnosti. *Effektivnaya farmakoterapiya. Kardiologiya i angiologiya*. 2013;(3):10-18. (In Russ.)]
22. Негруша Н.А., Гордиенко А.В., Шмидт А.А., и др. Сравнительная оценка некоторых клинико-лабораторных показателей у женщин с физиологическим течением беременности и при беременности, осложненной метаболическим синдромом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – Т. 3–4. – С. 122–125. [Negrusha NA, Gordienko AV, Shmidt AA, et al. Comparative assessment some clinico-laboratorial data in women with physiological gestation and gestation complicated metabolic syndrome. *Profil Klin Med*. 2010;(3-4):122-125. (In Russ.)]
23. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – № 11. – № 486–491. [Oganov RG, Aleksandrov AA. Giperinsulinemiya i arterial'naya gipertoniya: vozvrashchayas' k vyvodam United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2002;10(11):486-491. (In Russ.)]
24. Отто Н.Ю., Сагитова Г.Р., Никулина Н.Ю., Ледяев М.Я. Частота метаболического синдрома и других осложнений ожирения в практике детского эндокринолога // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 3. – С. 93–98. [Otto NY, Sagitova GR, Nikulina NY, Ledyaev MY. Frequency of metabolic syndrome and other complications of obesity in practice of a child endocrinologist. *Vestnik VolGMU*. 2018;(3):93-98. (In Russ.)]
25. static.government.ru [интернет]. Паспорт приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни» [доступ от 09.09.2019]. Доступ по ссылке http://static.government.ru/media/files/Soj3PKR09Ta9BAuW30bsAQpD2qTAI8vG.pdf. [static.government.ru [Internet]. Pasport prioritetnogo proekta "Formirovanie zdorovogo obraza zhizni" [cited 09.09.2019]. Available from: http://static.government.ru/media/files/Soj3PKR09Ta9BAuW30bsAQpD2qTAI8vG.pdf. (In Russ.)]

26. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 9–17. [Pashentseva AV, Verbovoy AF, Sharonova LA. Insulin resistance in therapeutic clinic. *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):9-17. (In Russ.)] https://doi.org/10.14341/omet201729-17.
27. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 24–27. [Petrenko YV, Novikova VP, Polunina AV. Maternal obesity and child health at different ages. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):24-27. (In Russ.)] https://doi.org/10.17816/PED9324-27.
28. Плотникова И.В., Безляк В.В., Трушкина И.В., и др. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у подростков при эссенциальной артериальной гипертензии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89. – № 3. – С. 45–51. [Plotnikova IV, Bezlyak VV, Trushkina IV, et al. Osobennosti pokazateley sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u podrostkov pri essentsial'noy arterial'noy gipertenzii. *Pediatriia*. 2010;89(3):45-51. (In Russ.)]
29. Посохова Н.В., Болотова Н.В. Ожирение как фактор формирования артериальной гипертензии у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 5. – № 127–137. [Posokhova NV, Bolotova NV. Obesity as a forming factor of arterial hypertension in children and adolescents *Pediatriia*. 2015;94(5):127-137. (In Russ.)]
30. Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 12. – № 1. – С. 22–31. [Resnik VA. Vasoactive factors in the preeclampsia pathogenesis. *Arterial'naia gipertenziia*. 2016;12(1):22-31. (In Russ.)]
31. Резник В.А. Новые данные о патогенезе преэклампсии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 4–10. [Resnik VA. New data on the pathogenesis of preeclampsia. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia*. 2018;17(4):4-10. (In Russ.)]
32. Савельева И.В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10. – № 2. – С. 28–31. [Savel'eva IV. Pregnancy and metabolic syndrome: state-of-the-art. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2010;10(2):28-31. (In Russ.)]
33. www.who.int [интернет]. Сердечно-сосудистые заболевания. [доступ от 20.03.2019]. Доступно по ссылке https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds). [www.who.int [Internet]. Cardiovascular diseases (CVDs) [cited 20 Mar 2019]. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds). (In Russ.)]
34. Синицын П.А., Щербакова М.Ю., Ларионова В.И., и др. Ожирение у детей: клинико-генетические предпосылки формирования сердечно-сосудистой патологии // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. М78–М79. [Sinitsyn PA, Shcherbakova MY, Larionova VI, et al. Ozhirenie u detey: kliniko-geneticheskie predposylki formirovaniya serdechno-sosudistoy patologii. *Pediatr*. 2010;1(1): M78-M79. (In Russ.)]
35. Тиселько А.В. 7-й Международный симпозиум «Диабет, гипертония, метаболический синдром и беременность», 13–16 марта 2013 г., Флоренция, Италия // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – № 1. – С. 106–107. [Tisel'ko AV. The 7th International DIP Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy March 13th-16th, 2013, Florence, Italy. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):106-107. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2072-0351-3605.
36. Ткачева О.Н., Полятыкина Т.С., Мишина И.Е., Барабашкина А.В. Метаболические расстройства и артериальная гипертензия в период беременности: ближайшие и отдаленные последствия для матери и плода // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5. – № 8. – С. 101–108. [Tkacheva ON, Polyatykina TS, Mishina IE, Barabashkina AV. Metabolic disturbances and arterial hypertension in pregnancy: short- and long-term effects on mother and fetus. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2006;5(8):101-108. (In Russ.)]
37. Туркина Т.И., Щербакова М.Ю. Особенности дислипидемий у детей // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7. – № 1. – С. 65–69. [Turkina TI, Shcherbakova MY. Osobennosti dislipidemiy u detey. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2011;7(1):65-69. (In Russ.)]
38. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 2. – № 3–11. [Tyrtova LV, Parshina NV, Skobeleva KV. Genetic and Epigenetic Aspects of Obesity and Metabolic Syndrom in Child. *Pediatr*. 2013;4(2):3-11. (In Russ.)] https://doi.org/10.17816/PED423-11.
39. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П. Микробиота, метаболический синдром, психо-интеллектуальное функционирование: грани патогенетической сопряженности // Фарматека. – 2018. – № 9. – С. 24–31. [Fominykh YA, Uspenskiy YP. Microbiota, metabolic syndrome, psycho-intellectual functioning: borderlines of pathogenetic conjugation. *Farmateka*. 2018;(9):24-31. (In Russ.)]
40. Хромылев А.В. Метаболический синдром и беременность // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – № 2. – С. 3–7. [Khromylev AV. Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and metabolism*. 2014;11(2):3-7. (In Russ.)]. https://doi.org/ 10.14341/OMET201423-7.

41. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2008. [Chazova IE, Mychka VB. Metabolicheskiy sindrom. Moscow: Media Medika; 2008. (In Russ.)]
42. Шагалова Н.Я. Инсулинорезистентность — польза или вред? // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – № 89. [Shagalova NY. Insulin resistance – advantage or harm? *Modern problems of science and education*. 2016;(2):89. (In Russ.)]
43. Явелов И.С. Внезапная сердечная смерть при метаболическом синдроме // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10. – № 6. – С. 34–39. [Yavelov IS. Sudden cardiac death in patients with metabolic syndrome. *Trudnyy patsient*. 2012;10(6):34-39. (In Russ.)]
44. Agirbasli M, Tanrikulu AM, Berenson GS. Metabolic Syndrome: Bridging the Gap from Childhood to Adulthood. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(1):30-36. https://doi.org/10.1111/1755-5922.12165.
45. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children: the Resuscitation Outcomes Consortium *Epistry-Cardiac Arrest*. *Circulation*. 2009;119(11):1484-1491. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.802678.
46. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, et al. Characteristics and outcome among children suffering from out of hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation*. 2005;64(1):37-40. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.06.019.
47. www.docstoc.com [Internet]. International Diabetes Federation (IDF) Consensus Definition in Russian [cited 02 Mar 2019]. Available from: http://www.docstoc.com/docs/454620/Metabolic-Syndrome-International-Diabetes-Federation – consensus-definition-In-Russian.
48. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-481. https://doi.org/10.1172/JCI10842.
49. Kraja AT, Chasman DI, North KE, et al. Pleiotropic genes for metabolic syndrome and inflammation. *Mol Genet Metab*. 2014;112(4):317-338. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.04.007.
50. Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res*. 2009;48(5):275-297. https://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.05.001.
51. Mule G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med*. 2005;257(6):503-513. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01493.x.
52. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
53. Pervanidou P, Chrousos GP. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism*. 2012;61(5):611-619. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.005.
54. Rhodes ET, Ferrari LR, Wolfsdorf JI. Perioperative management of pediatric surgical patients with diabetes mellitus. *Anesth Analg*. 2005;101(4):986-999, table of contents. https://doi.org/10.1213/01.ane.0000167726.87731.af.
55. Advances in pediatrics. Ed. by A Sachdeva, AK Dutta, MP Jain, SP Yadav, RK Goyal. New Delhi: JP Medical Ltd; 2012.
56. Setzer N, Saade E. Childhood obesity and anesthetic morbidity. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(4):321-326. https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02128.x.
57. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney Int*. 2015;87(3):497-499. https://doi.org/10.1038/ki.2014.392.
58. Tait AR, Voepel-Lewis T, Burke C, et al. Incidence and risk factors for perioperative adverse respiratory events in children who are obese. *Anesthesiology*. 2008;108(3):375-380. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318164ca9b.
59. Vaiserman AM. Early-life nutritional programming of longevity. *J Dev Orig Health Dis*. 2014;5(5):325-338. https://doi.org/10.1017/S2040174414000294.
60. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306. https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
61. rospotrebnadzor.ru [интернет]. РИА Новости: Интервью руководителя Роспотребнадзора Анны Поповой [доступ от 02.03.2019]. Доступ по ссылке http://rospotrebnadzor.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=11321. [rospotrebnadzor.ru [Internet]. RIA Novosti: Interv'yu rukovoditelya Rospotrebnadzora Anny Popovoy [cited 02 Mar 2019]. Available from: http://rospotrebnadzor.ru/press_service/publications/? ELEMENT_ID=11321. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Яна Эдуардовна Булавко — ординатор, кафедра факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: yana.bulavko@mail.ru.

◆ Information about the authors

Iana E. Bulavko — Resident Doctor, Department of Faculty Therapy n.a. Professor V. Waldman. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yana.bulavko@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Юрий Павлович Успенский — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: uspenskiy65@mail.ru.

Юрий Станиславович Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Виталий Анатольевич Резник — канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

Александр Евгеньевич Филимонов — ассистент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

◆ Information about the authors

Yuri P. Uspenskiy — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Faculty Therapy n.a. Professor V. Waldman. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: uspenskiy65@mail.ru.

Yuri S. Aleksandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Vitaliy A. Reznik — MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics & Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

Aleksandr E. Filimonov — Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

https://doi.org/10.17816/PED10479-87

СОВРЕМЕННЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ПАНКРЕАТИТОВ У ДЕТЕЙ

© А.А. Камалова [1], И.М. Уразманова [1], Р.Ф. Хайретдинова [1], А.Н. Бадретдинова [2]

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

[2] ГАУЗ «Муслюмовская центральная районная больница», Муслюмово

Для цитирования: Камалова А.А., Уразманова И.М., Хайретдинова Р.Ф., Бадретдинова А.Н. Современные международные рекомендации по диагностике и терапии острых панкреатитов у детей // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 79–87. https://doi.org/10.17816/PED10479-87

Поступила: 10.06.2019 Одобрена: 09.07.2019 Принята к печати: 14.08.2019

В статье представлены современные данные об этиологии, диагностике и лечении острого панкреатита. За последние 10–15 лет заболеваемость панкреатитом возросла и составляет 3,6–13,3 случая на 100 000 детей. По итогам международного исследования INSPPIRE группа по изучению панкреатитов у детей дала определение острого, острого рецидивирующего и хронического панкреатитов и разработала клинические рекомендации по ведению этой патологии. Острый панкреатит является полиэтиологичным заболеванием, причинами которого могут быть аномалии развития панкреатобилиарной системы, прием лекарственных средств, травмы, инфекции, системные заболевания. Диагностика основана на клинических проявлениях и лабораторно-инструментальных данных. Клинически острый панкреатит проявляется абдоминальным, диспепсическим и астеновегетативным синдромами. Особое внимание уделено своевременной диагностике панкреатита у детей с необъяснимым абдоминальным болевым синдромом. В таких случаях обязательно определять уровни амилазы и липазы. Скрининговым методом среди инструментальных исследований служит трансабдоминальное ультразвуковое исследование. Компьютерная и магнитно-резонансная томографии являются необходимыми методами визуализации при подозрении на панкреонекроз. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография, в свою очередь, играет важную роль в диагностике аномалий и поражения билиарных и панкреатического протоков. В статье приведены современная классификация, диагностические критерии острых панкреатитов, лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний поджелудочной железы и подходы к терапии в детском возрасте.

Ключевые слова: острый панкреатит; дети; рекомендации.

CURRENT INTERNATIONAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS IN CHILDREN

© A.A. Kamalova [1], I.M. Urazmanova [1], R.F. Khayretdinova [1], A.N. Badretdinova [2]

[1] Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

[2] State Autonomous Healthcare Institution Muslumovskya central district hospital, Muslumovo, Russia

For citation: Kamalova AA, Urazmanova IM, Khayretdinova RF, Badretdinova AN. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):79-87. https://doi.org/10.17816/PED10479-87

Received: 10.06.2019 Revised: 09.07.2019 Accepted: 14.08.2019

The article presents current data on the etiology, diagnosis and treatment of acute pancreatitis in children. Over the past 10-15 years, the incidence of pancreatitis has increased and is 3.6-13.3 cases per 100,000 children. According to the results of an international study INSPPIRE a group of researchers involving in to the study of pediatric pancreatitis gave a definition of acute, acute recurrent and chronic pancreatitis and developed clinical guidelines for the management of this pathology in children. Acute pancreatitis is a polyetiological disease, the causes of which may be abnormalities in the development of the pancreatobiliary system, drugs, injuries, infections, systemic diseases. Diagnosis is based on clinical manifestations and laboratory and instrumental data. Clinically acute pancreatitis is manifested by abdominal, dyspeptic and asthenic syndromes. Particular attention is paid to the timely diagnosis of pancreatitis in children with unexplained abdominal pain syndrome. In such cases, it is mandatory to determine the level of amylase and lipase. Transabdominal ultrasound is the screening method among instrumental methods. Computed tomography and magnetic resonance imaging are necessary imaging techniques for suspected pancreatic necrosis. Magnetic resonance cholangiopancreatography, in turn, plays an important role in the diagnosis of anomalies and lesions of the biliary and pancreatic ducts. There are modern classification, diagnostic criteria of acute pancreatitis, laboratory and instrumental methods of the diagnosis and approaches to the treatment in children in the article.

Keywords: acute pancreatitis; children; guidelines.

Панкреатит является полиэтиологичным заболеванием и редко диагностируется в детском возрасте. Несвоевременность постановки диагноза панкреатита связана с отсутствием четких диагностических критериев и клинических рекомендаций по ведению детей с данным заболеванием. Острый и острый рецидивирующий панкреатиты встречаются намного чаще и в некоторых случаях могут приводить к развитию хронического панкреатита. Среди наиболее распространенных причин панкреатитов у детей выделяют травмы, структурные аномалии поджелудочной железы, инфекции, системные заболевания, прием лекарственных препаратов, билиарную и наследственную патологии. В большинстве случаев панкреатит в детском возрасте имеет благоприятный прогноз. По международным данным, за последние 10–15 лет заболеваемость панкреатитом значительно возросла и составляет 3,6–13,3 случая на 100 000 детей. В то же время данные о распространенности хронического панкреатита в детском возрасте отсутствуют [34].

По инициативе Международной ассоциации панкреатологов и Американской ассоциации по изучению поджелудочной железы в 2013 г. были опубликованы современные, основанные на принципах доказательной медицины, рекомендации по лечению острого панкреатита (ОП). В 2012 г. Немецкое общество по изучению гастроэнтерологических и метаболических заболеваний выпустило аналогичное руководство по хроническому панкреатиту [23]. По результатам международного исследования INSPPIRE группа специалистов по изучению панкреатитов у детей впервые сформулировала определение острого, острого рецидивирующего и хронического панкреатитов [35], определила факторы риска и разработала клинические рекомендации [19, 45]. Венгерская группа исследователей по изучению поджелудочной железы опубликовала первое руководство по ведению панкреатитов в педиатрической практике в 2015 г. на венгерском языке [41]. В связи с отсутствием на сегодня разработанных и опубликованных отечественных рекомендаций по ведению детей с панкреатитами ниже будут представлены согласованные клинические рекомендации Венгерской группы и Европейского клуба специалистов по изучению поджелудочной железы [42].

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Диагностика и определение острого детского панкреатита

Диагноз ОП выставляют при наличии не менее двух из следующих трех критериев: 1) боль в животе; 2) уровень сывороточной липазы или сывороточной амилазы как минимум в три раза больше верхней границы нормы; 3) характерные признаки ОП, обнаруженные с помощью визуализирующих методов (УЗИ, КТ).

Определение острого рецидивирующего панкреатита у детей

Острый рецидивирующий панкреатит (ОРП) диагностируют при наличии как минимум двух эпизодов ОП без каких-либо признаков хронического панкреатита. Боль после приступа должна полностью купироваться. Безболевой интервал между приступами острого панкреатита должен составлять ≥1 мес., либо должны нормализоваться уровни ферментов поджелудочной железы (амилаза и липаза) в сыворотке крови до развития следующего приступа ОП наряду с полным разрешением боли независимо от определенного промежутка времени между эпизодами ОП.

Боль в животе является ведущим симптомом в 68–95 % случаев [5, 52], и у 62–89 % детей она локализуется в эпигастрии [40, 51]. У 12–20 % пациентов боли носят опоясывающий характер [38]. Иррадиация боли в спину наблюдается лишь в 1,6–5,6 % случаев [42, 51]. Болевой абдоминальный синдром встречается только у 29 % пациентов младше 3 лет [5, 30].

Таким образом, для ОП у детей характерны распространенные боли или боли в эпигастрии, постоянные или с минимальным облегчением.

Острый панкреатит можно заподозрить при наличии рвоты, раздражительности/беспокойства и вздутия живота, особенно у младенцев и детей раннего возраста. Рвота является вторым наиболее распространенным симптомом и возникает у 45–85 % пациентов. Реже встречаются раздражительность/беспокойство, дискомфорт в животе, вздутие живота, тахикардия, гипотония и желтуха. Эти симптомы обычно наблюдаются у детей младше 3 лет [5, 30].

Лабораторный скрининг панкреатита у ребенка с болями в животе должен включать оценку уровней амилазы и/или липазы в сыворотке крови. По данным литературы, число диагностированных случаев ОП сильно коррелирует с частотой определения амилазы и липазы в сыворотке крови. Согласно международным исследованиям сывороточная амилаза была повышена в 50–85 % случаев, а сывороточная липаза — в 77–100 % случаев панкреатита [11]. Если высокие уровни липазы были обнаружены у 100 % младенцев и малышей с ОП, то только 40–60 % из них имели высокие показатели амилазы в сыворотке крови [11]. По данным

австралийских ученых, повышение уровня сывороточной липазы имеет большее диагностическое значение, чем повышение амилазы [11]. Скорее всего, это связано с физиологическими особенностями активности панкреатических ферментов у детей первых месяцев жизни [30, 40].

