

Тихоокеанский медицинский журнал

2019, № 4 (78)

Октябрь–декабрь 2019 г.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор *Шуматов В.Б.*, д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора: *Елисеева Е.В.*, д-р мед. наук, проф., *Чертков В.М.*, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор *Полушин О.Г.*, канд. мед. наук, доц.

Ответственный секретарь *Зиновьев С.В.*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Ответственные редакторы номера: *Шуматова Т.А.*, д-р мед. наук, проф., *Ни А.*, д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Беседнова Н.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Гельцер Б.И., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)

Говорин А.В., д-р мед. наук, проф. (Чита)

Гринштейн Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Красноярск)

Козлов В.К., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Хабаровск)

Козлов Р.С., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Смоленск)

Колосов В.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)

Кучма В.Р., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

Невзорова В.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Обухова Т.М., д-р мед. наук, проф., (Омск)

Пиголкин Ю.И., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)

Стегний К.В., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)

Стоник В.А., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Транковская Л.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чазова И.Е., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Черняк Б.А., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Шуматова Т.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Редакционный совет

Адрианов А.В., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Белевский А.С., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Ботвинкин А.Д., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Горовой П.Г., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Кожевников В.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Лучанинова В.Н., д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)

Мареев Ю.В., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Маркелова Е.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Перельман Ю.М., д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

Полещиков А.В., д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)

Рыжовский Б.Я., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Сомова Л.М., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чертков В.М., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Хотимченко Ю.С., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чумакова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Международный редакционный совет

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Mizukami K., MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Yamamoto M., MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Издатель: Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2 Тел.: +7 (423) 242-97-78)

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» 18410

Учредители:

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37),

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),

Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций:

ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала» 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4.

Тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор *В.Б. Шуматов*

Зав. редакцией *Е.П. Каргалова*

Редактор *И.М. Забавникова*

Технический редактор *Т.В. Петерсон*

Корректор *И.М. Луговая*

Подписано в печать 20.11.2019 г.

Отпечатано 27.11.2019 г. Печать офсетная.

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 13.

Заказ № 526. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»: 690062,

Владивосток, ул. Днепровская, 426,

тел.: +7 (423) 230-23-06

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmu.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2019

Pacific Medical Journal

2019, No. 4

October–December, 2019

RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

Editor-in-chief *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof.

Deputy editors-in-chief: *Eliseeva E.V.*, MD, PhD, Prof.; *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.

Research editor *Polushin O.G.*, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial secretary *Zinovyev S.V.*, MD, PhD, Senior Researcher

Publishing editors: *Shumatova T.A.*, MD, PhD, Prof.; *Nee A.*, MD, PhD, Prof.

Editorial board:

Besednova N.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Chazova I.E., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Chernyak B.A., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Россия)

Geltser B.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Govorin A.V., MD, PhD, Prof. (Chita, Russia)

Grinshteyn Yu.I., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Kolosov V.P., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveschensk, Russia)

Kozlov R.S., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)

Kuchma V.R., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Marinkin I.O., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)

Nezvorova V.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Obuhova T.M., MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)

Pigolkin Yu.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Shumatova T.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Stegny K.V., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Stonik V.A., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Trankovskaya L.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Editorial council:

Andrianov A.V., PhD, Prof. Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Belevsky A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Botvinkin A.D., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Chumakova G.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

Davidovich I.M., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Gorovoy P.G., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Khotimchenko Yu.S., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Kozhevnikov V.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

Luchaninova V.N., MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Mareev V.Yu., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Markelova E.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Perelman Yu.M., MD, PhD, Prof. (Blagoveschensk, Russia)

Polevshchikov A.V., PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Ryzhavsky B.Ya., MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

Somova L.M., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

International editorial council:

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Mizukami K., MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Tordhilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Yamamoto M., MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

Publisher: Pacific State Medical University
2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002
Russian Federation;
Phone: +7 (423) 242-97-78)

Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha St. Vladivostok 690091 RF)
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 RF)
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 RF)
Primorsky Krai Department of Health (2 1st Morskaya St. Vladivostok 690007 RF)

Mass media registration certificate dated

Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584

Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial address:

4 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002
Russian Federation
Phone: +7 (423) 245-56-49
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print November 20, 2019
Printed November 27, 2019
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 526.
Edition 1000 copies

Printed by

Reya Printing House
42b Dneprovskaya St. Vladivostok 690062
Russian Federation;
Phone: +7 (423) 230-23-06

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, 2019

Обзоры

Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеев А.В.
Плотные межклеточные контакты и зонулин
в формировании оральной толерантности
и пищевой аллергии 5

Ни А., Сергеева Е.В., Быкова О.Г., Семешина О.В.,
Гордеев А.В.
Клинико-эпидемиологические особенности инфекции
мочевыводящих путей у детей Приморского края 10

Лекции

Столина М.Л., Шегеда М.Г., Катенкова Э.Ю.
Нарушения сердечного ритма у детей и подростков 14

Оригинальные исследования

Красильникова Е.Ю., Комаров И.А.
Удовлетворение потребности пациентов с идиопатической
легочной артериальной гипертензией в необходимых
лекарственных препаратах 18

Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Баянова Т.А., Казанцева Е.Д.,
Криволапова О.А., Бугун О.В., Станкевич А.С.
Вакцинопрофилактика у детей: знания родителей
или компетенция врача 23

Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Ни А., Качалова О.В.
Обеспеченность витамином D у детей с аллергическими
заболеваниями при полиморфных вариантах гена VDR 29

Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С.
Молекулярные и генетические механизмы эндотелиальной
дисфункции у детей с аллергической энтеропатией 32

Чепурнова А.И., Елисева Е.В., Феоктистова Ю.В.,
Кропотов А.В.
Анализ потребления антибактериальных препаратов
при внебольничной пневмонии у детей 36

Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Сновская М.А.
Сенсибилизация к пищевым аллергенам
у детей-вегетарианцев 39

Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А.,
Воловенко В.Н., Кондрашова Н.М.
Клиническая эффективность аффинно очищенных антител
к белку S100 в комплексной реабилитации детей, перенесших
острый обструктивный бронхит на фоне перинатальной
патологии центральной нервной системы 42

Лоскутова С.А., Белоусова Т.В., Никулина А.Б.
Инфекционные осложнения у детей
после трансплантации солидных органов 47

Зернова Е.С., Григорян Л.А., Шишацкая С.Н., Катенкова Э.Ю.
Эпигенетические факторы и оптимизация алгоритма
дифференциальной диагностики гастроинтестинальной
формы пищевой аллергии и интолерантности к лактозе
у младенцев 52

Яценко А.К., Транковская Л.В., Первов Ю.Ю.,
Борисова Е.А., Грицина О.П.
Влияние питания на прорезывание постоянных зубов
у детей, проживающих во Владивостоке 56

Мельникова Е.А., Зайцева Е.А., Лучанинова В.Н.,
Крукович Е.В., Коменкова Т.С., Феоктистова Ю.В.
Дифференцированные подходы к лечению инфекции
мочевой системы у детей с учетом этиологического
фактора *Enterococcus faecalis* 60

Reviews

Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Grigoryan L.A.,
Gordeets A.V.
Tight joints and zonulin in the formation
of oral tolerance and food allergy 5

Nee A., Sergeeva E.V., Bykova O.G., Semeshina O.V.,
Gordeets A.V.
Clinical and epidemiological features of urinary tract
infection in children of Primorsky Krai 10

Lectures

Stolina M.L., Shegeda M.G., Katenkova E.Yu.
Cardiac arrhythmias in children and adolescents 14

Original Researches

Krasilnikova E.Y.,
Komarov I.A.
Drug demand satisfaction of patients
with idiopathic pulmonary arterial hypertension 18

Vanyarkina A.S., Petrova A.G., Bayanova T.A., Kazantseva E.D.,
Krivolapova O.A., Bugun O.V., Stankevich A.S.
Preventive vaccination in children: Parents' knowledge
or physician's competence 23

Sentsova T.B., Denisova S.N., Nee A., Kachalova O.V.
The availability of the vitamin D among children with allergic
disease caused by the polymorphic gene VDR 29

Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S.
Molecular and genetic mechanisms of endothelial dysfunction
in children with allergic enteropathy 32