Таким образом, у большинства детей с ОП уровни одного или обоих панкреатических ферментов были повышены. Именно поэтому оптимальным с точки зрения своевременной диагностики ОП считают определение концентрации обоих ферментов — амилазы и липазы.

Этиология острого панкреатита у детей

Причинами ОП у детей могут быть аномалии развития билиарной системы и поджелудочной железы, прием лекарственных препаратов, системные заболевания, травма, генетическая предрасположенность, инфекции, метаболические нарушения и аутоиммунные заболевания (аутоиммунный панкреатит).

Панкреатобилиарные аномалии должны быть исключены в случаях ОРП. Развитие панкреатита может быть связано с обтурацией общего желчного протока камнем, микролитиазом или сладжем, аномалиями желчевыделительной системы и поджелудочной железы. Билиарные аномалии выявляют у 3–30 % детей с ОП, причем чаще у детей старшего возраста и подростков [40]. В 10 % случаев холелитиаз является основной причиной ОП у новорожденных и младенцев. Необходимо исключать холелитиаз у пациентов с желтухой и/или повышенным уровнем трансаминаз и/или гипербилирубинемией [1, 10, 12, 30, 40]. Панкреатобилиарные анатомические аномалии повышают риск развития панкреатита. К ним относятся расщепленная поджелудочная железа (*pancreas divisum*), врожденный порок строения панкреатического и желчных протоков (также известный как длинный общий канал, при котором проток поджелудочной железы и желчные протоки анатомически соединяются вне двенадцатиперстной кишки), кольцевидная поджелудочная железа (*pancreas annulare*) и кисты холедоха [18].

Наиболее частой причиной острого лекарственного панкреатита является прием препаратов вальпроевой кислоты, месалазина, тиопуринов и аспарагиназы [5, 40].

В 13–34 % случаев причина панкреатита остается неизвестной [1, 29, 30, 40]. Однако в последнее время в связи с определением генетических факторов риска количество случаев идиопатических панкреатитов уменьшилось.

По данным наблюдательных эпидемиологических исследований, частота ОП при таких системных заболеваниях, как сепсис, шок, гемолитико-уремический синдром, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), колеблется от 3,5 до 48 % [14, 30]. Гемолитико-уремический синдром занимал лидирующее положение среди перечисленных выше заболеваний в качестве причины ОП. У 2,7 % детей с ВЗК развивается панкреатит [1, 5]. В то же время у 30 % пациентов с аутоиммунным панкреатитом 2-го типа диагностируется или может развиться ВЗК [22, 48]. Целиакия также должна быть исключена как причина ОП. В шведском исследовании пациенты с целиакией имели трехкратно повышенный риск развития панкреатита [44]. Если на фоне соблюдения строгой безглютеновой диеты и отсутствия серологических маркеров (например, антител к тканевой трансглутаминазе) у пациента с целиакией сохраняется боль в животе, необходимо исключить панкреатит.

Травма остается важным этиологическим фактором развития панкреатита у детей. Наиболее частой причиной является случайная тупая травма, но следует принимать во внимание и возможное жестокое обращение с детьми. Так, согласно исследованиям, в 10–40 % случаев этиология ОП была связана с травмой (авария на мотоцикле, спортивные травмы, случайное падение и жестокое обращение с детьми) [1, 26, 30].

Инфекционная этиология ОП отмечается менее чем в 10 % случаев. В основном причиной ОП становятся вирусные инфекции — вирусы паротита, гепатита А, Е, ротавирус, вирус ветряной оспы и аденовирус. Вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса и вирусы Коксаки В также могут вызывать панкреатит [1, 26, 30, 40, 44].

Метаболические причины панкреатита у детей регистрируют в 2–7 % случаев. Наиболее распространенные из них — диабетический кетоацидоз, гипертриглицеридемия и гиперкальциемия [1, 25, 30, 40, 43, 44]. Рекомендуют определять уровни триглицеридов (липидограмма) и кальция в сыворотке крови каждого ребенка с ОП.

Наследственные (генетические) причины ОП и ОРП у детей необходимо исключать при повторных (2 и более) эпизодах ОП или даже после одного эпизода, если имеется отягощенный семейный анамнез по ОП или хроническому панкреатиту. В этих случаях рекомендуют генетическое исследование на патогенные варианты генов *PRSS1*, *SPINK1*, *CTRC*, *CPA1* и *CFTR* и на патогенный гибрид аллель CEL. Наличие мутаций в вышеупомянутых генах повышает риск ОРП и хронического панкреатита [42]. Наследственный

панкреатит, связанный с мутациями в *PRSS1*, особенно *p.R122H*, может значительно повышать риск аденокарциномы поджелудочной железы [42].

Аутоиммунный панкреатит 1-го типа (классическая форма аутоиммунного панкреатита), связанный с повышенным уровнем IgG4 в плазме, нечасто диагностируют у детей, тогда как 2-й тип встречается чаще. Оба типа хорошо «отвечают» на терапию глюкокортикоидами и имеют низкую вероятность рецидива [45].

Муковисцидоз также необходимо исключать при ОП у детей с помощью измерения хлоридов пота.

Визуализирующие методы диагностики острого панкреатита у детей

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) рекомендуют в качестве скрининга ОП у детей. У 30–50 % детей выявляются такие эхографические признаки ОП, как изменение эхогенности паренхимы, отек и наличие перипанкреатической жидкости. Кроме того, трансабдоминальное УЗИ является лучшим способом диагностики холелитиаза. По данным литературы, трансабдоминальное УЗИ выполняли большинству детей (56–84 %) при подозрении на ОП [1].

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости — второй, наиболее часто используемый метод визуализации, но в большинстве случаев для постановки диагноза панкреатита у детей проведения КТ не требуется. Чувствительность метода КТ оказалась низкой в плане выявления изменений паренхимы поджелудочной железы или перипанкреатической жидкости (60–75 %) [40, 44]. Раннее проведение КТ брюшной полости с контрастированием рекомендуют при ухудшении состояния детей. Вместе с тем у детей раннего возраста из-за облучения и необходимости анестезии/седации КТ брюшной полости не является исследованием первой линии. Однако, тем не менее, КТ с контрастированием считают наиболее адекватным методом оценки изменений паренхимы поджелудочной железы и осложнений ОП у взрослых. Показания к контрастной КТ брюшной полости у детей более старшего возраста аналогичны показаниям у взрослых: 1) диагностическая неопределенность; 2) неудачная консервативная терапия, ухудшение клинического состояния; 3) оценка степени и некроза при тяжелом ОП; 4) оценка осложнений [28].

При подозрении на панкреонекроз необходимо провести КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) брюшной полости в оптимальные сроки — 72–96 ч от дебюта панкреатита. КТ информативнее в сложных, тяжелых случаях, так как позволяет обнаружить некроз и кровотечение более достоверно, чем МРТ [42].

Эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) не рекомендуют проводить с диагностической целью. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и эндоскопическое УЗИ уменьшили необходимость выполнения ЭРХПГ для диагностики панкреатобилиарных заболеваний. ЭРХПГ наряду с МРПХГ играет определенную роль в оценке и лечении травм протока поджелудочной железы при травматическом панкреатите [13]. Эффективность исследования у детей превышает 90 %, а частота осложнений составляет 4–9,5 % [4, 20]. МРХПГ следует выполнять при подозрении на повреждение панкреатического протока и истечение сока поджелудочной железы, травму или патологию желчных путей. МРХПГ является исследованием первого выбора для визуализации панкреатобилиарной системы у детей [4].

Эндоскопическое УЗИ — хороший метод в педиатрической практике при подозрении на аутоиммунный, билиарный панкреатит или для лечения местных осложнений, таких как псевдокисты или абсцесс поджелудочной железы. С учетом размеров эндоскопа и технических условий обследование можно проводить с 5 лет по показаниям, включая диагностику холедохолитиаза и лечение осложнений [4].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ

Инфузионная терапия

Поскольку в настоящее время отсутствуют контролируемые исследования, посвященные выбору вида растворов и объема инфузий у детей, нижеизложенные позиции базируются на рекомендациях для взрослых пациентов.

При ОП стартовым раствором являются кристаллоиды, содержащие декстрозу. Многоцентровое исследование 40 случаев ОП у взрослых показало значительное уменьшение выраженности синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) на фоне применения раствора Рингера по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида [54]. По современным данным, не следует назначать плазмозаменители взрослым. Другие исследователи не обнаружили преимуществ раствора Рингера с лактатом по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида с точки зрения смертности и продолжительности пребывания в стационаре [32].

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по скорости инфузий и объему при ОП. Показана как можно более ранняя (первые 24 ч) агрессивная инфузионная терапия из расчета ~5–10 мл/кг

в час на фоне мониторинга гемодинамики, контроля одного или нескольких неинвазивных параметров (частота пульса, артериальное давление, время наполнения капилляров, диурез (0,5–1,0 мл/кг в час)) или с использованием инвазивных методик, доступных в отделении интенсивной терапии. Такая «агрессивная» инфузионная терапия приводит к снижению частоты развития синдрома системного воспалительного ответа и сокращению сроков пребывания в стационаре [49]. У взрослых сравнивали следующие схемы с применением раствора Рингера с лактатом: 1-я «агрессивная», когда в течение 4 ч после постановки диагноза инфузию осуществляли сначала из расчета 20 мл/кг болюсно, затем со скоростью 3 мл/кг в час; 2-я стандартная — сначала 10 мл/кг болюсно с последующей скоростью 1,5 мл/кг в час. На фоне применения 1-й схемы наблюдался более выраженный клинический эффект [9].

Обезболивающая терапия при остром панкреатите

При неинтенсивной боли применяют парацетамол и ибупрофен. При умеренно-тяжелой и сильной боли может возникнуть необходимость в применении опиоидов (морфин) [36, 42].

ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Рекомендации по питанию детей с ОП также основаны на клиническом опыте, полученном у взрослых пациентов.

Энтеральное питание следует начинать при его переносимости даже при наличии системного воспаления и до того, как значения амилазы или липазы уменьшились. При легком ОП энтеральное питание рекомендуют назначать в течение 24–48 ч после поступления. По мнению исследователей, нет необходимости в ожидании нормализации лабораторных параметров или купирования боли. По данным рандомизированных клинических исследований у взрослых, было обнаружено, что немедленно начатое кормление было безопасным и привело к сокращению пребывания больного в стационаре [16]. У детей было показано, что кормление в течение 24 ч после поступления возможно, безопасно и не связано с усилением боли по сравнению с группой пациентов, которые не получали питания [2, 17]. Если невозможно адекватное пероральное питание в течение 72 ч, то рекомендуют энтеральное питание.

Таким образом, питание следует начинать в течение 24–48 ч после поступления в дополнение к адекватной гидратации и обезболиванию; можно кормить через рот, назогастральный зонд или назоеюнальный зонд [44]. Было установлено, что при ОП раннее энтеральное питание снижает частоту осложнений и улучшает результаты независимо от тяжести заболевания по сравнению с парентеральным питанием. При тяжелом ОП введение энтерального питания в течение 48 ч улучшает результаты терапии по сравнению с отсроченным началом через 7 дней. В рандомизированном исследовании с участием 50 взрослых пациентов энтеральное питание привело к уменьшению числа инфекционных осложнений, нарушению функции органов и снижению смертности и продолжительности пребывания в стационаре [3, 27].

При ОП можно использовать элементные и полимерные формулы. Согласно данным метаанализа полимерные формулы в отношении переносимости, инфекционных осложнений и смертности были так же эффективны, как и более дорогие полуэлементные смеси [33].

Полное парентеральное питание применяют, когда пациент не переносит энтеральное питание и необходимо дополнительное питание. Показаниями к полному парентеральному питанию являются ситуации, когда энтеральное кормление невозможно из-за длительной кишечной непроходимости, панкреатического свища или синдрома абдоминальной компрессии.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Рутинное использование антибиотиков с профилактической целью не рекомендуют независимо от степени тяжести панкреатита или существующего некроза.

Антибактериальную терапию у детей с ОП применяют при системных инфекционных осложнениях, холангите или подозрении на инфицированный панкреонекроз. Большинство педиатров считают целесообразным назначение антибиотиков при системных симптомах (повторяющаяся лихорадка, усиление болей в животе и лейкоцитоз) или в случаях билиарного панкреатита с холангитом [2].

ВЕДЕНИЕ БИЛИАРНЫХ ОСТРЫХ ПАНКРЕАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Выполнение ЭРХПГ может быть показано при билиарном панкреатите с обструкцией общего желчного протока или с холангитом [46].

В случаях тяжелого холангита ЭРХПГ должно быть сделано срочно в течение 24 ч. В других случаях холангита и/или обструкции ЭРХПГ необходимо провести в течение 72 ч [24].

При неосложненном билиарном панкреатите при первичной диагностике ОП рекомендуют хо-

лецистэктомию, при невозможности выполнения ее в эти сроки — в течение 30 дней после первого эпизода ОП, ассоциированного с желчнокаменной болезнью у детей [7, 8, 15, 31, 47, 53].

Большинство текущих исследований включали пациентов с конкрементами, в то время как некоторые исследования и пациентов с билиарным сладжем, и с повышенными сывороточными трансаминазами или билирубином. В случаях развития тяжелого билиарного ОП холецистэктомию следует отложить на 6 нед. и сроки ее выполнения рассматривать в каждом случае индивидуально.

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ У ДЕТЕЙ

Осложнения ОП в детском возрасте встречаются редко. В исследовании с участием 7 центров только у 1 ребенка из 380 детей с ОП развился панкреонекроз [1, 40]. По данным других исследователей, частота полиорганной недостаточности и панкреонекроза составила до 10 %, в то время как псевдокисты выявили у 10–38 % пациентов [44, 50]. Смертность составила 2–11 % и в основном была связана с системными заболеваниями [21, 39].

Показания к оперативному вмешательству у детей с панкреонекрозом следующие:

1) подтвержденные случаи инфицированного панкреонекроза или, если имеется подозрение на абсцесс поджелудочной железы, в случае ухудшения клинической картины;
2) неподтвержденные случаи инфицированного панкреонекроза с полиорганной недостаточностью, особенно при абсцессе поджелудочной железы;
3) синдром абдоминальной компрессии;
4) продолжающееся острое кровотечение;
5) ишемия кишечника;
6) абсцесс поджелудочной железы, вызванный пороком развития привратника, кишечной непроходимостью или билиарной обструкцией.

Абсцесс обычно развивается через более чем 4 нед. после диагностики ОП. Лишь в небольшом проценте случаев с подтвержденным инфицированным некрозом, при стабильности клинического статуса, абсцесс лечат консервативно с помощью антибиотиков, без проведения дренирования или некрозэктомии.

Рутинную чрескожную тонкоигольную биопсию перипанкреатических некротических накоплений не рекомендуют для подтверждения бактериальной инфекции, так как клиническая картина (постоянная лихорадка, воспалительные маркеры) и симптомы, обнаруженные с помощью визуализирующих методов (накопление газа), в большинстве случаев являются показателями инфицированного некроза.

Оптимальная стратегия при подозрении или подтверждении инфицированного панкреонекроза заключается в чрескожном (забрюшинном) катетерном дренаже или эндоскопическом транслюминальном дренаже, который при необходимости можно сочетать с эндоскопической или хирургической некрозэктомией. Исследования показали, что использование эндоскопического транслюминального дренажа абсцесса или дренажа под контролем эндо-УЗИ с помощью пластиковых стентов или саморасширяющихся металлических стентов безопасно и эффективно у детей [37, 42].

В случаях бессимптомных псевдокист поджелудочной железы независимо от их размера, местоположения и/или увеличения необходимо осуществлять наблюдение. Когда псевдокисты поджелудочной железы сопровождаются симптоматикой, эндоскопическое вмешательство должно быть терапией первого выбора в центрах, имеющих опыт ведения таких пациентов [42]. У детей не проводились рандомизированные клинические исследования, касающиеся изучения данного вопроса. По данным литературы, если псевдокиста больше 6 см и сохраняется в течение 4 нед., у взрослых спонтанная регрессия наблюдается редко [42]. Имеются публикации об успешном дренировании псевдокист у детей под контролем эндо-УЗИ [6, 37].

Таким образом, несмотря на рассмотренные в статье современные международные рекомендации, посвященные ведению детей с острыми панкреатитами, остается ряд проблем, требующих дальнейшего изучения и поиска решений, таких как адекватная обезболивающая терапия, разработка прогностических шкал. Кроме того, большинство педиатрических рекомендаций базируется на опыте интернистов, что, несомненно, диктует необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abu-El-Haija M, Lin TK, Palermo J. Update to the management of pediatric acute pancreatitis: highlighting areas in need of research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):689-693. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000360.
2. Abu-El-Haija M, Wilhelm R, Heinzman C, et al. Early Enteral Nutrition in Children With Acute Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):453-456. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001013.
3. Baillie J. AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;

132(5):2019-2021. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.066.
4. Agarwal J, Nageshwar Reddy D, Talukdar R, et al. ERCP in the management of pancreatic diseases in children. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(2):271-278. https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.07.060.
5. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(3):262-270. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182061d75.
6. Bolia R, Srivastava A, Yachha SK, et al. Prevalence, Natural History, and Outcome of Acute Fluid Collection and Pseudocyst in Children With Acute Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(4):451-455. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000800.
7. Borreca D, Bona A, Bellomo MP, et al. Timing of cholecystectomy in acute biliary pancreatitis: is it still reasonable to wait? *Minerva Chir*. 2016;71(1):31-37.
8. Boshnaq MH, Merali N, El Abbassy IH, et al. Financial Burden Secondary to Delay in Cholecystectomy Following Mild Biliary Pancreatitis. *J Invest Surg*. 2017;30(3):170-176. https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1231857.
9. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, et al. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):797-803. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.40.
10. Choi BH, Lim YJ, Yoon CH, et al. Acute pancreatitis associated with biliary disease in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(8):915-921. https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03080.x.
11. Coffey MJ, Nightingale S, Ooi CY. Diagnosing acute pancreatitis in children: what is the diagnostic yield and concordance for serum pancreatic enzymes and imaging within 96 h of presentation? *Pancreatology*. 2014;14(4):251-256. https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.05.383.
12. Coffey MJ, Nightingale S, Ooi CY. Predicting a biliary aetiology in paediatric acute pancreatitis. *Arch Dis Child*. 2013;98(12):965-969. https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304462.
13. Darge K, Anupindi S. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP. *Pediatr Radiol*. 2009;39 Suppl. 2:S153-157. https://doi.org/10.1007/s00247-009-1145-5.
14. DeBanto JR, Goday PS, Pedroso MR, et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1726-1731. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05833.x.
15. Degrate L, Bernasconi DP, Meroni P, et al. Mild acute biliary pancreatitis: the timing of cholecystectomy should not exceed index admission. *Minerva Chir*. 2017;72(5):383-390. https://doi.org/10.23736/S0026-4733.17.07356-4.
16. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery – a randomized clinical study. *Clin Nutr*. 2007;26(6):758-763. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.04.007.
17. Ellery KM, Kumar S, Crandall W, Gariepy C. The Benefits of Early Oral Nutrition in Mild Acute Pancreatitis. *J Pediatr*. 2017;191:164-169. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.032.
18. Fogel EL, Toth TG, Lehman GA, et al. Does endoscopic therapy favorably affect the outcome of patients who have recurrent acute pancreatitis and pancreas divisum? *Pancreas*. 2007;34(1):21-45. https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31802ce068.
19. Gariepy CE, Heyman MB, Lowe ME, et al. Causal Evaluation of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children: Consensus From the INSPPIRE Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):95-103. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001446.
20. Giefer MJ, Kozarek RA. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP. *Surg Endosc*. 2015;29(12):3543-3550. https://doi.org/10.1007/s00464-015-4105-1.
21. Goday PS, Wakeham M, Kuhn EM, et al. Acute Pancreatitis in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):108-112. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000780.
22. Hart PA, Levy MJ, Smyrk TC, et al. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (type 2 autoimmune pancreatitis): the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2016;65(10):1702-1709. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309275.
23. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2015;53(12):1447-1495. https://doi.org/10.1055/s-0041-107379.
24. Hou LA, Laine L, Motamedi N, et al. Optimal Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Acute Cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):534-538. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000763.
25. Husain SZ, Morinville V, Pohl J, et al. Toxic-metabolic Risk Factors in Pediatric Pancreatitis: Recommendations for Diagnosis, Management, and Future Research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(4):609-617. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001035.
26. Husain SZ, Srinath AI. What's unique about acute pancreatitis in children: risk factors, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(6):366-372. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.13.

27. Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl. 2):e1-15. https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063.
28. Jee SL, Jarmin R, Lim KF, Raman K. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study. *Asian J Surg*. 2018;41(1):47-54. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.07.010.
29. Joergensen M, Brusgaard K, Cruger DG, et al. Incidence, etiology and prognosis of first-time acute pancreatitis in young patients: a population-based cohort study. *Pancreatology*. 2010;10(4):453-461. https://doi.org/10.1159/000260666.
30. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2008;152(1):106-110.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.050.
31. Kim SB, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Small Gallstone Size and Delayed Cholecystectomy Increase the Risk of Recurrent Pancreatobiliary Complications After Resolved Acute Biliary Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(3):777-783. https://doi.org/10.1007/s10620-016-4428-3.
32. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9367-9372. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9367.
33. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30(2):143-156. https://doi.org/10.1177/0148607106030002143.
34. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing Incidence of Acute Pancreatitis at an American Pediatric Tertiary Care Center. *Pancreas*. 2010;39(1):5-8. https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181baac47.
35. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):261-265. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824f1516.
36. Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M, et al. Design and implementation of INSPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(3):360-364.
37. Nabi Z, Lakhtakia S, Basha J, et al. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections: Long-term outcomes in children. *Dig Endosc*. 2017;29(7):790-797. https://doi.org/10.1111/den.12884.
38. Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, et al. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(8):1313-1316. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04936.x.
39. Pant C, Deshpande A, Olyaee M, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in hospitalized children in the United States from 2000-2009. *PLoS One*. 2014;9(5): e95552. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095552.
40. Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):167-170. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181cea545.
41. Parniczky A, Czako L, Dubravcsik Z, et al. [Pediatric pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orv Hetil*. 2015;156(8):308-325. https://doi.org/10.1556/OH.2015.30062.
42. Parniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S, et al. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(2):146-160. https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.01.001.
43. Patel RS, Johlin FC, Jr., Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(6):823-827. https://doi.org/10.1016/s0016-5107(99)70166-5.
44. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136-1142.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.023.
45. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, et al. Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1604-1611. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.85.
46. Schwed AC, Boggs MM, Pham XD, et al. Association of Admission Laboratory Values and the Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography With Clinical Outcomes in Acute Cholangitis. *JAMA Surg*. 2016;151(11):1039-1045. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2329.
47. Shim JM, Kim J. Cross-national differences in the holistic use of traditional East Asian medicine in East Asia. *Health Promot Int*. 2018;33(3):536-544. https://doi.org/10.1093/heapro/daw089.
48. Srinath AI, Gupta N, Husain SZ. Probing the Association of Pancreatitis in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):465-475. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000611.
49. Szabo FK, Fei L, Cruz LA, Abu-El-Haija M. Early Enteral Nutrition and Aggressive Fluid Resuscitation are Associated with Improved Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis. *J Pediatr*. 2015;167(2):397-402.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.030.
50. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute

pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400-1415; 1416. https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218.
51. Tiao MM, Chuang JH, Ko SF, et al. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2002;25(3):162-168.
52. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):591-595. https://doi.org/10.1097/00005176-200311000-00017.
53. Wilkinson DJ, Mehta N, Hennessey I, et al. Early cholecystectomy in children with gallstone pancreatitis reduces readmissions. *J Pediatr Surg*. 2015;50(8):1293-6. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.04.011.
54. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):710-717.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.04.026.

◆ Информация об авторах

Аэлита Асхатовна Камалова — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Ильмира Маратовна Уразманова — ординатор. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Рамиля Фаридовна Хайретдинова — ординатор. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. E-mail: ram.bilalova1995@mail.ru.

Азиля Наилевна Бадретдинова — участковый врач-педиатр. ГАУЗ «Муслюмовская ЦРБ», Муслюмово. E-mail: azilya.badretdinova@gmail.com.

◆ Information about the authors

Aelita A. Kamalova — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Department of Hospital Paediatrics. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Ilmira M. Urazmanova — resident, Department of Hospital Paediatrics. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Ramilya F. Khayretdinova — resident, Department of Hospital Paediatrics. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. E-mail: ram.bilalova1995@mail.ru.

Asilya N. Badretdinova — District Pediatrician, State Autonomous Healthcare Institution Muslumovskya Central District Hospital, Muslumovo, Russia. E-mail: azilya.badretdinova@gmail.com.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. ОСОБЕННОСТИ МАНУАЛЬНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ (СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС)

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- проводить мануальную диагностику патологии молочных желез;
- проводить пункцию узловых образований молочных желез под контролем УЗИ.

Категория обучающихся: врачи акушеры-гинекологи, онкологи, маммологи, хирурги, медицинские работники смотрового кабинета среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 12 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

https://doi.org/10.17816/PED10489-96

АУТОИММУННЫЕ И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© А.В. Федорова [1], В.Н. Тимченко [1], С.Л. Баннова [1], Т.А. Каплина [1], А.Л. Балашов [1], С.Х. Гасанова [2], Я.С. Васильёнова [3], Е.А. Ярмолицкая [1], К.В. Соколова [2]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
[3] ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им Г.А. Альбрехта» Минтруда России

Для цитирования: Федорова А.В., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., др. Аутоиммунные и лимфопролиферативные злокачественные заболевания, ассоциированные с Эпштейна – Барр вирусной инфекцией // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 89–96. https://doi.org/10.17816/PED10489-96

Поступила: 07.06.2019 Одобрена: 11.07.2019 Принята к печати: 12.08.2019

В настоящее время в медицинской практике сохраняется высокий интерес к заболеваниям, вызванным герпесвирусами, среди которых лидирующее место занимает вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). Почти 90 % населения планеты в возрасте старше 40 лет инфицированы ВЭБ. У пациентов первых двух лет доля бессимптомного носительства достигает 90 %, а в возрасте 2–10 лет — 30–50 %. В статье рассмотрены современные данные о влиянии ВЭБ на клеточный и гуморальный иммунитет, его связь с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями. Показано, что ВЭБ играет значительную роль в возникновении онкологических заболеваний, таких как лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, а также аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, аутоиммунного гепатита, лимфоидного интерстициального пневмонита. Представлены результаты исследований за последние 5 лет случаев активации аутоиммунных процессов, связанных с ВЭБ-инфекцией, а также предрасполагающих факторов, лежащих в основе этих проявлений. В связи с тем что аутоиммунное влияние ВЭБ-инфекции проявляется в различных органах и тканях, эта проблема носит мультидисциплинарный характер — затрагивает такие области медицины, как педиатрия, инфекционные болезни, эндокринология, онкология, гинекология, офтальмология, гастроэнтерология и др.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр; аутоиммунные заболевания; дети.

AUTOIMMUNE AND LYMPHOPROLIFERATIVE MALIGNANT DISEASES ASSOCIATED WITH EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION

© A.V. Fedorova [1], V.N. Timchenko [1], S.L. Bannova [1], T.A. Kaplina [1], A.L. Balashov [1], S.Kh. Gasanova [2], Y.S. Vasilenova [3], E.A. Yarmolitskaya [1], K.V. Sokolova [2]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[3] Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht», Saint Petersburg, Russia

For citation: Fedorova AV, Timchenko VN, Bannova SL, et al. Autoimmune and lymphoproliferative malignant diseases associated with Epstein-Barr viral infection. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(4):89-96. https://doi.org/10.17816/PED10489-96

Received: 07.06.2019 Revised: 11.07.2019 Accepted: 12.08.2019

Currently, in medical practice, there is a high interest in diseases caused by herpes viruses, among them the Epstein-Barr virus (EBV) occupies the leading place. Almost 90% of the world's population over the age of 40 are infected with VEB. In patients of the first two years, the proportion of asymptomatic carriage reaches 90%, and at the age of 2-10 – 30-50%. The article considers current data on the impact of EBV on cellular and humoral immunity, its connection with autoimmune and lymphoproliferative diseases. EBV has been shown to play a significant role in the onset of oncological diseases such as Hodgkin's lymphoma, Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinomas, as well as autoimmune diseases – systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, autoimmune hepatitis, lymphoid interstitial hepatitis, lymphoid interstitial syndrome. The results of studies over the past 5 years of cases of activation of autoimmune processes associated with EBV infection, as well as predisposing factors underlying these manifestations, are presented. Due to the fact that the autoimmune effect of EBV infection is manifested in various organs and tissues, this problem is multidisciplinary, affecting such fields of medicine as pediatrics, infectious diseases, endocrinology, oncology, gynecology, ophthalmology, gastroenterology, etc.

Keywords: Epstein-Barr virus; autoimmune diseases; children.

Эпштейна–Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) — группа заболеваний, вызываемая вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), с преимущественным поражением лимфоретикулярной и иммунной систем организма [10].

По данным Всемирной организации здравоохранения, антитела к ВЭБ имеют 90–98 % взрослого населения планеты, 55–60 % — детей раннего возраста [29]. С 2006 г. в мире на 100 тыс. человек ежегодно регистрируют от 18 до 800 случаев заболевания [14], что в 4 раза превышает показатель 1998 г. [10].

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) относится к семейству герпесвирусов четвертого типа, подсемейству γ-герпесвирусов, содержит двуспиральную нить ДНК [9, 22].

В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 вирусспецифических белков. Определены иммуногенные белки, выявление антител к которым позволяет дифференцировать стадию инфекции: EA (Early antigen) — ранний антиген (АГ), включает белки p54, p138; EBNA-1 (Epstein-Barr nuclear antigen) — ядерный антиген, содержит белок p72; VCA (Viral capsid antigen) — капсидный антиген, в его состав входит комплекс белков p150, p18, p23; LMP (Latent membrane protein) — латентный мембранный белок, содержит p125. Существует два штамма ВЭБ (тип А и тип В) [19].

Вирус вызывает такие заболевания, как ВЭБ-мононуклеоз, лимфома Беркитта и назофарингеальная карцинома [22]. ВЭБ может выступать одним из факторов возникновения онкологических (преимущественно лимфопролиферативных) заболеваний — лимфогранулематоза, опухолей желудка, кишечника, слюнных желез, матки, лейкоплакии языка и слизистой ротовой полости [3, 23] — и аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, аутоиммунного гепатита, лимфоидного интерстициального пневмонита. Кроме того, ВЭБ — это триггерный фактор вирус-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома [17].

Входными воротами для ВЭБ служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей [22]. Вирионы через эпителиальную ткань попадают в кровь и разносятся по всему организму, поражая лимфоидные органы (миндалины, печень, селезенку) [23]. Вирус персистирует в организме, обусловливая поражение клеток иммунной системы [20]. Попадая в лимфоидную ткань, вирус инфицирует В-лимфоциты, обусловливая их поликлональную активацию и дальнейшую диссеминацию. В острой фазе заражения количество лимфоцитов вследствие стимуляции их клонирования вирусом повышается, наблюдаются увеличение и уплотнение лимфатических узлов [10, 26]. Образуются клоны сенсибилизированных цитотоксических CD8-клеток, происходит последовательный синтез антител к VCA-, EA- и EBNA-антигенам вируса. Вследствие нарушения иммунного ответа и функциональной активности факторов врожденной резистентности (нейтрофилов, макрофагов, NK-клеток, системы интерферона) формируется вторичное иммунодефицитное состояние (ИДС) [31].

Вирус также инфицирует моноциты — предшественники В-лимфоцитов (20 % всех имеющихся в периферической крови), что вызывает каскадзависимый апоптоз моноцитов и макрофагов [3, 8]. В системе гуморального иммунитета происходит нарушение продукции В-лимфоцитов за счет пораженных вирусом ДНК-праймеров. Праймером выступает уже пораженный сайт [47]. Гуморальный иммунный ответ обеспечивают лимфобластные клетки, и он не является адекватным [7].

Таким образом, патологический процесс ЭБВИ имеет следующие особенности: способность ВЭБ к трансформации В-лимфоцитов, пожизненная персистенция в организме человека, индукция вторичного ИДС [23]. Это объясняется тем, что ВЭБ обладает высокой мутабельностью, которая позволяет избегать воздействия эффекторов гуморального и клеточного иммунитета [13].

Выброс большого количества цитокинов и стероидных гормонов способствует дальнейшему усугублению иммунодефицита и реактивации ВЭБ [23]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени показывает экспрессию литического гена *BZLF1* (переход латентной фазы в литическую) и большое содержание гена *EBNA2* (ядерный антиген, который играет важную роль в аутоиммунном поражении различных органов) [15, 44].

У детей наиболее частой манифестной формой ЭБВИ является ВЭБ-мононуклеоз (B27.0 Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом; МКБ-10) [1]. ВЭБ-мононуклеоз — инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, увеличением размеров лимфатических узлов, поражением рото- и носоглотки, гепатоспленомегалией и появлением в периферической крови атипичных мононуклеаров [19, 21, 25].

В патогенезе данного заболевания выделяют две фазы: латентную (вирус персистирует в организме, не вызывая клинических проявлений) и литическую (вирусная ДНК реплицируется отдельно от клетки хозяина) [31]. Клинические проявления ВЭБ-мононуклеоза отмечены только у 20–30 % заразившихся [22].

В организме инфицированного ребенка изменяется активация клеточного и гуморального имму-

нитета: в 2 раза увеличивается количество цитотоксических Т-клеток и резко снижается содержание (в 4,5 раза) В-лимфоцитов, что может быть обусловлено биологическими особенностями возбудителя [31]. ВЭБ поражает Т- и В-лимфоциты, но персистирует только в В-лимфоцитах [7]. В-лимфоциты имеют специфические рецепторы CD21 [3], через которые присоединяется ВЭБ. Происходит экспрессия лимфоцитдетектируемого мембранного антигена (LYDMA), который распознается Т-лимфоцитами как чужеродный [23].

Выделяют пять возможных механизмов патогенеза аутоиммунных заболеваний: молекулярную мимикрию; активацию аутореактивных Т-клеток вирусными суперантигенами, при этом Т-клетки экспрессируют определенные сегменты вирусной ДНК; усиленную обработку и представление аутоантигенов антигенпрезентирующими клетками, рекрутированными в воспалительный сайт, на фоне аутореактивного праймирования лимфоцитов; усиленную продукцию цитокинов, которая вызывает размножение аутореактивных Т-клеток; активацию лимфоцитов лимфотропными вирусами — поражение гуморального иммунитета, приводящее к пролиферации В-клеток, избыточной продукции антител и образованию циркулирующих иммунных комплексов [31, 49].

Постинфекционный аутоиммунный синдром обусловлен нарушением иммунологической толерантности, образованием аутоантител и аутореактивных цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) [13, 26]. Сходство микробных эпитопов (часть АГ-пептида, распознаваемая Т-клеточными рецепторами) и органотканевых аутоэпитопов в составе Т-клеток лежит в основе феномена молекулярной мимикрии. Именно этот участок гена возбудителя запускает аутоагрессию, что влечет нарушения на клеточном уровне — увеличение аутореактивных ЦТЛ и на молекулярном уровне — увеличение антиорганных и антитканевых аутоантител [28].

Количественный анализ аутоантител, цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при первичном ВЭБ-мононуклеозе показал наличие положительных связей между титрами аутоантител и провоспалительными цитокинами (ИФНγ, ИЛ-1), а также аутоантителами и ЦИК [28]. Следовательно, ВЭБ-мононуклеоз воздействует на синтез ИЛ-1, ИЛ-10, ФНОα и ИФНγ [27, 40]. Данные цитокины могут индуцировать экспрессию HLA 2-го класса и приводить к аутоантигенной презентации и аутореактивации Т-клеток [31].

Установлено, что через 6 мес. после перенесенного ВЭБ-мононуклеоза формируются признаки иммунной недостаточности по Т-клеточному типу [3]. При данном заболевании в большинстве случаев наблюдается лимфопролиферация Т-лимфоцитов, Т-лимфоциты поражаются преимущественно в тимусе [2, 7, 20]. ВЭБ нарушает функции $CD8^+$-клеток, и они перестают задерживать пролиферацию Т-хелперных клеток. Происходят изменения в Т-клеточном звене иммунитета и нарушается продукция ИФНγ [1, 20], что приводит к реактивации вируса, которая чаще регистрируется среди детей первых трех лет жизни [2, 8].

Нарушение клеточного иммунитета вызывает избыточную продукцию Т-хелперных клеток, направленных против антигенов щитовидной железы, пероксидазы щитовидной железы и рецепторов к тиреотропину. В крови пролиферируют антитела и лимфобластные клетки уже к собственным рецепторам организма [29].

Иммунодефицит обусловливает переход латентной фазы в литическую и возникновение лимфопролиферативных заболеваний: лимфомы Беркитта [4, 18], назофарингеальной карциномы [6, 18], болезни Ходжкина [4].

Полиморфизм *LMP1* (главного онкогена ЭББВИ) позволяет отнести вирус к группе канцерогенных [2, 5, 6]. Его часто обнаруживают в ВЭБ-ассоциированных опухолях на уровне ДНК и постоянно на уровне мРНК. Возбудитель участвует в ингибировании ключевых опухолевых супрессоров [23].