Chepurnova A.I., Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V.,
Kropotov A.V.
Analysis of the consumption of antibacterial medications
in community-acquired pneumonia in children 36

Yasakov D.S., Makarova S.G., Snovskaya M.A.
Sensitization to food allergens
in vegetarian children 39

Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M., Pavlenko V.A.,
Volovento V.N., Kondrashova N.M.
Clinical efficacy of the affinity purified antibodies
to the protein S100 in the complex rehabilitation
of the infants with acute obstructive bronchitis affected
by perinatal pathology of central nervous system 42

Loskutova S.A., Belousova T.V., Nikulina A.B.
Infectious complications in children after transplantation
of solid organs 47

Zernova E.S., Grigoryan L.A., Shishatskaya S.N.,
Katenkova E.Yu.
Epigenetic factors and optimization of the algorithm
of differential diagnostics of gastrointestinal form
of food allergy and intolerance to lactose in infants 52

Yatsenko A.K., Trankovskaya L.V., Pervov Yu.Yu.,
Borisova E.A., Gritsina O.P.
Influence of nutrition on permanent dentition
in children living in Vladivostok 56

Melnikova E.A., Zaitseva E.A., Luchaninova V.N.,
Krukovich E.V., Komenkova T.S., Feoktistova Yu.V.
Differentiated approaches to the treatment of urinary tract
infection in children taking into account the etiological factor
Enterococcus faecalis 60

Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Верисокина Н.Е., Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Бобрышев Д.В., Железнякова Т.В., Кузьмина Е.М., Симомян А.В., Петросян М.А.
 Витамин D и провоспалительные цитокины у новорожденных от матерей с эндокринной патологией 66

Мартынова Г.П., Иккес Л.А., Богвилене Я.А.
 Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора 70

Ефремушкина А.А., Кожедуб Я.А., Суворова А.А.
 Влияние кардиореабилитации на силу кистей рук, мышечную массу и дистанцию ходьбы у мужчин среднего возраста в зависимости от дебюта ишемической болезни сердца 74

Протасова И.Н., Ильенкова Н.А., Соколовская Е.С.
 Эпидемиология серотипов пневмококка у детей с внебольничной пневмонией и носителей в г. Красноярске 78

Ковалев А.В., Скоблина Н.А., Кеменева Ю.В.
 Особенности состояния здоровья школьников, нуждами которых пренебрегают 83

Методика

Денисов М.Ю., Гильд Е.В.
 Совершенствование диагностического алгоритма при гастроинтестинальной форме пищевой аллергии у младенцев 88

Организация здравоохранения

Дмитриева О.А., Голубева А.В., Шерстюк Б.В., Косинская Е.Д.
 Ятрогенные преступления» и осложнения реанимации в педиатрии91

Наблюдения из практики

Лучанинова В.Н., Москвина Е.А., Шавкин А.Л., Зверева А.Ю., Кручина М.К.
 Врожденный нефротический синдром: трудности диагностики и лечения 95

Мартынович Н.Н., Съемщикова Ю.П., Шинкарева В.М., Холмогорова Л.В., Барзунова Т.В.
 Сложности в диагностике синдрома Швахмана–Даймонда 98

Zakharova I.N., Kuryaninova V.A., Verisokina N.E., Atanesyan R.A., Klimov L.Ya., Bobryshev D.V., Zheleznyakova T.V., Kuzmina E.M., Simonyan A.V., Petrosyan M.A.
 Vitamin D and proinflammatory cytokines in newborns from mothers with endocrine disorders 66

Martynova G.P., Ikkes L.A., Bogvilene Ya.A.
 Clinical features of infectious mononucleosis in children, depending on the etiological factor 70

Efremushkina A.A., Kozhedub Ya.A., Suvorova A.A.
 The influence of cardiac rehabilitation on the muscular strenght of the hand flexors, muscle mass and walking distance in middle-aged men, depending on the onset of coronary heart disease..... 75

Protasova I.N., Ilyenkova N.A., Sokolovskaya E.S.
 Epidemiology of pneumococcal serotypes in children with outpatient pneumonia and carriers in Krasnoyarsk 79

Kovalev A.V., Skoblina N.A., Kemeneva Yu.V.
 Characteristics of health of neglected schoolchildren 83

Methods

Denisov M.Yu., Gild E.V.
 Improved diagnostic algorithm for gastrointestinal food allergy in infants 88

Public Health Organization

Dmitrieva O.A., Golubeva A.V., Sherstyuk B.V., Kosinskaya E.D.
 “Iatrogenic crimes” and complications of intensive care in pediatrics91

Practice Observation

Luchaninova V.N., Moskvina E.A., Shavkin A.L., Zvereva A.Yu., Kruchina M.K.
 Congenital nephrotic syndrome: Difficulties of diagnosis and treatment 95

Martinovich N.N., Semschikova Yu.P., Shinkareva V.M., Holmogorova L.V., Barzunova T.V.
 Difficulties in the diagnosis of Shwachman–Diamond syndrome 98

УДК 612.33:616.34.018.7:612.017:616-053.43

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9

Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии

Н.Г. Приходченко, Т.А. Шуматова, Л.А. Григорян, А.В. Гордеев

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Обзор публикаций, посвященных молекулярным основам кишечной проницаемости и патологическим изменениям, которые приводят к ее нарушению. Рассматриваются существующие представления о кишечном барьере, плотных контактах (tight joints, TJ) и кишечной проницаемости в норме и патологии. Особое внимание уделено молекулярным основам плотных контактов, раскрыта роль нарушения регуляции компонентов TJ-комплекса в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. Показано, что оценка состояния кишечного эпителиального барьера может быть важным диагностическим критерием для контроля над течением заболевания и эффективностью лечения.

Ключевые слова: *tight joints, зонулин, проницаемость кишечника, пищевая аллергия*

Поступила в редакцию 25.07.2019 г. Принята к печати 01.10.2019 г.

Для цитирования: Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеев А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9

Для корреспонденции: Приходченко Нелли Григорьевна – канд. мед. наук, доцент Института педиатрии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

Tight joints and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy

N.G. Prikhodchenko, T.A. Shumatova, L.A. Grigoryan, A.V. Gordeets

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The study represents a review of publications covering molecular entity of intestinal permeability and changes causing its disorders. The current concepts on intestinal barrier, tight joints (TJ) and intestinal permeability under normal and pathological conditions are covered. Special attention has been given to molecular unions of tight joints; a role of dysregulation of the components of the TJ complex in the formation of oral tolerance and food allergy is disclosed. It is shown that the assessment of the intestinal epithelial barrier condition can be a significant diagnostic criterion to control the disease and to assess the effectiveness of treatment.

Keywords: *tight joints, zonulin, intestinal permeability, food allergy*

Received: 25 July 2019; Accepted: 1 October 2019

For citation: Prikhodchenko NG, Shumatova TA, Grigoryan LA., Gordeets A.V. Tight joints and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9

Corresponding author: Nelli G. Prihodchenko, MD, PhD, associate professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что желудочно-кишечный тракт – не только орган пищеварения, но и важное звено иммунитета [1–7]. Особенность его функционирования обусловлена воздействием многочисленных антигенов внешней среды, большой площадью контактов с ними (у детей около 200 м²), необходимостью сохранения равновесия между защитными реакциями против антигенных субстанций и патогенных микроорганизмов и толерантностью к питательным компонентам и комменсальной флоре [2, 8–11]. В настоящее время многие механизмы толерантности расшифрованы благодаря экспериментальным работам на животных и клиническим исследованиям. Ключевую роль в формировании оральной толерантности отводят состоянию кишечного барьера и регулированию молекулярной проницаемости

между просветом кишечника и подслизистой оболочкой [12–14]. Особый интерес вызывают молекулярные основы кишечной проницаемости и патологические изменения, которые приводят к ее изменениям при пищевой аллергии.

Кишечный барьер выстлан эпителием слизистой оболочки, содержащим муцин, иммуноглобулины и различные биоактивные пептиды [2, 15]. Это сложная многослойная система, состоящая из «статического» эпителиального и «динамического» функционального (просветная микробиота и муцин, а также антимикробные пептиды, цитокины и другие биологически активные вещества, секретируемые в просвет кишечника) барьеров [9, 14, 17–19]. Статический барьер представлен клетками кишечного эпителия, постоянно взаимодействующими друг с другом через сложную

систему межклеточных контактов [19, 20]. Среди этих контактов выделяют плотные (tight joints, TJ), которые регулируют межклеточный транспорт и предотвращают диффузию мембранных белков, адгезивные (adherens joints, AJ), которые связывают актиновый цитоскелет примыкающих друг к другу клеток, десмосомы, соединяющие промежуточные филаменты соседних клеток, и щелевые контакты, обеспечивающие прямой перенос ионов и небольших молекул [21].