В ДНК ВЭБ имеются специальные гены, осуществляющие иммортализацию клеток, то есть заражение клеток этими вирусами может приводить к их конверсии и предтрансформированному состоянию, а затем действие ряда других факторов выводит зараженные клетки из-под контроля деления и дифференцировки [12]. В составе ДНК-содержащих вирусов выявлены последовательности, которые могут усиливать транскрипцию других клеточных генов после интеграции вирусной ДНК в клеточный геном. Только в сочетании предрасполагающих генетических факторов и воздействия неблагоприятных условий окружающей среды ВЭБ способен стать причиной опухолеобразования [44].

В частности, в онкогематологии рассматривают определение уровня ДНК ВЭБ для диагностики, прогнозирования лечения и его коррекции у пациентов с классической лимфомой Ходжкина [7].

В датско-шведском исследовании с охватом 585 пациентов было установлено, что репликация ВЭБ на фоне хронического воспаления у людей с аутоиммунными заболеваниями может объяснять более высокий риск развития ВЭБ-позитивной лимфомы Ходжкина [41]. Следовательно, существует

прямая связь между образованием лимфомы и наличием аутоиммунного заболевания [16, 34].

Вторичный иммунодефицит, вызванный ВЭБ-инфекцией, лежит в основе аутоиммунных заболеваний (болезнь Грейвса, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена и аутоиммунный гепатит) [23, 26, 30, 32, 38, 41, 42].

При изучении аутоиммунного поражения щитовидной железы описано повышение титра антител к тиреотропным рецепторам в острой фазе инфекционного мононуклеоза [37]. Аутоантитела стимулируют фолликулярные клетки щитовидной железы к выработке избытка гормонов, которые приводят к тиреотоксикозу. Данное положение лежит в основе патогенеза болезни Грейвса и болезни Хашимото [11, 36]. Клинические проявления тиреоидита Хашимото обусловлены избытком функционального Toll-подобного рецептора 3, который из-за мутаций в ДНК экспрессирует тиреоциты у пациентов с латентной формой ЭБВИ [31, 36].

В 2018 г. Кейко Нагата et al. в Японии исследовали пациентов с болезнью Грейвса на наличие EBER1-позитивных клеток (некодирующие РНК, находящиеся в ядре человеческих клеток при латентной форме ЭБВИ) и IgG4-позитивных плазматических клеток с инфильтрацией лимфоцитов. С целью доказательства влияния IgG4 на возникновение болезни Грейвса некоторые авторы рекомендуют продолжить исследования EBER1 *in situ* для подтверждения инфильтрации ВЭБ-инфицированных В-клеток при увеличении IgG4-позитивных плазматических клеток [37].

В 2019 г. в Пизанском университете Италии было проведено исследование, в котором участвовали 3209 пациентов с болезнью Грейвса. У 16,7 % пациентов были выявлены другие сопутствующие аутоиммунные заболевания: витилиго (2,6 %), хронический аутоиммунный гастрит (2,4 %), ревматоидный артрит (1,9 %), ревматическая полимиалгия (1,3 %), рассеянный склероз (0,3 %), целиакия (1,1 %), диабет 1-го типа (0,9 %), системная красная волчанка и саркоидоз (<0,1 %), болезнь Шегрена (0,8 %) [33].

В исследовании 2017 г. в Словении был описан случай возможного аутоиммунного воздействия ВЭБ на функцию ткани яичников. В клинике репродуктологии наблюдалась женщина 27 лет с бесплодием, у которой через 3 года после инфицирования ВЭБ развилась недостаточность яичников как часть аутоиммунной полиэндокринопатии [34].

При изучении аутоиммунных реакций, ассоциированных с ВЭБ-инфекцией, можно отметить связь между наличием вируса и обострением синдрома красной волчанки (СКВ) за счет увеличения продукции ИЛ-10 на фоне вторичного иммунодефицита. Однако точная роль ВЭБ или ИЛ-10 в патогенезе СКВ пока не ясна. Частая реактивация ВЭБ у больных СКВ и повышение уровня ИЛ-10 позволяют предположить, что ИЛ-10 может вносить свой вклад в патогенез СКВ. Способность ИЛ-10 ингибировать иммунные ответы усиливает аутоиммунные реакции [41].

В результате анализа изменения регуляции провоспалительных цитокинов был отмечен полиморфизм гена ФНОα 308A, аллель ИЛ-10 1082G, связанный с риском возникновения первичного синдрома Шегрена [43]. Наличие этого полиморфизма может объяснять активацию данного симптомокомплекса людей с вторичным иммунодефицитом на фоне активной пролиферации ВЭБ в организме пациентов [28, 35, 45, 47].

Одним из факторов, характеризующих аутоиммунный ответ, является способность противовирусных антител взаимодействовать с антигенными детерминантами незараженных тканей. При изучении органных аутоантител к тканям печени наблюдалось повышение их титра в период разгара заболевания у 90 % детей [23, 46]. В литературе описаны случаи возникновения аутоиммунного гепатита у пациентов с ЭБВИ, однако определенной закономерности возникновения аутоиммунного гепатита на фоне ЭБВИ не выявлено [32, 48]. У пациентов необходимо исключать вирусные гепатиты, учитывать роль иммуносупрессивной терапии, оценивать гистологические исследования клеток печени, роль иммунодефицита и наслоения ЭБВИ [39, 44, 48, 50].

Таким образом, ВЭБ представляет собой один из факторов, обусловливающих развитие аутоиммунных и злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, в совокупности с генетической предрасположенностью и воздействием неблагоприятных условий окружающей среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева А.А. Клинико-иммунологические особенности течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей и иммунокоррекция кипфероном: Дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2006. – 145 с. [Andreeva AA. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniya infekcionnogo mononukleoza Epshteyna-Barr virusnoy etiologii u detey i immunokorrekciya kipferonom. [dissertation] Krasnoyarsk; 2006. 145 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://search.rsl.ru/ru/record/01004055240. Ссылка активна на 14.06.2019.
2. Баннова С.Л. Сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной природы у детей дошкольного и школьного воз-

раста // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – Т. 17. – № 2. – С. 43–45. [Bannova SL. Comparative data on Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in preschool and school age children. *Scientific notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2010;17(2):43-45. (In Russ.)]

3. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 28–32. [Barycheva LYu, Golubeva MV, Volkova AV. Factors and mechanisms of immunosupression in Epstein-Barr virus infection. *Detskie infekcii*. 2014;13(2):28-32. (In Russ.)]
4. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 65–70. [Blokhina EB. Role of latent infection induced by Epstein-Barr virus in development of lymphoproliferative diseases. *Pediatric haematology/oncology and immunopathology*. 2003;2(3):65-70. (In Russ.)]
5. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., и др. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена *LMP1* у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60. – № 2. – С. 11–17. [Goncharova EV, Senyuta NB, Smirnova KV, et al. Epstein-Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of the LMP1 gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. *Voprosy virusologii*. 2015;60(2):11-17. (In Russ.)]
6. Гурцевич В.Э., Щербак Л.Н., Новикова Е.В., и др. Структурные и функциональные особенности гена *LMP1* вируса Эпштейна–Барр у больных недифференцированным раком носоглотки в России // Вестник РАМН. – 2002. – № 1. – С. 53–59. [Gurtsevich VE, Shcherbak LN, Novikova EV, et al. Strukturnye i funkcional'nye osobennosti gena LMP-1 virusa Epshteyna-Barr u bol'nyh nedifferencirovannym rakom nosoglotki v Rossii. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2002;(1):53-59. (In Russ.)]
7. Гурцевич В.Э. Вирус Эпшейна — Барр и классическая лимфома Ходжкина // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С. 101–114. [Gurtsevich VE. Epstein-Barr virus and classical Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016;9(2):101-114. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-2-101-114.
8. Железникова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е., и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 87–94. [Zheleznikova GF, Vasjakina LI, Monachova NE, et al. Apoptosis and immune response in children with acute infectious mononucleosis. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya*. 2000;(4):87-94. (In Russ.)]
9. Иванова В.В., Тихомирова О.В., Сорокина М.Н., Родионова О.В. Инфекционный мононуклеоз // Инфекционные болезни у детей: учебное пособие / под ред. В.В. Ивановой. – М.: МИА, 2002. – С. 312–323. [Ivanova VV, Tikhomirova OV, Sorokina MN, Rodionova OV. Infektsionnyy mononukleoz. In: Infektsionnye bolezni u detey: uchebnoe posobie. Ed. by V.V. Ivanova. Moscow: MIA; 2002. P. 312-323. (In Russ).]
10. Иванова О.Н. Особенности иммунного статуса у детей с инфекцией вируса Эпштейна–Барр // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 79. [Ivanova ON. Features of the immune status in children with virus infection Epstein-Barr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;(5):79. (In Russ.)]
11. Клинова Т.В. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы и надпочечников у детей, больных инфекционным мононуклеозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2003. – 21 с. [Klinova TV. Funktsional'noe sostoyanie gipofizarno-tireoidnoy sistemy i nadpochechnikov u detey, bol'nykh infektsionnym mononukleozom. [dissertation abstract] Novosibirsk; 2003. 21 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://search.rsl.ru/ru/record/01002648478. Ссылка активна на 14.06.2019.
12. Купчинский Р.А. Вирус Эпштейна–Барр содержит ДНК-последовательности высокогомологичные многим важнейшим генам и мРНК-человека // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 1994. – Т. 30. – № 1. – С. 158–160. [Kupchinskiy RA. Virus Epshteyn-Barr soderzhit DNK-posledovatel'nosti vysokogomologichnye mnogim vazhnejshim genam i mRNK-cheloveka. *Zhurnal evoliutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 1994;30(1):158-160. (In Russ.)]
13. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32–38. [Malashenkova IK, Didkovskiy NA, Sarsaniya ZhSh, et al. Klinicheskie formy hronicheskoy Epshtejna-Barr virusnoy infekcii: voprosy diagnostiki i lecheniya. *Practitioner*. 2003;(9):32-38. (In Russ.)]
14. Перадзе Х.Д., Сухорук А.А. Особенности герпес-вирусов // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 2. – С. 78–80. [Peradze HD, Suhoruk AA. Osobennosti gerpes-virusov. *Pediatr*. 2010;1(2):78-80. (In Russ.)]
15. Рослый И.М., Абрамов С.В. Биохимические показатели в оценке цитолитических механизмов и метаболических процессов на примере инфекционного мононуклеоза // Эпидемиология и инфекционные

болезни. – 2005. – № 5. – С. 33–41. [Roslyy IM, Abramov SV. Biochemical parameters in the assessment of cytolytic mechanisms and metabolic processes in case of infectious mononucleosis. *Epidemiology and infectious diseases*. 2005;(5):33-41. (In Russ.)]

16. Серебрянская М.Б., Жибурт Е.Б., Новик А.А. Связь инфекции вируса Эпштейна – Барр с HLA-фенотипом и особенностями цитокинового статуса у больных со злокачественными неходжикинскими лимфомами // Вопросы вирусологии. – 1998. – Т. 43. – № 2. – С. 79–82. [Serebryanskaya MB, Zhiburt EB, Novik AA. Svyaz' infekcii virusa Epshteyn-Barr s HLA-fenotipom i osobennostyami citokinovogo statusa u bol'nyh so zlokachestvennymi nekhodzhikinskimi limfomami. *Voprosy virusologii*. 1998;43(2):79-82. (In Russ.)]
17. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., и др. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 15–23. [Simovanyan EN, Denisenko VB, Grigoryan AV, et al. Epstein-Barr virus infection in children: improving the diagnosis and treatment program. *Detskie infekcii*. 2016;15(1):15-23. (In Russ.)]
18. Тимченко В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 630 с. [Timchenko VN. Vozdushnokapel'nye infektsii v praktike pediatra i semeynogo vracha: rukovodstvo dlya vrachey vsekh spetsial'nostey. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. 630 p. (In Russ.)]
19. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Федорова А.В., Назарова А.Н. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 147–153. [Timchenko VN, Bannova SL, Fedorova AV, Nazarova AN. Clinical and laboratory criteria of gravity and the principles of treatment of acute infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus etiology of the children. *Pediatr*. 2015;6(4):147-153. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/PED64147-153.
20. Тимченко В.Н., Калинина Н.М., Баннова С.Л. Особенности иммунного статуса детей, перенесших острую Эпштейна – Барр вирусную инфекцию // Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», 11–13 декабря 2013. – М., 2014. – С. 69. [Timchenko VN, Kalinina NM, Bannova SL. Osobennosti immunnogo statusa detey, perenesshikh ostruyu Epshteyna-Barr virusnuyu infektsiyu. In: (Congress proceedings) Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaktsinoprofilaktiki u detey; dated 2013 December 11-13. Moscow; 2014. P. 69. (In Russ.)]
21. Тимченко В.Н., Левановичв В.В., Михайлов И.Б. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций: справочник. – 3-е изд., доп. и перераб. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 432 с. [Timchenko VN, Levanovich VV, Mikhaylov IB. Diagnostika, differentsial'naya diagnostika i lechenie detskikh infektsiy: spravochnik. 3rd ed., revised and updated. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2010. 432 p. (In Russ.)]
22. Анненкова И.Д., и др. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. – 4-е изд., испр. и доп. / под ред. В.Н. Тимченко. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 623 с. [Annenkova ID, et al. Infektsionnye bolezni u detey: uchebnik dlya pediatricheskikh fakul'tetov meditsinskikh vuzov. 4th ed. revised and updated. Ed. by V.N. Timchenko. Saint Petersburg: SpetsLit; 2012. 623 p. (In Russ.)]
23. Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2017. – 526 с. [Timchenko VN, Khmilevskaya SA. Bolezni tsivilizatsii (kor', VEB-mononukleoz) v praktike pediatra: rukovodstvo dlya vrachey. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. 526 p. (In Russ.)]
24. Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения // *Terra Medica Nova*. – 2006. – № 1. – С. 62–65. [Timchenko VN, Chernova TM. Infektsionnyy mononukleoz: problemy diagnostiki i lecheniya. *Terra Medica Nova*. 2006;(1):62-65. (In Russ.)]
25. Тимченко В.Н., Эпштейн О.И., Сергеева С.А., и др. Клиника, диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей в современных условиях: Методические рекомендации. – СПб., 2010. – 32 с. [Timchenko VN, Epshteyn OI, Sergeeva SA, et al. Klinika, diagnostika i lechenie infektsionnogo mononukleoza Epshteyna-Barr virusnoy etiologii u detey v sovremennykh usloviyakh. Metodicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg; 2010. 32 p. (In Russ.)]
26. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 5. – С. 45–50. [Khmilevskaya SA, Zaytseva IA. Clinical and epidemiologic aspects of infectious mononucleosis in children. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2010;(5):45-50. (In Russ.)]
27. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: особенности цитокинового ответа и иммунологической реакции // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 2. – С. 222–226. [Khmilevskaya SA, Zaytseva IA, Mikhaylova EV. Epstein-Barr viral infection in children: cytokine response peculiarities and immunopathological reactions. *Saratov journal of medical scientific research*. 2009;5(2):222-226. (In Russ.)]

28. Черепахина Н.Е., Табаксоева Д.А., Marshall T., и др. Постинфекционный аутоиммунный синдром как комбинаторный биомаркер хронических заболеваний инфекционной этиологии и аутоиммунной природы // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16. – № 2. – С. 206–209. [Cherepakhina NE, Tabaksoeva DA, Marshall T, et al. Postinfektsionnyy autoimmunnyy sindrom kak kombinatornyy biomarker khronicheskikh zabolevaniy infektsionnoy etiologii i autoimmunnoy prirody. *Allergologiya i immunologiya*. 2015;16(2):206-209. (In Russ.)]
29. Шестакова И.В., Малышев Н.А., Лебедев В.В., и др. Инфекционный мононуклеоз у взрослых. Клинические рекомендации [интернет]. – М.: Национальное научное общество инфекционистов, 2014. [Shestakova IV, Malyshev NA, Lebedev VV, et al. Infektsionnyy mononukleoz u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii [Internet]. Moscow: Natsional'noe nauchnoe obshchestvo infektsionistov; 2014. (In Russ.)]. Доступно по: http://nauka.x-pdf.ru/17raznoe/166836-1-klinicheskie-rekomendacii-infekcionniy-mononukleoz-vzroslih-utverzhdeni-resheniem-plenuma-pravleniya-nacionalnogo-nauchn.php. Ссылка активна на 12.08.2019.
30. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:567-577. https://doi.org/10.1196/annals.1422.059.
31. Dittfeld A, Gwizdek K, Michalski M, Wojnicz R. A possible link between the Epstein-Barr virus infection and autoimmune thyroid disorders. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(3):297-301. https://doi.org/10.5114/ceji.2016.63130.
32. Rigopoulou EI, Smyk DS, Matthews CE, et al. Epstein-Barr virus as a trigger of autoimmune liver diseases. *Adv Virol*. 2012;2012:987471. https://doi.org/10.1155/2012/987471.
33. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):287-292. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.10.001.
34. Hollander P, Rostgaard K, Smedby KE, et al. Autoimmune and atopic disorders and risk of classical Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol*. 2015;182(7):624-632. https://doi.org/10.1093/aje/kwv081.
35. Igoe A, Scofield RH. Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):480-487. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32836200d2.
36. Kumata K, Nagata K, Matsushita M, et al. Thyrotropin receptor antibody (TRAb)-IgM levels are markedly higher than TRAb-IgG levels in graves' disease patients and controls, and TRAb-IgM production is related to Epstein-Barr virus reactivation. *Viral Immunol*. 2016;29(8):459-463. https://doi.org/10.1089/vim.2016.0043.
37. Nagata K, Hara S, Nakayama Y, et al. Epstein-Barr virus lytic reactivation induces IgG4 production by host B-lymphocytes in graves' disease patients and controls: a subset of graves' disease is an IgG4-related disease-like condition. *Viral Immunol*. 2018;31(8):540-547. https://doi.org/10.1089/vim.2018.0042.
38. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA*. 2003;289(12):1533-6. https://doi.org/10.1001/jama.289.12.1533.
39. Munz M, Pretscher D, Wilhelm M, et al. Azathioprine-induced reversible EBV-associated Hodgkin-like lymphoma after immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(3):142-147. https://doi.org/10.5414/CP203106.
40. Jog NR, Chakravarty EF, Guthridge JM, James JA. Epstein-Barr virus interleukin 10 suppresses anti-inflammatory phenotype in human monocytes. *Front Immunol*. 2018;9:2198. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02198.
41. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2006;39(1):63-70. https://doi.org/10.1080/08916930500484849.
42. Padalko EY, Bossuyt X. Anti-dsDNA antibodies associated with acute EBV infection in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):992. https://doi.org/10.1136/ard.60.10.992.
43. Qin B, Wang J, Liang Y, et al. The association between TNF-α, IL-10 gene polymorphisms and primary Sjögren's syndrome: a meta-analysis and systemic review. *PLoS One*. 2013;8(5):e63401. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063401.
44. Rickinson AB, Young LS, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J Virol*. 1987;61(5):1310-1317.
45. Trimeche M, Ziadi S, Amara K, et al. [Prevalence of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome in Tunisia. (In French)]. *Rev Med Interne*. 2006;27(7):519-523. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.03.034.
46. Toussirot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):883-896. https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.09.007.
47. Virant-Klun I, Vogler A. *In vitro* maturation of oocytes from excised ovarian tissue in a patient with autoimmune ovarian insufficiency possibly associated with Epstein-Barr virus infection. *Reprod Biol Endocrinol*.