Плотные контакты представляют собой мультипротеиновые комплексы, они образуют избирательно проницаемые уплотнения между апикальными и базалатеральными мембранными доменами эпителиальных клеток [18], что позволяет попадать в это пространство только мелким молекулам массой менее 500 Да и исключает проникновение антигенных белков и бактерий. Тем самым плотные контакты поддерживают целостность кишечного барьера [20]. Были охарактеризованы четыре интегральных трансмембранных белка, входящих в TJ-комплексы: окклюдины, клаудины, молекулы адгезии и трицеллюлин [21–25]. Внутриклеточные домены этих трансмембранных белков связаны с белками цитозольных каркасов, такими как белки апикальной части клеток ZO-1, ZO-2, ZO-3 (от лат. – *zonula occludens*), которые служат мостиками к цитоскелетным филаментам актина и миозина [26]. Эти белки взаимодействуют с актиновым цитоскелетом, что имеет решающее значение для поддержания структуры плотных контактов и целостности эпителиального барьера [27, 28].

Эпителий кишечника считается одной из наиболее динамичных тканей в организме человека и находится в нестойком равновесии для соблюдения баланса между пролиферацией стволовых клеток крипт, и отмиранием клеток, расположенных на поверхности ворсин [29]. На кончиках ворсинок и эпителиальной поверхности полностью дифференцированные клетки подвергаются апоптозу и отторгаются в просвет кишечника [30]. Аналогичным образом кишечный эпителий восстанавливает целостность после любой травмы или повреждения: возрождение эпителия (реорганизация смежных клеток и формирование плотных контактов) и заживление ран (созревание и дифференцировка стволовых элементов и миграция клеток) [30].

Однако процесс клеточного отторжения может потенциально поставить под угрозу целостность кишечного барьера. Недавние исследования показали, что в физиологических условиях умирающая клетка сигнализирует окружающим клеткам о сокращении структуры актомиозина [31]. Это обнаруживается чувствительным к растяжению каналом Пьезо, что приводит к перераспределению белков TJ-комплекса для кратковременного уплотнения зазора, оставленного умирающей клеткой [32]. Данный механизм кажется очень надежным, однако в условиях повышенной пролиферации перераспределяющиеся белки плотных

контактов не всегда успевают заполнить дефект. Это часто наблюдается, когда отторгается более одной эпителиальной клетки, и остается слишком большой зазор [29]. Повышенная проницаемость кишечника у новорожденных и детей первых месяцев жизни, вероятно, связана именно с высоким пролиферативным потенциалом кишечника. Структурные изменения белков плотных контактов могут происходить также при повреждении эпителиальных клеток, например, при бактериальных или паразитарных инфекциях, метаболических или воспалительных нарушениях. Причинами апоптоза эпителиоцитов становятся *Helicobacter pylori*, энтерогеморрагический шигаподобный токсин и липополисахарид *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Citrobacter* или *Giardia* [1, 33]. Так, семейство Rho ферментов Guanosine Triphosphate hydrolase (GTPases) – ключевая молекула во внутриклеточной сигнальной связи актина – может быть инактивировано бактериальными продуктами (например, *Clostridium difficile* и *Clostridium botulinum*), что приводит к реорганизации F-актина в кольцо актомиозина и изменению белковых структур плотных контактов [34]. Показано, что каспазы (клеточные протеины, участвующие в каскаде апоптоза) могут непосредственно повреждать эти белки [24].

Хотя знания о строении плотных контактов и внутриклеточных сигнальных событиях в течение последнего десятилетия значительно расширились, об их патофизиологической регуляции известно относительно мало. Открытие токсина *zonula occludens* (Zot) – энтеротоксина, экспрессируемого *Vibrio cholerae*, который обратимо открывает плотные контакты, расширило понимание сложных механизмов, регулирующих проницаемость кишечника [35]. Zot представляет собой одну полипептидную цепь массой 44,8 кДа, кодируемую бактериофагом холерного токсина, присутствующим в токсигенных штаммах *V. cholerae*. Его действие опосредуется через каскад внутриклеточных реакций, которые приводят к полимеризации актиновых микрофиламентов и последующей «разборке» плотных контактов [35]. Многочисленные исследования показали, что Zot регулирует TJ-соединения быстрым, обратимым и воспроизводимым образом. Комбинация аффинно очищенных antiZot-антител позволила идентифицировать гомолог Zot кишечника человека, который обозначается как зонулин [27, 36]. Рекомбинантный зонулин показал ожидаемое повышение проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной и тонкой кишок при тестировании *ex vivo*. Повышенная проницаемость сохранялась в течение 24 часов после воздействия зонулина и возвращалась к исходному уровню через 48 часов [37].

Физиологическая роль системы зонулина окончательно не установлена, однако не вызывает сомнения, что он задействован в регулировании плотных контактов, ответственных за перемещение жидкости, макромолекул и лейкоцитов через кишечный барьер.

Чрезмерная активация продукции зонулина, как по длительности, так и по выраженности, может приводить к избыточному и нерегулируемому повышению проницаемости эпителиального пласта.

В ряде исследований выявили нарушение состояния плотных контактов кишечника и дисрегуляцию компонентов TJ-комплекса, включая работу окклюдина, клаудинов и молекул адгезии при различных заболеваниях кишечника [14, 36, 37]. В экспериментальных моделях на животных, а также в клинических исследованиях, пищевая аллергия описывалась как процесс, связанный с явным нарушением функции кишечного барьера и повышением кишечной проницаемости [1, 4, 38].

V. Di Leo et al. [39] подвергли образец биоптата тонкой кишки воздействию аллергена *in vitro* и показали снижение уровня экспрессии TJ-белков (окклюдина и клаудина). Однако подобный эффект не обнаружился у здоровых людей после нагрузки антигеном [39]. Авторы сделали вывод, что именно нагрузка антигеном у сенсibilизированных лиц приводит к повышению кишечной проницаемости. В эксперименте на культуре клеток кишечного эпителия D.M. Wisner et al. [40] продемонстрировали, что интерлейкины 4 и 13 снижали трансэпителиальную проницаемость и селективно повышали апикально-базальное проникновение некоторых крупных белков (в частности, пероксидазы хрена). Было также показано, что интерлейкин-4 повышает продукцию клаудина-2, что прямо коррелирует с выраженностью кишечной проницаемости [39]. Установлено участие фосфатидил-инозитол-3-киназы в усилении эпителиальной кишечной проницаемости в эксперименте [41]. Описано прямое влияние на архитектуру TJ-протеаз и воспалительных цитокинов, высвобождающихся при активации тучных клеток. Так, химаза содержимого гранул тучных клеток увеличивает проницаемость кишечника и поглощение интактных антигенов через поврежденный кишечный барьер в экспериментальной модели на мышах [42]. Кроме того, протеаза-1 тучных клеток деградирует окклюдин TJ-комплекса и приводит к повышенной проницаемости эпителия при нематодозах [43]. Протеины плотных и адгезивных межклеточных контактов прямо связаны с внутриклеточным кольцом актомиозина, при этом киназа легких цепей миозина индуцирует фосфорилирование легкой цепи миозина II, тем самым влияя на структуру и функционирование соединительных белков [44, 45]. Эта киназа вызывает реорганизацию актина, окклюдина и ZO-1, что приводит к межклеточному потоку незаряженных макромолекул [46]. Известно, что она служит эффектором провоспалительных цитокинов, и ее экспрессия индуцируется фактором некроза опухоли- α [44], а ингибирование киназы легких цепей миозина может привести к потере барьерных функций в присутствии этого фактора. В эксперименте было продемонстрировано, что повышение экспрессии фактора некроза

опухоли- α , γ -интерферона и интерлейкинов 10 и 13 в слизистой оболочке кишечника у мышей приводило к повышению уровня киназы легких цепей миозина и увеличивало кишечную проницаемость [31, 46].