2018;16(1):33. https://doi.org/10.1186/s12958-018-0350-1.
48. Vogler K, Schmidt LS. [Severe haemolytic anaemia and hepatitis in the course of Epstein-Barr virus infection. (In Danish)]. *Ugeskr Laeger.* 2018;180(10). pii: V09170643.
49. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1097-1104. https://doi.org/10.1172/JCI14235.
50. Yamashita H, Shimizu A, Tsuchiya H, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking autoimmune hepatitis exacerbation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23(8):833-836. https://doi.org/10.1177/0961203314527367.

◆ Информация об авторах

Анна Владимировна Федорова — ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: aanna.fedorova@gmail.com.

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Светлана Леонидовна Баннова — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Татьяна Анатольевна Каплина — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: detinfection@mail.ru.

Алексей Львович Балашов — доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: balashovAL7@yandex.ru.

Сабина Хилал кызы Гасанова — клинический ординатор, кафедра функциональной диагностики. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sab201794@mail.ru.

Яна Сергеевна Васильёнова — клинический ординатор, кафедра травматологии и ортопедии. ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург. E-mail: ya.vasilyonova@yandex.ru.

Евгения Александровна Ярмолицкая — клинический ординатор, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. И.М. Воронцова. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: yarmolitskaya.e.a@yandex.ru.

Ксения Владимировна Соколова — клинический ординатор, кафедра педиатрии и неонатологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dr.dinosaur.kus@gmail.com.

◆ Information about the authors

Anna V. Fedorova — Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aanna.fedorova@gmail.com.

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Svetlana L. Bannova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Tatyana A. Kaplina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru.

Alexey L. Balashov — Associate Professor, Department of Propaedeutics childhood diseases with a course of general care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: balashovAL7@yandex.ru.

Sabina Kh. Gasanova — Resident, Department of Functional Diagnostics. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sab201794@mail.ru.

Yana S. Vasilenova — Resident, Department of Traumatology and Orthopedics. Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ya.vasilyonova@yandex.ru.

Evgenia A. Yarmolitskaya — Resident, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor I.M. Voroncov. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yarmolitskaya.e.a@yandex.ru.

Ksenia V. Sokolova — Resident, Department of Pediatrics and Neonatology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.dinosaur.kus@gmail.com.

https://doi.org/10.17816/PED10497-101

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ КАК ФАКТОР РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

© Н.Н. Рухляда, А.Н. Тайц, Л.А. Романова, В.И. Матухин, М.А. Логунова, К.А. Сабыржанова

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

Для цитирования: Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Романова Л.А., др. Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 97–101. https://doi.org/10.17816/PED10497-101

Поступила: 05.06.2019 Одобрена: 15.07.2019 Принята к печати: 19.08.2019

В настоящий момент проблема преждевременных родов является одной из самых актуальных в современном мире. Преждевременные роды могут привести к различным состояниям, нарушающим дальнейшее развитие и жизнедеятельность ребенка, что может вызвать нарушения в системах организма ребенка, а в худшем случае — повлечь и его гибель. В наше время отсутствует полное представление о механизмах развития преждевременных родов. Патогенез и патофизиология преждевременных родов чрезвычайно сложны, однако, несомненно, на развитие данного процесса влияет множество факторов, в том числе и состояние микрофлоры женских половых путей. В данной статье представлен обзор современной литературы на тему влияния бактериального вагиноза и значимых инфекционных микроорганизмов (*Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и др.) на развитие преждевременных родов, а также данные литературы о выделяемых цитокинах, дефензинах, простагландинах и других биологически активных веществах, участвующих в процессе преждевременных родов. Представлен вероятный механизм развития преждевременных родов под влиянием изменения вагинальной микрофлоры и преобладания патогенной и условно-патогенной флоры с участием матричных металлопротеиназ, фосфолипаз и лигандов Toll-подобных рецепторов.

Ключевые слова: преждевременные роды; акушерство; бактериальный вагиноз; цитокины; дефензины.

BACTERIAL VAGINOSIS AS A RISK FACTOR FOR PRETERM BIRTH

© N.N. Rukhlyada, A.N. Taits, L.A. Romanova, V.I. Matukhin, M.A. Logunova, K.A. Sabyrzhanova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Rukhlyada NN, Taits AN, Romanova LA, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm birth. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):97-101. https://doi.org/10.17816/PED10497-101

Received: 05.06.2019 Revised: 15.07.2019 Accepted: 19.08.2019

At the moment, the problem of preterm birth is one of the most urgent in the modern world. Preterm birth is of the greatest interest in obstetrics, as they can lead to various conditions that interfere with the further development and vital activity of the baby, which can lead to various disorders in the baby's body systems, and in the worst case, can also lead to its death. Nowadays, there is no complete understanding of the mechanisms of development of preterm labor. The pathogenesis and pathophysiology of preterm birth are extremely complex, however, of course, many factors affect the development of this process, including the state of the microflora of the female genital tract. This article provides a review of current literature on the effects of bacterial vaginosis and significant infectious microorganisms (*Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, etc.) on the development of preterm labor. This work presents a review of the current literature on the available data on the effect of various microorganisms of the female genital tract, as well as the significant cytokines, defensins, prostaglandins, and other biologically active substances secreted by them that are most likely involved in the process of preterm delivery. A probable mechanism for the development of preterm labor is presented under the influence of changes in the vaginal microflora and the predominance of pathogenic and conditionally pathogenic flora with the participation of matrix metalloproteinases, phospholipases and ligands of Toll-like receptors.

Keywords: preterm birth; obstetrics; bacterial vaginosis; cytokines, defensins.

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из основных в современной акушерской практике. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире рождается 12,9 млн (9,6 %) недоношенных новорожденных [3]. В экономически развитых странах на долю ПР приходится 70 % случаев неонатальной смертности и более 75 % неонатальной заболеваемости [12].

Преждевременными родами называют роды, наступившие в сроке беременности от 22 до 37 нед. (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструаль-

ном цикле, при этом вес плода составляет от 500 до 2500 г. Нужно отметить, что термин «преждевременные роды» не является диагнозом. Он описывает конечный результат, к которому приводят различные патофизиологические пути.

В 25–38 % случаев ПР сопровождаются преждевременным разрывом плодных оболочек.

К факторам риска развития ПР относятся социальные, инфекционные, эндокринные, иммунные, а также структурные аномалии шейки матки, тромбофилии различного генеза и отягощенный семейный анамнез [8]. Последние исследования, сосредоточенные на изучении причин развития ПР, показали, что женщины с бактериальным вагинозом (БВ) подвергаются более высокому риску спонтанного развития ПР [7]. Бактериальный вагиноз и урогенитальный кандидоз в 2–6 раз повышают риск развития таких осложнений беременности, как хориоамнионит, ПР, внутриутробное инфицирование плода, многоводие, несвоевременное излитие околоплодных вод [7]. При беременности БВ обнаруживают у 15–37 % женщин, причем в I триместре он встречается в 2 раза чаще (24–37 %), чем во II и в III триместрах (9–18 %) [13]. Частота невынашивания беременности при БВ составляет 21 %, из них на долю пациенток с привычным невынашиванием приходится 52,3 % [1].

Бактериальный вагиноз — это нарушение микробиоценоза влагалища, которое происходит при замещении нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* sp., продуцирующими перекись водорода) преимущественно анаэробными (*Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., *Gardnerella vaginalis*), а также другими микроорганизмами (*Mycoplasma hominis*), при этом отсутствуют клинические признаки воспалительных изменений влагалища [10, 14]. Заболевание характеризуется полимикробным дисбалансом и дисбактериозом естественной микрофлоры влагалища. Инфекционный агент вызывает в макроорганизме патофизиологические реакции, которые представлены на рис. 1.

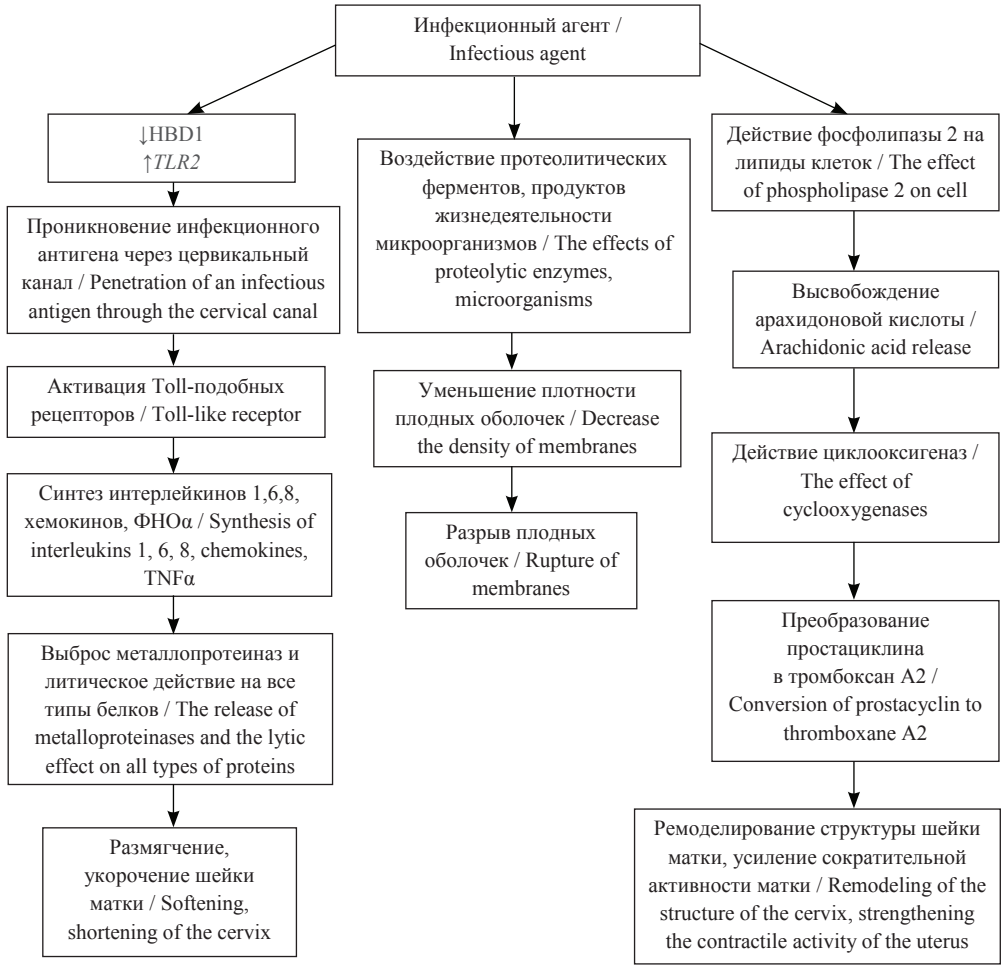


Рис. 1. Механизм действия инфекционного агента при бактериальном вагинозе
Fig. 1. The mechanism of action of an infectious agent in bacterial vaginosis

Патофизиологические механизмы активируются при проникновении через цервикальный канал антигенов клеточной стенки бактерий, что становится возможным из-за изменения местного иммунитета слизистой цервикального канала [4]. Изменения происходят за счет снижение HBD1 (human β-defensin) — β-дефензина 1 человека и повышение экспрессии гена *TLR2* (toll-like receptor) [5]. В норме HBD1 постоянно продуцируют клетки слизистой оболочки генитального тракта. Дефензины человека — катионные антимикробные пептиды нейтрофилов и клеток барьерных эпителиев — являются одними из ключевых молекул врожденного иммунитета, которые позволяют сформировать неспецифическую противомикробную защиту, действуя двумя путями: оказывая прямое противомикробное действие и непрямое иммуномодулирующее действие [4, 5]. Во влагалище этот протеин подавляет рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а в цервикальном канале препятствует восходящему инфицированию [11]. Иммуноглобулины распознают высококонсервативные молекулярные образования микроорганизмов (липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий).

После проникновения антигенов активируются Toll-подобные рецепторы (TLR) — молекулы, входящие в состав клеточной мембраны лейкоцитов и распознающие структуры микроорганизмов, обусловливающие клеточный иммунный ответ [10]. При сравнении показателей врожденного иммунитета женщин с физиологически протекающей беременностью и с угрозой ПР было обнаружено, что средний уровень экспрессии генов *TLRs* в основной группе был выше, чем у здоровых пациенток. Экспрессия гена *TLR2* возрастала примерно в 6 раз, *TLR1* — в 9 раз. Экспрессия *TLR6* практически не менялась. Вполне вероятно, повышение экспрессии *TLR1* и *TLR2* в ответ на внедрение инфекционных агентов и активация цитокинового каскада являются одним из звеньев патогенеза повышения тонуса миометрия при угрозе ПР [5]. После связывания *TLR2* или *TLR4* с антигенами клетки трофобласта начинают продуцировать провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. Под влиянием лигандов Toll-подобные рецепторы увеличивают локальный синтез хемокинов, цитокинов и простагландинов, и запускается механизм реализации воспалительного ответа [7]. Так, после стимуляции липополисахаридами значительно возрастает синтез ИЛ-1, который, в свою очередь, запускает серию реакций, включающих увеличение синтеза других цитокинов, в частности ФНОα, ИЛ-6 и ИЛ-8; пролиферацию, активацию и миграцию лейкоцитов; изменения протеинов внеклеточного матрикса; митогенный и цитотоксический эффекты. Действие ИЛ-1 заключается также в увеличении синтеза простагландинов во многих тканях, в том числе в миометрии, децидуальной ткани и амнионе [2]. Изучение продукции провоспалительных цитокинов в цельной крови беременных с БВ показало повышенную концентрацию ФНОα и ИЛ-1 по сравнению с нормой, в то же время отмечался низкий уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 [4]. ИЛ-4 и ИЛ-10 представляют собой противовоспалительные цитокины. ИЛ-4 подавляет продукцию ИЛ-1, ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ингибирует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, макрофагов. ИЛ-10 подавляет клеточный ответ (регулируемый Т-хелперами 1-го типа) и обусловливает гуморальный ответ (Т-хелперы 2-го типа). Снижение уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 говорит об активном развитии воспалительной реакции. ИЛ-6 стимулирует синтез простагландинов в амнионе, хорионе, децидуальной ткани, что приводит к структурным изменениям соединительной ткани, реорганизации шейки матки, поэтому в современной акушерской практике уровень ИЛ-6 служит биохимическим маркером угрожающих ПР [8]. В дальнейшем происходит выброс матриксных металлопротеиназ (ММП), способных оказывать литический эффект на все типы белков внеклеточного матрикса. Источниками MMPs являются различные клетки — фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы; их продукция увеличивается под влиянием цитокинов. Все ММП продуцируются в неактивной форме и активируются после отщепления пропептида [9]. Активаторами ММП являются вырабатываемые нейтрофилами энзимы — катепсин и хемотрипсиноподобные ферменты. В процессе родового акта повышается ферментативная активность ММП-2, ММП-8, ММП-9 в амниотической жидкости и ММП-1 в материнской сыворотке крови. Результатом данных патологических процессов на органном уровне могут быть размягчение и укорочение шейки матки и преждевременный разрыв плодных оболочек [14]. Разрыв плодных оболочек происходит также из-за воздействия протеолитических ферментов на них и децидуальную оболочку, что подтверждается экспериментально уменьшением плотности плодных оболочек под действием протеолитических ферментов *in vitro* [8]. Кроме того, *in vitro* было показано, что под действием продуктов жизнедеятельности некоторых микроорганизмов (*Bacteroides* sp., стрептококков группы B и *E. coli*) в децидуальной оболочке увеличивается продукция простагландинов [5].

Следующий механизм развивается вследствие непосредственного действия бактерий собственной фосфолипазой на липиды поверхностных мембран инфицированных клеток. Фосфолипаза А2 высвобождает из липидов клеточных мембран арахидоновую кислоту (АК). Арахидоновая кислота — ненасыщенная жирная кислота, являющаяся основным предшественником и источником синтеза в организме простагландинов. Изменение уровня АК в крови, матке и других тканях ведет к нарушению синтеза и содержания простагландинов. Арахидоновая кислота под действием циклооксигеназ преобразуется последовательно в простациклин (ПГ I2), тромбоксан А2, простагландины (F2a, E2, D2 и др.) [3]. В процессе ПР концентрация простагландинов F2α и Е в амниотической жидкости скачкообразно возрастает вместе с резким увеличением в ней уровня АК, которая высвобождается из хорионического эпителия и оболочек плода и быстро превращается в них в простагландины (преимущественно в Е2), что и вызывает сокращения матки и роды [9]. В гладкомышечных клетках матки деполяризуются клеточные мембраны и высвобождаются ионы кальция, что приводит к активации киназы легкой цепи миозина, фосфорилированию миозина и взаимодействию фосфорилированного миозина и актина и в итоге — к сокращению мышц. В результате действия простагландинов на гладкие мышечные клетки шейки матки ее структура подвергается ремоделированию путем переориентации и изменения целостности коллагеновых волокон, в ней изменяется содержание воды, протеогликанов и гиалуроновой кислоты [6]. Усиливается также сократительная активность матки, развивается спазм сосудов и локальная ишемия тканей, что обусловливает болевой синдром и возможность развития ПР.

На основе данных литературы можно сделать вывод, что изменение бактериальной вагинальной микрофлоры и высокий уровень *Gardnerella vaginalis* являются предиктором ПР. Патофизиологические механизмы развития ПР, в которых главную роль играет инфекционный агент, приводят к размягчению и укорочению шейки матки и преждевременному разрыву плодных оболочек [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахарева И.В., Кузнецов П.А., Романовская В.В. Современные теории патогенеза бактериального вагиноза // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 61–64. [Bakhareva IV, Kuznetsov PA, Romanovskaya VV. Sovremennye teorii patogeneza bakterial'nogo vaginoza. *Lechenie i profilaktika*. 2012;(1):61-64. (In Russ.)]
2. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В., и др. Экспрессия генов Toll- подобных рецепторов в слизистой цервикального канала при нормальной и патологически протекающей беременности // Вестник РГМУ. – 2009. – № 4. – С. 34–37. [Gankovskaya LV, Koval'chuk LV, Bakhareva IV, et al. Expression of genes Toll-like receptors in the mucosa of cervical canal at normal and pathological pregnancy. *Bulletin of RSMU*. 2009;(4):34-37. (In Russ.)]
3. Каусова Г.К., Пушкарев К.А. Актуальность проблемы преждевременно родившихся детей (обзор литературы) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 389–392. [Kausova GK, Pushkarev KA. Aktual'nost' problemy prezhdevremenno rodivshikhsya detey (obzor literatury). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2016;(4):389-392. (In Russ.)]
4. Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 60. [Kuz'min VN, Murrieva GA. Rol' nespetsificheskikh urogenital'nykh infektsiy v patogeneze samoproizvol'nykh prezhdevremennykh rodov. *Practitioner*. 2013;(6):60. (In Russ.)]
5. Майсурадзе Л.В., Магаева Ф.Ю., Алборов Д.К. Влияние бактериального вагиноза на течение беременности, состояние плода и новорожденного // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 6. – С. 58–62. [Maysuradze LV, Magaeva FY, Alborov DK. The influence of bacterial vaginosis during pregnancy, the fetus and newborn. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(6):58-62. (In Russ.)] https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-6-58-62.
6. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В. Дисбаланс показателей врожденного иммунитета слизистой оболочки цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом // Справочник акушера гинеколога. – 2011. – № 3–4. – С. 10–13. [Makarov OV, Gankovskaya LV, Bakhareva IV. Disbalans pokazateley vrozhdennogo immuniteta slizistoy obolochki tservikal'nogo kanala u beremennykh s bakterial'nym vaginozom. *Spravochnik akushera ginekologa*. 2011;(3-4):10-13. (In Russ.)]
7. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Makarov OV, Koval'chuk LV, Gankovskaya LV. Nevynashivanie beremennosti, infektsiya, vrozhdennyy immunitet. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
8. Макаров О.В., Романовская В.В., Кузнецов П.А., Магомедова А.М. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза //

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина. – 2011. – № 6. – С. 373–379. [Makarov OV, Romanovskaya VV, Kuznetsov PA, Magomedova AM. Immunologicheskie aspekty prezhdevremennykh rodov infektsionnogo geneza. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: meditsina*. 2011;(6):373-379. (In Russ.)]

9. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Профилактика послеродовых инфекций у женщин с бактериальным вагинозом // Гинекология. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 16–18. [Radzinskiy VE, Ordiyants IM. Profilaktika poslerodovykh infektsiy u zhenshchin s bakterial'nym vaginozom. *Ginekologiya*. 2006;8(2): 16-18. (In Russ.)]
10. Тимошенко Л.В., Травянко Т.Д., Гланц М.Р. Акушерская эндокринология. – Киев: Здоровья, 1981. [Timoshenko LV, Travyanko TD, Glants MR. Akusherskaya endokrinologiya. Kiev: Zdorov'ya; 1981. (In Russ.)]
11. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники // Гинекология. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 62–65. [Tikhomirov AL, Oleynik CG. Bakterial'nyy vaginoz: nekotorye aspekty etiologii, patogeneza, kliniki. *Ginekologiya*. 2004;6(2):62-65. (In Russ.)]
12. Dekker GA, Lee SY, North RA, et al. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PLoS One*. 2012;7(7):e39154. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039154.
13. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med*. 2008;40(3):167-195. https://doi.org/10.1080/07853890701806181.
14. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(6):429-435. https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.04.002.

◆ Информация об авторах

Николай Николаевич Рухляда — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nickolasr@mail.ru.

Анна Николаевна Тайц — канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: annataits1@rambler.ru.

Лариса Андреевна Романова — канд. мед. наук, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: l_romanova2011@mail.ru.

Валерий Игоревич Матухин — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: val-matukhin@mail.ru.

Маргарита Андреевна Логунова — студентка, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: logunovaR@gmail.com.

Ксения Алексеевна Сабыржанова — студентка, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Ksenia.sabirzhanova@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Nikolay N. Ruhljada — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nickolasr@mail.ru.

Anna N. Taits — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: annataits1@rambler.ru.

Larisa A. Romanova — MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: l_romanova2011@mail.ru.

Valeriy I. Matukhin — graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: val-matukhin@mail.ru.

Margarita A. Logunova — student, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: logunovaR@gmail.com.

Kseniia A. Sabyrzhanova — student, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Ksenia.sabirzhanova@yandex.ru.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

- ✓ знание инструментов бережливого производства, особенно для организаторов здравоохранения,
- ✓ возможность использования бережливых технологий в медицинской практике,
- ✓ повышение квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.

Категория обучающихся:

руководители медицинских организаций, врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий» Педиатрического университета.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

ОТЧЕТЫ О КОНФЕРЕНЦИЯХ И КОНГРЕССАХ

https://doi.org/10.17816/PED104103-110

ФОРМИРОВАНИЕ НОВОЙ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ ПЛАТФОРМЫ В АСТМОЛОГИИ. EAACI-2018

© З.В. Нестеренко, Е.М. Булатова, О.В. Лагно

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

Для цитирования: Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. EAACI-2018 // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 103–110. https://doi.org/10.17816/PED104103-110

Поступила: 10.06.2019 Одобрена: 10.07.2019 Принята к печати: 12.08.2019

Бронхиальная астма остается одной из самых значимых медико-социальных проблем современной медицины. Несмотря на существенные усилия, предпринимаемые во всем мире по улучшению качества диагностики и лечения бронхиальной астмы, рост заболеваемости продолжается. Существующие методы лечения бронхиальной астмы не позволяют половине больных контролировать заболевание, что сопряжено с высоким риском развития обострений. Современный менеджмент бронхиальной астмы требует глубокого анализа факторов, обусловливающих прогрессирование заболевания и развитие обострений. Настоящая публикация — кумулятивный обзор материалов, представленных по проблеме бронхиальной астмы на последнем конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, состоявшемся 26–30 мая 2018 г. в Мюнхене. В статье использованы материалы выступлений ведущих зарубежных специалистов в области аллергологии и клинической иммунологии. В сообщениях известных специалистов в области диагностики и лечения бронхиальной астмы изложены современные взгляды на проблему этой распространенной патологии, заболеваемость которой продолжает увеличиваться, особенно в детской популяции. Опираясь на последние достижения в области молекулярной аллергологии, клинической иммунологии, ученым удалось убедительно доказать гетерогенность бронхиальной астмы, необходимость применения новых диагностических и терапевтических методик: биомаркеров для установления феноэндотипа заболевания с назначением таргетного индивидуализированного лечения каждого пациента и биопрепаратов. Внимание специалистов было акцентировано на изучении особенностей возникновения и клинического течения неконтролируемой бронхиальной астмы, на внедрении новой классификационной структуры с указанием биологических маркеров каждого феноэндотипа неконтролируемой бронхиальной астмы. Представлен корректированный вариант GINA с пересмотром терапевтической тактики, в том числе у детей. Конгресс EAACI (2018) внес значительный вклад в совершенствование диагностики и лечения бронхиальной астмы, что позволит направленно и эффективно лечить пациентов с различными вариантами клинического течения этого заболевании, улучшить качество их жизни, уменьшить число осложнений и снизить уровень инвалидизации

Ключевые слова: бронхиальная астма; фенотипы; эндотипы; дети; биологические маркеры; ступенчатая терапия.

DEVELOPMENT OF A NEW CONCEPTUAL PLATFORM IN ASTHMOLOGY. EAACI 2018

© Z.V. Nesterenko, E.M. Bulatova, O.V. Lagno

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Nesterenko ZV, Bulatova EM, Lagno OV. Development of a new conceptual platform in asthmology. EAACI 2018. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(4):103-110. https://doi.org/10.17816/PED104103-110

Received: 10.06.2019 Revised: 10.07.2019 Accepted: 12.08.2019

Asthma remains one of the most important medical and social problems of current medicine. Despite significant approaches the increase in its incidence continues. 334 million people worldwide are affected by this chronic disease and more than 250 thousand die every year. Current asthma treatment methods aren't useful to achieve asthma control in half of patients that associates with high risk of exacerbation of the disease. Modern asthma management requires a deep analysis of the factors responsible for the asthma progression and the development of exacerbations. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology was held May 26-30, 2018 in Munich. The present publication sums up speeches of leading experts in the field of allergology and clinical immunology. Well-known experts in the

field of diagnostics, treatment, prevention of bronchial asthma, modern views on the problem, a common pathology, which, despite considerable efforts, continues to grow, especially in the children's population. The use of recent advances in molecular allergology, clinical immunology makes it possible to convincingly prove the heterogeneity of bronchial asthma, the need to use new diagnostic and therapeutic methods: biomarkers to detect pheno-endotypic diseases with the appointment of strictly targeted individualized treatment of patients with the results of new biologics. All attention was paid to the study of emerging and clinical trends of uncontrolled bronchial asthma, proposals for the use of new classification structures with indication of biological markers of each pheno-endotype of uncontrolled bronchial asthma were considered. A revised version of the GINA with the revision of therapeutic tactics, including in children, is presented. The latest EAACI Congress made a significant contribution to improving the diagnosis and effective treatment of bronchial asthma, which will allow treating patients with different clinical manifestations of this disease.

Keywords: bronchial asthma; phenotypes; endotypes; children; biological markers; step treatment.

ВВЕДЕНИЕ

В 1995 г. под эгидой Национального института сердца, легких и крови (National Heart Lung and Blood Institute — NHLBI) и Всемирной организации здравоохранения создана Глобальная инициатива по борьбе с астмой (Global Initiative for Asthma, GINA). Важнейшим инструментом подготовки руководств GINA стала медицина, основанная на доказательствах. Этот инструмент позволяет критически оценивать достоверность и применимость данных, полученных в ходе рандомизированных контролируемых испытаний, с целью создания клинической базы для диагностики, лечения и прогноза заболевания. GINA пересматривают и дополняют ежегодно. Для выявления факторов, влияющих на возникновение бронхиальной астмы (БА), было проведено огромное количество клинических и иммунологических исследований. В результате в последних редакциях GINA изменено определение БА с введением понятия «гетерогенное заболевание», а также сформулированы новые определения: «неаллергический фенотип БА с поздним дебютом», «БА с фиксированной бронхиальной обструкцией», «БА на фоне ожирения» и т. д., а также определение эндотипа БА, характеризующегося подтипом БА с отличительным патофизиологическим механизмом, определяющим наличие специфических изменений и ответа на проводимую терапию [10].

В 1956 г. во Флоренции была основана Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (EAACI), целями которой являются:

- поддержка фундаментальных и клинических исследований;
- сбор, оценка и распространение научной информации;
- работа в качестве научного консультативного органа для других научных, медицинских и политических организаций;
- проведение тренингов и реализация образовательных программ;
- содействие поддержанию высоких стандартов оказания медицинской помощи пациентам с аллергическими заболеваниями и иммунопатологическими состояниями.

В работе последнего конгресса EAACI приняли участие 7553 специалиста из 88 стран. В рамках научной программы были обсуждены фундаментальные вопросы аллергологии и клинической иммунологии:

- актуальные аспекты детской аллергологии;
- молекулярная аллергодиагностика;
- патогенез и современные стратегии терапии БА, пищевой и лекарственной аллергии, аллергических заболеваний кожи и дыхательных путей;
- совершенствование аллерген-специфической иммунотерапии;
- первичная и неотложная специализированная медицинская помощь при аллергии.

Результатом работы конгресса стала новая концепция в аллергологии: понимание сложного патофизиологического процесса возникновения различных феноэндотипов гетерогенной БА, конкретизация подходов в диагностике и лечении, обеспечение клиницистов новыми диагностическими и терапевтическими инструментами, что приближает к основной цели — улучшению качества жизни больных с аллергическими заболеваниями.

ОБЗОР СООБЩЕНИЙ

Понятие «гетерогенность БА» введено с целью объяснения проявлений заболевания с разной выраженностью степени бронхиальной обструкции, разной реакцией на лечение (кортикостероидами, бронходилататорами), различными осложнениями и исходом болезни. В связи с чем современный подход к диагностике БА подразумевает выявление и изучение факторов, способствующих прогрессированию заболевания, к терапии БА — разработку направленного лечения с учетом клинических и патофизиологических вариантов [10, 15].

Многочисленные клинические и иммунологические исследования подтвердили аллергическую концепцию развития БА. Спровоцировать БА могут как факторы внешней среды (экзоаллергены), так и синтезирующиеся в организме вещества (эндоаллергены) с последующим запуском сложнейших механизмов и участием нейроэндокринной, иммунной и респираторной систем [15].

Значительную роль в патогенезе БА играет микробиота дыхательных путей — не только инфекционные агенты, но и продукты их разрушения. В связи с этим выявление инфекционно-зависимой БА на фоне обострения вызывает необходимость решения вопроса об использовании направленной антибактериальной терапии.

F. Martinez (Великобритания) описал варианты микробного и метаболического вариантов развития БА [14], с которыми в своем сообщении ознакомил A. Nieto (Испания).

В метаболический вариант формирования БА вносят свой вклад генетические факторы (с генными локусами ожирения), нарушение обмена полиненасыщенных жирных кислот, ожирение матери, избыточная масса тела плода, ребенка в постнатальном периоде, нарушение роста и функции легочной ткани, системное воспаление при дисфункции Th1-звена и симптомы, ассоциированные с ожирением.

В микробном варианте выделены генетическая основа при микробном и вирусном воздействии на дыхательные пути и формирование у дошкольников бронхиальной обструкции под влиянием колонизирующей респираторный тракт микробиоты на фоне снижения образования интерферонов, при аэроаллергенной сенсибилизации — возникновение атопической формы БА.

Развенчание мифов о стерильности легких, установление роли респираторной микробиоты в формировании легочной патологии благодаря работам P.R. Dickson позволили оценить значимость микроорганизмов в возникновении воспалительных заболеваний дыхательных путей, в том числе в формировании астмы [2, 5, 8, 11].

M. Kraft в своих исследованиях показала значимость участия хронической бактериальной инфекции в развитии и формировании тяжести астмы: уровень контаминации микоплазмами слизистой респираторного тракта коррелировал с тяжестью клинического течения БА, риском обострения и снижением чувствительности к стероидной терапии [12]. Роль хронических инфекций, вызванных *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, считает H. Bisgaard, в патогенезе ухудшения течения БА, вызванного этими возбудителями, недооценена. У больных БА с признаками бактериальной инфекции может быть эффективно направленное на эти атипичные микроорганизмы лечение антибиотиками [2].

Доказана роль респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ) в механизмах формирования БА, а также в персистенции воспаления и развитии тяжелого течения БА. Вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы и коронавирусы могут усиливать свистящие хрипы и симптомы БА [7].

В связи с выраженной гетерогенностью БА и необходимостью идентифицировать особенности заболевания в современной астмологии выделяют различные фенотипы и эндотипы БА, которые определяются особенностями взаимодействия генетических и средовых, психических факторов, различаются клиническими проявлениями, спектром биомаркеров, прогнозом и ответом на традиционные и новые терапевтические воздействия.

В следующем сообщении A. Nieto была продемонстрирована модель морфологической, патофизиологической и клинической связи феноэндотипов БА, предложенная I. Agache [1].

Особенность клинического течения БА зависит от возраста, пола, расы больного; времени начала заболевания, связи с курением, физическими нагрузками, коморбидными состояниями.

Большое значение имеет характер воспаления с учетом преобладания тех или иных воспалительных клеточных популяций в мокроте: эозинофильной, нейтрофильной, смешанной, малогранулоцитарной (небольшое равное количество эозинофилов и нейтрофилов).

Течение БА определяет и степень ремоделирования бронхов с гиперплазией бокаловидных желез и увеличением слизи; гиперплазией гладкой мускулатуры бронхов, утолщением мелких отделов дыхательных путей, уменьшением альвеолярной активности и эластина.

Физиологические параметры: снижение показателей функции внешнего дыхания, фиксированная бронхообструкция, высокий уровень коллапса дыхательных путей, быстрое снижение функции легких.

Ответ на лечение: оценка чувствительности к ингаляционным и системным стероидам, антагонистам лейкотриеновых рецепторов, анти-IgE-терапии.

Прогностические факторы по витальному риску: «хрупкая», близкая к фатальной, «мягкая» астма.

Исход определяется частотой обострений, склонностью к формированию хронической обструктивной болезни легких, улучшением/ухудшением течения.

Значимость идентификации вариантов течения БА для диагностики, направленного лечения, прогноза трудно переоценить.

Аллергическая астма (наиболее часто встречаемая форма БА) связана с эозинофильным воспалением дыхательных путей, когда выделяемые эозинофилами провоспалительные медиаторы становятся основной причиной воспаления, в том числе приводят к повреждению и потере эпителиальных клеток дыхательных путей, дисфункции холинергических рецепторов, гиперчувствительности, гиперсекреции слизи и к ремоделированию дыхательных путей, что характеризуется фиброзом и отложением коллагена [14].

Иммунологические механизмы, лежащие в основе аллергической формы БА, преимущественно опосредованы дисбалансом Th1 и Th2 с преобладанием Th2-опосредованных иммунных ответов и ассоциированы у большинства детей с атопией, врожденной склонностью к гиперпродукции общего и специфического IgE, снижением функциональной активности T-reg-клеток, формированием эозинофильного варианта воспаления в респираторном тракте. При этой форме БА в основном наблюдаются благоприятное течение заболевания и хороший ответ на кортикостероидную терапию (КС-терапию) [9, 10].

В рамках конгресса был рассмотрен не только аллергический, но и неаллергический вариант БА, когда астма развивается без контакта с каким-либо аллергеном, так как формирование бронхообструкции возможно и без иммунологических нарушений и ведущим фактором является усиление продукции биологически активных веществ, стимулированное неспецифическими неиммунологическими механизмами [9].

В настоящее время при помощи новейших технологий стало возможным выделение неаллергической эозинофильной БА. Для неаллергической эозинофильной БА характерны воспаление с преобладанием эозинофильной инфильтрации дыхательных путей, очень высокий уровень эозинофилов в мокроте, периферической крови; значительное повышение NO в выдыхаемом воздухе, формирование назальных полипов и плохой ответ на КС-терапию.

M. Gaga et al. [9] представили схему дифференциальной диагностики преимущественно аллергической и преимущественно эозинофильной БА.

Преимущественно аллергическая форма:
- раннее начало;
- уровень IgE выше 100 МЕ/мл;
- повышенное содержание NO в выдыхаемом воздухе (30–50 ppb);
- уровень эозинофилов в крови ниже 300 клеток в микролитре.

Преимущественно эозинофильная астма:
- позднее начало;
- уровень IgE ниже 100 МЕ/мл;
- назальные полипы;
- очень большое содержание NO в выдыхаемом воздухе (больше 50 ppb);
- уровень эозинофилов в крови более 300 клеток в микролитре.

Важным отличительным признаком фенотипов БА является определение характера воспаления, прежде всего наличия или отсутствия эозинофилии. Новый успешный подход к терапии БА основан на выделении эозинофильных фенотипов БА. Среди пациентов с трудно поддающейся стандартному лечению астмой процент больных с фенотипом тяжелой эозинофильной неаллергической БА весьма значителен, и все они нуждаются в строго направленном лечении по снижению уровня эозинофилов.

Преимущественно нейтрофильный характер воспаления имеет неэозинофильная (нейтрофильная) астма, что обусловлено постоянной бактериальной колонизацией или опосредованным воздействием инфекционных агентов дыхательных путей. Этот вариант встречается у детей и взрослых с неатопической БА и ассоциирован с тяжелым течением при выраженной деструкции тканей и низким ответом на КС-терапию [17].

Смешанный характер воспаления наблюдается при рефрактерной БА с выраженными нарушениями функции внешнего дыхания, не поддающейся стероидной терапии.