В некоторых работах продемонстрировано, что глиадин – основной белок пшеницы – вызывает усиленную продукцию зонулина [36, 38, 47]. Глиадин связывается с хемокиновым рецептором CXCR₃ на эпителиальных клетках кишечника, чтобы инициировать увеличение проницаемости через MyD88-зависимый выброс зонулина, что приводит к свободному прохождению глиадина и других пищевых антигенов к субэпителиальным отделам слизистой оболочки [38]. У генетически предрасположенных к аллергии лиц глиадин может привлечь и стимулировать другие CXCR₃-экспрессирующие элементы, в том числе $\gamma\delta$ T-клетки, $\alpha\beta$ T-клетки CD3⁺/CD8⁺ и NK-клетки, что активирует целый каскад иммунных реакций и способствует сенсibilизации при пищевой аллергии [47].

Другие исследования показали повышение проницаемости кишечника у детей и взрослых, страдающих пищевой аллергией, которая сохранялась даже при соблюдении элиминационной диеты [12, 19, 43]. Так, M.T. Ventura et al [43], используя тест на лактулозу/маннозу, измерили кишечную проницаемость у 21 пациента с пищевой аллергией и у 20 пациентов с пищевой гиперчувствительностью, которые находились на диете в течение 6 месяцев, и обнаружили трехкратное увеличение ее уровня по сравнению с 40 здоровыми людьми. Проницаемость кишечника положительно коррелировала с тяжестью симптомов. Другие авторы использовали тот же тест для исследования кишечной проницаемости у 131 ребенка с пищевой аллергией и в 38% случаев обнаружили повышенную проницаемость, даже при соблюдении строгой элиминационной диеты [19].

Несмотря на то, что связь между проницаемостью кишечного барьера и развитием пищевой аллергии не вызывает сомнений, остается не вполне ясным, какое событие происходит раньше. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что хронический психологический стресс повышает трансмембранное проникновение белков из просвета кишечника и предрасполагает животных к сенсibilизации орально поступающим антигеном [19]. E.E. Forbes et al. [42] установили, что стимуляция тучных клеток повышает проницаемость кишечника и способствует сенсibilизации оральным антигеном предрасположенных мышей, но кишечную сенсibilизацию удается предотвратить, используя стабилизаторы тучных клеток (на основе хромоглициевой кислоты), которые блокируют их активность и тем самым снижают кишечную проницаемость. В эксперименте на модели аллергического воспаления дыхательных путей было доказано, что повторное интратрахеальное применение протеолитически активного PenC13 (основного антигена, секретируемого грибами *Penicillium citrinum*)

приводит к повреждению плотных связей между эпителиальными клетками и способствует развитию респираторной сенсibilизации [1]. В настоящее время интерес к состоянию кишечной проницаемости в отношении ее участия в генезе аллергических заболеваний возрастает.

Оценка *in vivo* функции кишечного барьера и его проницаемости у людей в настоящее время возможна с использованием биомаркеров целостности эпителия: в экспериментальных условиях проводятся гистологические исследования и сканирующая электронная микроскопия [48]. Тем не менее существуют значительные ограничения в методах оценки этого признака в клинической практике, так как большинство из них связаны с трудоемкими и/или инвазивными процедурами и неприменимы для человека, особенно в детском возрасте. Использование неинвазивных биомаркеров, которые могут точно оценить функцию кишечного барьера и целостность эпителия в биологических субстратах, было бы полезным инструментом для прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности терапии при пищевой аллергии, а также других расстройствах, связанных с барьерной дисфункцией кишечника [49, 50].