Астма с малогранулоцитарным клеточным вариантом отличается минимальным уровнем воспаления и выраженным ремоделированием (гипертрофией гладкой мускулатуры бронхов, гиперплазией бокаловидных желез, утолщением стенок бронхиол, дисфункцией альвеол) дыхательных путей [16].

Профессор S. Wenzel — известный специалист по гетерогенности астмы — предложила на основании молекулярного эндотипирования в рамках эндотипов Th2- и Th1-воспаления выделять соответствующие фенотипы: Th2-тип — аллергическую астму (объединяющую различные варианты БА и эозинофильного воспаления) и не-Th2-тип — астмы с поздним дебютом, ожирением, у курильщиков, нейтрофильную астму у некурящих; астму с малогранулоцитарным воспалением [13, 15–17]. На этой основе H. Renz (Германия) представил современную классификацию БА, предложенную S. Holgate et al. (Великобритания).

Т2-тип — астма, возникающая в детском возрасте:
- аллергическая астма — астма физических усилий;
- эозинофильная астма с поздним началом, аспириновая астма.

Не-Т2-тип — астма, имеющая начало в подростковом возрасте:
- ассоциированная с ожирением;
- ассоциированная с гладкой мускулатурой бронхов;
- ассоциированная с курением.

A. Custovic (Лондон, Великобритания) в своем выступлении проанализировал причины обострений БА. Гиперергический ответ нижних дыхательных путей вызывает:
- вирусная инфекция;
- аллергены;
- загрязненный воздух;
- эндотоксины.

A. Custovic отметил, что 95 % обострений у детей дошкольников связано с вирусной инфекцией, две трети которых приходится на риновирусную инфекцию. У школьников удельный вес вирусов как причинного фактора в развитии обострений БА составляет 85 %, у взрослых — 80 %. A. Custovic подчеркнул значимость обострений БА в клиническом течении этого заболевания и предложил выделить дополнительный фенотип БА, характеризующийся склонностью к обострениям, определить уникальные и общие механизмы развития заболевания, специфичные биомаркеры и проводить направленную терапию [7].

F. Martinez, представляя работы K.F. Chung, обозначил основные причины развития тяжелой астмы у детей [6]:
- нелеченая тяжелая астма из-за несвоевременной диагностики или недоступности терапии;
- трудности, возникшие при лечении БА:
  - проблемы с доверием к лечению;
  - неправильное использование лекарственных средств;
  - сохраняющиеся неблагоприятные факторы окружающей среды;
  - коморбидность;
- тяжелая астма, резистентная к лечению.

От 10 до 15 % людей с БА страдают тяжелой астмой — формой заболевания, которую не удается контролировать современными препаратами; несмотря на прием повышенных доз кортикостероидов, ежедневные симптомы сохраняются.

Для преодоления стероидорезистентности больных БА необходимо прежде всего выявить феноэндотип заболевания, определяющий направление терапевтической тактики, в том числе в отношении использования стероидов, и далее проводить направленную терапию (включая биопрепараты):
- препараты бета-2-агонистов ультрадлительного действия;
- модуляторы интерлейкинов (питракинра, лебрикизумаб, реслизумаб);
- антагонисты рецепторов простагландина D2 (февипипрант);
- антитела к тимус-стромальному лимфопоэтину (тезепелумаб);
- ингибитор фосфодиэстеразы (рофлумиласт).

Основные тенденции современной направленной терапии БА (вариант GINA-2018) были изложены на конгрессе E. Hamelmann (Германия) [10].

Ступенчатая терапия, предложенная GINA-2000, составляет основу фармакотерапии БА. В руководстве GINA-2018 появились изменения на первой ступени терапии для детей младше 5 лет. Эксперты рекомендуют рассмотреть возможность в дополнение к симптоматическим средствам начать базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) детям с симптомами интермиттирующей БА на фоне вирусных респираторных заболеваний. Ранее стероидную терапию детям младше 5 лет не рекомендовали.

Если же количество обострений более 3 в году и между обострениями БА также наблюдаются симптомы (примерно каждые 6–8 нед.), то следует перейти к терапии 2-й ступени: ежедневному применению низких доз ИГКС. В качестве дополнительных возможностей терапии рассматривают использование антилейкотриеновых препаратов (АЛП) и интермиттирующих курсов ИГКС, которые ранее не применялись.

На 3-й ступени терапии БА детям младше 5 лет рекомендованы так называемые удвоенные низкие дозы ИГКС как вариант первого выбора и как альтернативный вариант применению низких доз ИГКС в сочетании с АЛП.

Если такая терапия не позволяет контролировать заболевание, то в первую очередь нужно подумать, верно ли поставлен диагноз БА, правильно ли пациент выполняет ингаляции, исключить воздействие причинно-значимых аллергенов и проверить приверженность лечению.

На 4-й ступени терапии необходимо получить консультацию специалиста по детской астме, так как потребуется более интенсивная базисная терапия — высокие дозы ИГКС в сочетании с АЛП и, возможно, короткие курсы системных ГКС.

Лечение БА у детей старше 5 лет тоже претерпело некоторые изменения в GINA-2018, эти изменения касаются лечения БА средней степени тяжести и тяжелой БА.

На 1-й ступени при интермиттирующей БА возможно регулярное использование низких доз ИГКС для предотвращения тяжелых обострений.

На 2-й ступени как предпочтительный вариант предлагают использование низких доз ИГКС, как альтернативный — применение АЛП и низких доз Теофиллина.

С 3-й ступени у детей, как и у взрослых, для достижения контроля возможно применение комбинированных препаратов ИГКС и длительно действующих β_2-агонистов (ДДБА). Комбинацию ИГКС/ДДБА рассматривают как приоритетную терапию на 3-й ступени лечения БА, но только у детей старше 12 лет.

Для детей 6–11 лет предпочтительны средние дозы ИГКС. В качестве дополнительных вариантов эксперты рекомендуют средние/высокие дозы ИГКС или сочетание низких доз ИГКС с АЛП или теофиллинами.

При лечении тяжелой БА у детей старше 6 лет на 4-й ступени терапии предлагают применять средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА (с осторожностью у детей до 12 лет) как предпочтительный вариант, а в качестве дополнительной терапии для детей старше 12 лет — тиотропий. Следует отметить, что в РФ и США тиотропий одобрен для лечения БА у детей с 6-летнего возраста. Кроме этого, возможен выбор АЛП или Теофиллина в дополнение к высоким дозам ИГКС.

Пациенты с тяжелой БА составляют относительно небольшую, но сложную для терапии когорту пациентов, зачастую рефрактерных к традиционной терапии. Им показана консультация специалиста по детской астме для уточнения диагноза и подбора фенотип-ориентированной терапии.

Детям старше 12 лет на 5-й ступени возможно назначение моноклональных антител при подтверждении соответствующего фенотипа БА — аллергического или эозинофильного. Более универсальной стратегией контроля БА у детей старше 12 лет на этой ступени является добавление к терапии высокими дозами ИГКС (в том числе в сочетании с ДДБА) тиотропия.

При отсутствии у пациентов значимого эффекта от программной терапии они могут получить значительные терапевтические преимущества путем применения биологической таргетной терапии, нацеленной на блокирование интерлейкина-5 (IL-5), интерлейкина-13 (ИЛ-13) и интерлейкина-4 (ИЛ-4). Применение антиинтерлейкиновых препаратов способствует уменьшению обострения астмы и значительно улучшает контроль заболевания, функцию легких при аллергической или неаллергической эозинофильной астме [4, 6].

Предполагают, что новые биологические препараты на основе моноклональных антител могут перевести лечение астмы в область персонализированной медицины.

Неэозинофильная астма встречается у значительной доли пациентов с не-Th2-астмой. В GINA-2018 рекомендовано в этих случаях применение Тиотропия бромида. Недавно были подтверждены безопасность и эффективность Тиотропия бромида при данном феноэндотипе у детей в возрасте 6–11 лет (исследования VivaTinA-asthma; CanoTinA-asthma) и подростков в возрасте 12–17 лет (исследования RubaTinA-asthma, PensieTinA-asthma). Однако исследования NinoTinA-asthma демонстрируют также эффективность и безопасность препарата у детей раннего и дошкольного возраста (1 года — 5 лет) с устойчивой астмой на стабильной дозе ИКС [10].

Тиотропий является мускариновым антагонистом длительного действия, который приводит к бронходилатации путем блокирования эндогенных рецепторов ацетилхолина в дыхательных путях. В клинических исследованиях доказано, что тиотропий в течение 24 ч сохраняет бронхопротективный эффект против холинергических стимулов и обеспечивает эффективную бронходилатацию. Тиотропий давно одобрен для лечения хронической обструктивной болезни легких, и недавно были доказаны его безопасность и эффективность в борьбе с астмой в качестве дополнительного лечения к терапии ИКС независимо от базовых характеристик и клинических фенотипов. В 2015 г. терапия с добавлением тиотропия была включена в руководство GINA при поэтапном лечении астмы, начиная с 4-й стадии [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В материалах конгресса EAACI-2018 была убедительно показана гетерогенность БА и четко определена суть подразделения заболевания на феноэндотипы, что обусловливает необходимость обязательного установления феноэндотипа заболевания для разработки персонализированного терапевтического подхода и позволяет получить:

- больший эффект;
- минимизировать риск обострений, развития фиксированной обструкции дыхательных путей;
- минимизировать риск побочного действия препаратов.

С помощью молекулярных методов исследования была подтверждена роль инфекционных агентов в тяжелом клиническом течении БА и неэффективность общепринятой базисной терапии при развитии воспаления с участием различных патофизиологических процессов; было показано значение различных видов эозинофильного воспаления в развитии неконтролируемого течения БА, требующих разных терапевтических подходов.

На конгрессе была предложена к внедрению новая классификационная структура с указанием биологических маркеров каждого феноэндотипа неконтролируемой БА, внесены изменения в диа-

гностические и лечебные программы БА у детей разного возраста.

Материалы конгресса продемонстрировали эффективность направленной терапии с использованием новых биопрепаратов, спазмолитиков. Благодаря современным концепциям в изучении БА, ее сложных и многозвеньевых патогенетических механизмов, разнообразных клинических проявлений и персональному подходу в диагностике и лечении БА удалось приблизиться к решению актуальной проблемы современной медицины — улучшению качества жизни пациентов, уменьшению числа осложнений, снижению уровня инвалидизации. Последний конгресс EAACI внес значительный вклад в решение этой задачи.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835-846. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
2. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1487-95. https://doi.org/10.1056/NEJMoa052632.
3. Buels KS, Jacoby DB, Fryer AD. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br J Pharmacol*. 2012;165(5):1501-1514. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01632.x.
4. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017;49(5). pii: 1700634. https://doi.org/10.1183/13993003.00634-2017.
5. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):957-963. https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0655OC.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. https://doi.org/10.1183/09031936.00064614.
7. Custovic A, Simpson A, Bardin PG, Le Souëf P. Allergy is an important factor in asthma exacerbation: a pro/con debate. *Respirology*. 2010;15(7):1021-1027. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01826.x.
8. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):821-830. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-029OC.
9. Gaga M, Zervas E, Gibson PG. Allergic and non-allergic factors in severe asthma. *Eur Respir Mon*. 2011;51:107-19. https://doi.org/10.1183/1025448x.10001210.
10. Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux PO, et al. Diagnosis and management of asthma – the swiss guidelines. *Respiration*. 2018;95(5):364-380. https://doi.org/10.1159/000486797.
11. Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5(1): e8578. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008578.
12. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest*. 2002;121(6):1782-8. https://doi.org/10.1378/chest.121.6.1782.
13. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J*. 2017;49(2). pii: 1602135. https://doi.org/10.1183/13993003.02135-2016.
14. Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2016;375(9):871-8. https://doi.org/10.1056/NEJMra1603287.
15. Moore WC, Fitzpatrick AM, Li X, et al. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10 Suppl: S118-124. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201309-307AW.
16. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650-658. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
17. Wood LG, Baines KJ, Fu J, et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012;142(1):86-93. https://doi.org/10.1378/chest.11-1838.

◆ Информация об авторах

Зоя Васильевна Нестеренко — д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zovas@mail.ru.

◆ Information about the authors

Zoia V. Nesterenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zovas@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Елена Марковна Булатова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; главный внештатный педиатр Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе, главный специалист по питанию детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и СЗФО, Санкт-Петербург. E-mail: bulatova2008@gmail.com.

Ольга Васильевна Лагно — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Olga1526@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Elena M. Bulatova — MD, PhD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Children's Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Main Freelance Pediatrician of Ministry of Healthcare in North-West Federal Region (NWFR). Main Specialist in Children Nutrition of Committee of Healthcare of Government of Saint Petersburg and NWFR, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bulatova2008@gmail.com.

Olga V. Lagno — MD, PhD, Department of Propaedeutics of Children's Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Olga1526@yandex.ru.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

https://doi.org/10.17816/PED104111-116

СЛУЧАЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ У МЛАДЕНЦА С ЦИАНОЗОМ

© А.А. Биктимирова [1], А.А. Камалова [1], Д.Р. Сабирова [1], А.Р. Шакирова [2], Ч.И. Гаянова [2], Р.М. Сайфуллина [2], Л.Д. Чеминава [2], И.И. Фаттахова [1]

[1] ФГБОУ ВО «Казанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

[2] ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань

Для цитирования: Биктимирова А.А., Камалова А.А., Сабирова Д.Р., и др. Случай метгемоглобинемии у младенца с цианозом // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 111–116. https://doi.org/10.17816/PED104111-116

Поступила: 10.06.2019 Одобрена: 10.07.2019 Принята к печати: 19.08.2019

Метгемоглобинемия относится к группе гемоглобинопатий, характеризующихся увеличением количества гемоглобина, в котором наблюдается окисление двухвалентного железа в трехвалентное с потерей способности к обратимой связи с кислородом и развитием гемической гипоксии. Цианоз является наиболее частым симптомом метгемоглобинемии и служит причиной проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Своевременное определение причины цианоза у новорожденного может представлять сложную задачу. По происхождению цианоз у детей при рождении и в первые недели жизни бывает кардиальной, респираторной, церебральной, метаболической и гематологической природы. Прогностическое значение цианоза неодинаково при разных заболеваниях. Выраженный и стойкий цианоз при болезнях легких и сердца указывает на высокую степень дыхательной или сердечной недостаточности и прогностически неблагоприятен. Большинство причин острого развития цианоза представляет непосредственную угрозу жизни больного. Длительная гипоксия тканей у больных со стойким цианозом приводит к развитию вторичного эритроцитоза, повышению гематокрита, вязкости крови, что ухудшает условия микроциркуляции в тканях, усугубляя дефицит тканевого дыхания. Тщательно собранный анамнез, исключение всех возможных причин цианоза и гипоксемии, оценка содержания метгемоглобина в крови позволяют своевременно выставить диагноз. Цель статьи — описание клинического наблюдения метгемоглобинемии у младенца с детальным обсуждением особенностей случая.

Ключевые слова: цианоз; дети; младенец; гипоксемия; метгемоглобинемия.

CASE OF METHEMOGLOBINEMIA IN AN INFANT WITH CYANOSIS

© A.A. Biktimirova [1], A.A. Kamalova [1], D.R. Sabirova [1], A.R. Shakirova [2], Ch.I. Gayanova [2], R.M. Saifullina [2], L.D. Cheminava [2], I.I. Fattakhova [1]

[1] Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

[2] Republican Children's Clinical Hospital Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia

For citation: Biktimirova AA, Kamalova AA, Sabirova DR, et al. Case of methemoglobinemia in an infant with cyanosis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):111-116. https://doi.org/10.17816/PED104111-116

Received: 10.06.2019 Revised: 10.07.2019 Accepted: 19.08.2019

Methemoglobinemia refers to a group of hemoglobinopathies which characterized by an increase of the hemoglobin (Hb) amount, in which oxidation of ferrous iron to ferric iron is observed with the loss of the ability to reversibly bond with oxygen and the development of hemic hypoxia. Cyanosis is the most common symptom of methemoglobinemia and is the reason for the differential diagnosis of cardiovascular and respiratory diseases. Timely determination of the cause of cyanosis in a newborn can be a difficult task. By origin, cyanosis in children at birth and in the first weeks of life is cardiac, respiratory, cerebral, metabolic, and hematological. The prognostic value of cyanosis is different for different diseases. Pronounced and persistent cyanosis in diseases of the lungs and heart indicates a high degree of respiratory or heart failure and prognostic unfavorable. Most of the causes of acute cyanosis is an immediate threat to the life of the patient. Prolonged tissue hypoxia in patients with persistent cyanosis leads to the development of secondary erythrocytosis, an hematocrit increase, blood viscosity, which worsens the microcirculation in tissues, aggravating the deficit of tissue respiration. If cyanosis is detected in infants, differential diagnosis should include hemoglobinopathies, in particular, methemoglobinemia. A carefully collected medical history, the exclusion of all possible causes of cyanosis and hypoxemia, and the assessment of methemoglobin in the blood allow a timely

diagnosis. The purpose of the article is to describe the clinical observation of methemoglobinemia in an infant with a detailed discussion of the characteristics of the case.

Keywords: cyanosis; children; infant; hypoxemia; methemoglobinemia.

Известно, что цианоз — это клинический симптом, при котором кожа и слизистые приобретают голубоватый цвет. Цианоз является следствием десатурации крови из-за наличия дезоксигенированного гемоглобина. В то же время, гипоксемия — это состояние, при котором парциальное давление кислорода в артериальной крови (p_aO_2) ниже нормального (нормальный уровень p_aO_2 составляет 80–100 мм рт. ст.), и обычно связано с системной артериальной десатурацией. Нормальная сатурация, измеренная пульсоксиметром, составляет ≥95 %. Гипоксия же связана с нарушением оксигенации на тканевом уровне и часто проявляется метаболическим ацидозом [9].

Очень важно понимать, что цианоз, гипоксемия и гипоксия, хотя и взаимосвязаны, могут существовать независимо друг от друга [10]. Так, у ребенка с синим пороком сердца может быть гипоксемия и цианоз, но без гипоксии, вследствие компенсаторного увеличения сердечного выброса и уровня гемоглобина. С другой стороны, ребенок с сердечной недостаточностью или тяжелой анемией может иметь нормальную сатурацию и при этом тканевую гипоксию из-за уменьшения доставки кислорода к тканям. В случае наличия аномальных форм гемоглобина и метгемоглобинемии у пациентов наблюдается цианоз, а показатели сатурации и p_aO_2 остаются в норме [6].

Целью осмотра клинициста является своевременное выявление гипоксемии с помощью пульсоксиметрии при умеренной десатурации или обнаружение цианоза при тяжелой десатурации. Дети с цианозом должны быть госпитализированы и осмотрены детским кардиологом и пульмонологом.

Цианоз определяется при осмотре, когда содержание дезоксигенированного гемоглобина составляет 3–5 г/дл [9]. Но иногда цианоз трудно выявить из-за особенностей цвета кожи, освещения и желтухи. Обнаружение цианоза зависит от концентрации гемоглобина. Так, у младенца с уровнем гемоглобина 20 г/дл цианоз будет видимым при сатурации 85 % (15 % 20 г/дл составляет 3 г/дл дезоксигенированного гемоглобина), тогда как у ребенка с показателем гемоглобина 10 г/дл цианоз не будет проявляться клинически, пока сатурация не снизится до 70 % (30 % 10 г/дл составляет 3 г/дл дезоксигенированного гемоглобина).

Таким образом, у детей с анемией и гипоксемией цианоз может быть не распознан, пока сатурация не снизится до 85 % и более. Цианоз может появляться только во время плача или кормления [4]. Именно по этой причине необходимо проводить всем детям пульсоксиметрию до выписки из родильного дома, поскольку этот метод играет очень важную роль в скрининге врожденных пороков сердца [2, 3, 5, 7, 8]. Американская академия педиатрии рекомендует обязательное углубленное обследование при выявлении сатурации <95 % на нижней конечности после 24 ч жизни [7].

Различают четыре основных механизма развития цианоза/гипоксемии [1, 10].

1. Легочная венозная десатурация:

а) с высоким альвеолярно-артериальным градиентом кислорода:

- тяжелые паренхиматозные заболевания легких (например, острый респираторный дистресс-синдром, легочное кровотечение);
- диффузные заболевания легких (например, интерстициальные болезни легких);
- внутрилегочное шунтирование справа налево, когда венозная кровь попадает в системный артериальный кровоток, минуя зоны газообмена легкого, что приводит к стойкой гипоксемии. В норме величина шунта составляет не более 2 % (например, ателектаз, легочные артериовенозные мальформации);

б) с низким альвеолярно-артериальным градиентом кислорода (например, центральная гиповентиляция, передозировка опиоидами, пневмония).

2. Внелегочное шунтирование справа налево:

а) врожденные пороки сердца синего типа со сниженным легочным кровотоком и шунтированием справа налево (например, тетрада Фалло, легочная атрезия);

б) высокая легочная гипертензия, первичная или вторичная, с шунтом справа налево на уровне протока или открытого овального окна (например, первичная легочная гипертензия, синдром Эйзенменгера), критический стеноз легочной артерии.

3. Физиология транспозиции (например, D-транспозиция магистральных сосудов).

4. Гемоглобинопатии со сниженным сродством к кислороду (например, метгемоглобинемия).

В качестве примера дифференциально-диагностического алгоритма при цианозе у младенцев мы приводим случай из клинической практики.

Пациент А. в возрасте 1 месяца поступил в педиатрическое отделение с жалобами: на цианоз носогубного треугольника, языка, периорбиталь-

ной области, конечностей, мраморность кожных покровов.

Из анамнеза известно, что с двух недель мама отмечала посинение губ, конечностей. При плановом осмотре участковым педиатром в возрасте 1 месяца выявлен цианоз носогубного треугольника, снижение сатурации O_2 до 84 % по данным пульсоксиметрии. Ребенок был срочно госпитализирован для верификации причины цианоза и гипоксемии.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 11-й беременности (1-я беременность — родился здоровый мальчик, 2-я беременность закончилась выкидышем, 3-я — здоровая девочка, 4-я — медицинский аборт, 5-я — медицинский аборт, 6-я — здоровая девочка, 7-я — медицинский аборт, 8-я — здоровая девочка, 9-я — медицинский аборт, 10-я беременность — выкидыш), 5 родов естественным путем на сроке 40 недель. Масса тела при рождении — 3982 г, рост — 57 см. Закричал сразу. Вскармливание с рождения искусственное. Прививки: БЦЖ, гепатит В сделаны в роддоме. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Аллергологический и наследственный анамнез со слов матери не отягощены.

Объективно при поступлении состояние расценено как тяжелое за счет гипоксемии и цианоза. Сатурация в покое составила от 88 до 92 %, на фоне беспокойства отмечалось снижение сатурации до 65 %. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, мраморность кожных покровов, цианоз губ, языка, акроцианоз, периорбитальный цианоз. При плаче отмечалась тенденция к тотальному цианозу. Слизистые чистые, влажные. Тахипноэ в покое не выражено, частота дыхания составляла 42 дыхательных движения в минуту, при беспокойстве частота дыхания — 50 дыхательных движений в минуту. При аускультации выслушивалось пуэрильное дыхание по всем полям. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы не выслушивались. Частота сердечных сокращений — 150 уд/мин. Артериальное давление 60/40 мм рт. ст. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1,5–2 см из-под края правой реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез, стул в норме.

В клиническом анализе крови при поступлении: гемоглобин 150 г/л, эритроциты $4{,}48 \cdot 10^{12}$/л, гематокрит 44,7, лейкоциты $9{,}5 \cdot 10^{9}$/л (нейтрофилы палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 57 %, лимфоциты 33 %, моноциты 3 %), тромбоциты $284 \cdot 10^{9}$/л.

Кислотно-основное состояние (КОС) и газовый состав крови: pH 7,442, pCO_2 16,8 мм рт. ст., p_aO_2 180 мм рт. ст. (на фоне оксигенотерапии), сдвиг буферных оснований в крови (BE) 12,8 ммоль/л. Уровень лактата не определялся.

Биохимический анализ крови: общий белок 49,9 г/л, билирубин общий 22,1 мкмоль/л, билирубин прямой 6,0 мкмоль/л, АЛТ 40 Е/л, АСТ 44 Е/л, гамма-глутамилтранспептидаза 52 Е/л, мочевина 1,9 ммоль/л, креатинин 22 ммоль/л, щелочная фосфатаза 314 Е/л, КФК 121 Е/л, СРБ 0,058 мг/дл.

Необходимо отметить, что при взятии крови на анализы медперсонал отметил ее необычный шоколадный цвет.

Несмотря на отсутствие клинических признаков недостаточности кровообращения, результаты анализа крови на мозговой натрийуретический пептид — маркер сердечной недостаточности (NT-proBNP) выявили его значительное повышение. Показатель NT-proBNP составил 2905,0 пг/мл (норма до 125 пг/мл) (увеличение в 23 раза), что потребовало углубленного обследования сердечно-сосудистой системы.

Во время госпитализации ребенок 3 дня находился на кислородотерапии, при этом отмечалось снижение SpO_2 без кислорода до 94 %, во время плача однократно снижение до 84 %, во время кормления не снижено. Выявлена тенденция к метаболическому ацидозу по данным исследования КОС.

Таким образом, у данного пациента ведущим клиническим симптомом явился цианоз, а ведущим лабораторным маркером — гипоксемия. В ходе дифференциально диагностического поиска исключались основные причины гипоксемии и цианоза, а именно кардиальные, респираторные причины, гиповентиляция центрального генеза, а также гемоглобинопатии.

Первостепенно исключалась патология, которая могла бы потребовать экстренных мер вплоть до оперативного вмешательства. В приемном покое для исключения врожденных пороков сердца и легочной гипертензии проведена ЭхоКГ и консультация кардиолога. По данным ЭхоКГ признаков легочной гипертензии нет (систолическое давление в легочной артерии 19 мм рт. ст.) и внутрисердечных причин для артериальной гипоксемии цианоза не выявлено. Заключение ЭхоКГ: «Размеры полостей сердца не увеличены. Обнаружены два межпредсердных дефекта малого диаметра с лево-правым сбросом».

Для исключения респираторных причин провели рентгеновскую компьютерную томографию органов грудной клетки: в легких очагово-инфильтративные изменения не определяются. Воздушность легочных полей равномерная. Бронхо-сосудистый рисунок не усилен. Структуры средостения дифференцируются. Просвет трахеи главных бронхов свободен, не сужен. Вилочковая железа однородной структуры, увеличена в размерах до $38 \times 23 \times 40$ мм. Внутригрудные лимфатические узлы единичные, мелкие. Выпот в плевральных полостях не определяется.

Очаговые изменения костей на уровне исследования не выявлены. Заключение по данным рентгеновской компьютерной томографии: «Увеличение размеров вилочковой железы без изменения ее структуры, без масс-эффекта на окружающие структуры средостения».

Для исключения внутрилегочных шунтов проведена ЭхоКГ с пузырьковой пробой: «Пузырьковая проба отрицательная — данных за наличие внутрилегочных шунтов нет».

По данным нейросонографии выявлена субвентрикулярная псевдокиста справа небольшого размера. Электроэнцефалографическое заключение: «Преобладание патологической активности не выявлено. Эпилептиформная активность не зарегистрирована».

Таким образом, были исключены кардиальные, респираторные, центральные причины гипоксемии и цианоза.

При более подробном расспросе матери стало известно, что семья проживает в сельской местности, в частном доме. Ребенка поили и кормили молочной смесью, разведенной колодезной водой. Было предположено, что у ребенка имеется вторичная (токсическая) метгемоглобинемия, связанная с наличием избыточного уровня нитратов в колодезной воде, преобразующихся в желудочно-кишечном тракте в нитриты, являющиеся метгемоглобинобразующими веществами. Диагноз был подтвержден результатами исследования содержания нитратов в образцах колодезной воды, где обнаружено превышение их уровня в 2 раза: 72,19 мг/л (гигиенические нормы не более 45,0 мг/л).

За время госпитализации у ребенка отмечалась положительная динамика в виде нормализации показателей сатурации кислорода и купирования цианоза. Положительная динамика была связана с элиминацией триггера (исключение колодезной воды). Повторно был взят анализ крови на NT-pro BNP 560.6 пг/мл (уменьшение в 5 раз). Уровень в крови N-концевого фрагмента NT-proBNP — высокочувствительный показатель состояния сердечно-сосудистой системы и, в частности, маркер недостаточности кровообращения у детей. Концентрация N-концевого NT-proBNP коррелирует со степенью сердечной недостаточности. Даже при отсутствии клинических признаков сердечной недостаточности у нашего пациента повышение уровня пептида при поступлении свидетельствовало о скрытой сердечной недостаточности. Снижение концентрации N-концевого фрагмента NT-proBNP в динамике послужило дополнительным критерием эффективности и достаточности проводимой терапии.

Уровень метгемоглобина при выписке определялся в допустимой концентрации.

Был выставлен окончательный диагноз: «Метгемоглобинемия. Тимомегалия. Два дефекта межпредсердной перегородки вторичных. Ложная хорда левого желудочка». Ребенок выписан с выздоровлением, с рекомендациями исключения колодезной воды.

Метгемоглобинемия относится к группе гемоглобинопатий, характеризующихся увеличением количества гемоглобина (Hb), в котором наблюдается окисление двухвалентного железа в трехвалентное с потерей способности к обратимой связи с кислородом и развитие гемической гипоксии [1]. Часто метгемоглобинемии связаны с приемом лекарств или химических соединений, содержащих нитро- и аминогруппы. Метгемоглобинообразователи превращают Hb в MetHb, неспособный переносить кислород от легких к тканям, что приводит к снижению кислородной емкости крови, что в конечном итоге приводит к тканевой гипоксии. Содержание MetHb в крови превышает физиологическую норму (>1–2 % общего количества Hb).

Цианоз является наиболее частым симптомом метгемоглобинемии и служит причиной проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Особенностью также является несоответствие между цифрами сатурации и p_aO_2 (как правило, нормальные значения p_aO_2) и выраженности цианоза и степени гипоксемии. Заболевания, сопровождающиеся выраженным цианозом, например, тромбоэмболия легочной артерии, проявляются отчетливым снижением p_aO_2, которое не наблюдается при метгемоглобинемии и p_aO_2 может быть выше 150 мм рт. ст. Тяжесть клинических проявлений приобретенных метгемоглобинемий прямо пропорциональна количеству MetHb в крови.

Различают первичные (наследственные) метгемоглобинемии и вторичные (приобретенные, токсические). При токсической метгемоглобинемии очень важно выявить и удалить агент, действие которого привело к заболеванию. Токсические метгемоглобинемии экзогенного происхождения возникают:

- при воздействии химических агентов: нитроэтан (жидкость для снятия лака с ногтей), анилин (некоторые средства дезинфекции, маркеры, фурациллин), нафталин, окись азота, нитриты (феррил-, амил-, K-, Na-, изобутил), нитраты (превращаемые бактериями в нитриты);
- при приеме внутрь некоторых лекарственных средств (как в рекомендованных, так и в повышенных дозах): производное нитробензола (Ацетаминофен), анальгетики (ацетанилид, Фенацетин), нитробензолы/нитробензоаты, Нитроглицерин, Нитрофурагин, тринитротолуол, гидроксиламин, диметиламин, местные ане-

стетики (Лидокаин, Прилокаин, Бензокаин), Дапсон, Флутамид, метоклопрамид (Церукал), Сульфаметоксазол, сульфаниламиды, менадион (витамин K_3), нафтохинон, Феназопиридин (Пуридиум), антибиотики (Ампициллин, Амикацин, Гентамицин, Карбенициллин).

Известны случаи возникновения токсической метгемоглобинемии при употреблении колодезной воды (присутствие нитратов, преобразующихся в желудочно-кишечном тракте в нитриты). По данным Всемирной организации здравоохранения, наиболее распространенной причиной метгемоглобинемии является высокий уровень нитратов в питьевой воде. Он может быть вызван активным применением навоза или удобрений в сельском хозяйстве. Необходимо отметить, что кипячение воды не уменьшает количество нитратов.

Факторами риска в нашем случае послужили возраст ребенка и употребление колодезной воды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Возникновение цианоза у новорожденного является неотложным состоянием, требующим мультидисциплинарного подхода, тщательного дифференциального диагноза для определения тактики лечения.

2. При выявлении цианоза у младенцев в дифференциально-диагностический поиск, помимо кардиальных, респираторных заболеваний, необходимо включать гемоглобинопатии, в частности, метгемоглобинемию. Тщательно собранный анамнез, исключение всех возможных причин цианоза и гипоксемии, оценка содержания MetHb в крови позволяют своевременно выставить диагноз.

Метгемоглобинемию следует заподозрить у ребенка с цианозом и несоответствием между p_aO_2, сатурацией и клинической картиной. Основная причина заключается в уменьшении сродства гемоглобина к кислороду в результате различных механизмов. Сатурация может быть нормальной или низкой, но в данной группе все пациенты имеют нормальное значение p_aO_2.

Эффективной мерой профилактики метгемоглобинемии является контроль уровня нитратов в питьевой воде. Рекомендуемое Всемирной организацией здравоохранения значение содержания нитратов в питьевой воде составляет 50 мг/литр и нитритов — 3 мг/литр.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанец Е.Г. Метгемоглобинемии // Детская больница. — 2009. — № 1. — С. 38–42. [Kazanets EG. Metgemoglobinemii. *Children's hospital*. 2009;(1):38-42. (In Russ.)]
2. Петренко Ю.В., Ляпунова А.А., Федосеева Т.А., Мызникова И.В. Диагностика и тактика ведения врожденных пороков сердца в неонатальном периоде. Клинические рекомендации. 2016. [Petrenko YuV, Lyapunova AA, Fedoseeva TA, Myznikova IV. Diagnostika i taktika vedeniya vrozhdennykh porokov serdtsa v neonatal'nom periode. Klinicheskie rekomendatsii. 2016. (In Russ.)]
3. Neonatal Cardiology. Ed. by M. Artman, L. Mahony, D. Teitel. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2011.
4. Hiremath G, Kamat D. Diagnostic Considerations in Infants and Children with Cyanosis. *Pediatric Ann*. 2015;44(2):76-80. https://doi.org/ 10.3928/00904481-20150203-12.
5. Hiremath G, Kamat D. When to call the cardiologist: treatment approaches to neonatal heart murmur. *Pediatr Ann*. 2013;42(8):329-333. https://doi.org/10.3928/00904481-20130723-13.
6. Li AM, Wong W, Chan MH, et al. Normal pulse oximeter reading in a cyanotic infant. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(1):94-95. https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2001.00614.x.
7. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;120(5):447-58. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192576.
8. Reich JD, Miller S, Brogdon B, et al. The use of pulse oximetry to detect congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;142(3):268-272. https://doi.org/10.1067/mpd.2003.87.
9. Rohan AJ, Golombek SG. Hypoxia in the term newborn: part one-cardiopulmonary physiology and assessment. *MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 2009;34(2):106-112. https://doi.org/ 10.1097/01.NMC.0000347304.70208.eb.
10. Rudolph A. Congenital Diseases of the Heart. Clinical-Physiological Considerations. 3rd ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2009.

◆ Информация об авторах

Алия Альфредовна Биктимирова — ординатор, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Казанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. E-mail: aliya194@mail.ru.

◆ Information about the authors

Aliya A. Biktimirova — resident doctor, Department of Hospital Paediatrics. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. E-mail: aliya194@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Аэлита Асхатовна Камалова — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Казанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Дина Рашидовна Сабирова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Казанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. E-mail: dinasabirova@mail.ru.

Алмазия Раисовна Шакирова — заведующая, педиатрическое отделение № 5. ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань. E-mail: almaziaysh@mail.ru.

Чулпан Ильшатовна Гаянова — врач, педиатрическое отделение № 5. ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Резеда Мунавировна Сайфуллина — врач, педиатрическое отделение № 5. ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Лика Джамбуловна Чеминава — врач, педиатрическое отделение № 5. ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань. E-mail: likacheminava@mail.ru.

Ильсина Ильсуровна Фаттахова — ординатор, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Казанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. E-mail: ilsinafattakh@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Aelita A. Kamalova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Hospital Paediatrics. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Dina R. Sabirova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Paediatrics. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. E-mail: dinasabirova@mail.ru.

Almaziya R. Shakirova — Head, Pediatric Department No. 5. Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia. E-mail: almaziaysh@mail.ru.

Chulpan I. Gayanova — Doctor, Pediatric Department No. 5. Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Rezeda M. Saifullina — Doctor, Pediatric Department No. 5. Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia. E-mail: aelitakamalova@gmail.com.

Lika D. Cheminava — Doctor, Pediatric Department No. 5. Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia. E-mail: likacheminava@mail.ru.

Ilsina I. Fattakhova — resident doctor, Department of Hospital Paediatrics. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. E-mail: ilsinafattakh@yandex.ru.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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 «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции 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 возможность 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 редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы http://gpma.ru/science/pediatr/, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions).

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, касающим-

ся 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 присланные 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) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) 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;

4) 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;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) 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;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) 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

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (http://www.icmje.org/recommendations/), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы http://gpma.ru/science/pediatr, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» – «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

• **Авторы**. При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN http://ru.translit.ru/?account=bgn.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Matherials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0{,}05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

• **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

• В списке все работы перечисляются не в алфавитном порядке, а в порядке цитирования.

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

• В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

• Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или "... , et al."). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

– англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, http://www.amamanualofstyle.com) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

– русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisin-og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице http://ru.translit.net/?account=bgn) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 1 – С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 58. – № 4. – С. 91–103. [Shestakova MV. Moderm hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii.* 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: http://medconfer.com/node/4128. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как “British Standard”. Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой http://ru.translit.ru/?account=bgn.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском**.

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

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. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: http:// journals.eco-vector.com/index.php/pediatr, http://pediatr.gpma.ru.