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В., Степанова Т.Н., Грибакин С.Г. Роль нарушений барьерной функции кишечника в развитии пищевой аллергии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(2):12–9. [Borovik TE, Makarova SG, Yatsyk GV, Stepanova TN, Gribakin SG. The role of intestinal barrier function disorders in the development of food allergy in children. *Questions of Modern Pediatrics*. 2013;12(2):12–9 (In Russ.).]
2. Марьянович А.Т. Кишечный барьер, микробиота, микробиом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;2:64–9. [Marianovich AT. Intestinal barrier, microbiota, microbiome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;2:64–9 (In Russ.).]
3. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф. Факторы риска аллергических заболеваний среди детей дошкольного возраста. *Российский аллергологический журнал*. 2018;1:55–62. [Shakhova NV, Kamaltynova EM, Lobanov YuF. Risk factors of allergic diseases among preschool children. *Russian Allergological Journal*. 2018;1:55–62 (In Russ.).]
4. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Григорян Л.А., Катенкова Э.Ю. Оценка состоятельности кишечного барьера у детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(4):137. [Shumatova TA, Prikhodchenko NG, Zernova ES, Grigoryan LA, Kotenkova EY. Evaluating the viability of the intestinal barrier in children with gastrointestinal food allergies. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):137 (In Russ.).]
5. Chang J, Leong RW, Wasinger V, Ip M, Yang M, Phan TG. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology*. 2017;153: 723–31.
6. Shen L, Turner JR. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: Tight junction dynamics exposed. *Am J Physiol*. 2006;290:577–82.
7. Vivinus-Nebot M, Frin-Mathy G, Bziouche H. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: Role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut*. 2014;63:744–52.
8. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010;1:92–100. [Bondarenko VM, Ryabichenko EV. The role of intestinal barrier dysfunction in maintaining chronic inflammatory process of different localization. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2010;1:92–100 (In Russ.).]
9. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Звонкова Н.Г. Барьерная функция кишечника при пищевой аллергии у детей раннего возраста и возможности использования специализированных смесей на основе аминокислот. *Российский аллергологический журнал*. 2011;5:59–65. [Makarova SG, Borovik TE, Yatsyk GV, Zvonkova ND. Barrier function of the intestine in food allergy in young children and the possibility of using specialized mixtures based on amino acids. *Russian Allergological Journal*. 2011;5:59–65 (In Russ.).]
10. Hager CL, Ghannoum MA. The microbiome: Role in health and disease, and as a potential probiotic target in gastrointestinal disease. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1171–6.
11. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:799–809.
12. Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006;55:1512–20.
13. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of intestinal absorption and secretion. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30:145–59.
14. Quigley EMM. Leaky gut – concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(2):74–79.
15. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(5):1165–79.
16. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010;1:92–100. [Bondarenko VM, Ryabichenko EV. The role of intestinal barrier dysfunction in maintaining chronic inflammatory process of different localization. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2010;1:92–100 (In Russ.).]
17. Cunningham KE, Turner JR. Myosin light chain kinase: Pulling the strings of epithelial tight junction function. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1258:34–42.
18. Krug SM, Schulzke JD, Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin Cell Dev Biol*. 2014; 36:166–76.
19. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: A therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):9–21.
20. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: Implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2015; 13(1):11–8.
21. Goswami P, Das P, Verma AK. Are alterations of tight junctions at molecular and ultrastructural level different in duodenal biopsies of patients with celiac disease and Crohn's disease? *Virchows Arch*. 2014;465:521–30.
22. Laukoetter MG, Nava P, Lee WY. JAM-A regulates permeability and inflammation in the intestine in vivo. *J Exp Med*. 2007;204:3067–76.
23. Liu JJ, Kay TM, Davis EM. Epithelial cell extrusion zones observed on confocal laser endomicroscopy correlates with immunohistochemical staining of mucosal biopsy samples. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1895–902.

24. Poritz LS, Harris IL, Kelly AA, Koltun WA. Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig Dis Sci.* 2011;56:2802–9.
25. Raleigh DR, Marchiando AM, Zhang Y. Tight junction-associated MARVEL proteins Marvel D3, tricellulin, and occludin have distinct but overlapping functions. *Mol Biol Cell.* 2010;21:1200–13.
26. Tian S, Guo R, Wei S, Kong Y, Wei X, Wang W, et al. Curcumin protects against the intestinal ischemia-reperfusion injury: involvement of the tight junction protein ZO-1 and TNF-alpha related mechanism. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2016;20:147–152.
27. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91(1):151–75.
28. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehepato-globin-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(39):16799–804.
29. Gunther C, Neumann H, Neurath MF, Becker C. Apoptosis, necrosis and necroptosis: cell death regulation in the intestinal epithelium. *Gut.* 2013;62:1062–71.
30. Heller F, Fromm A, Gitter AH, Mankertz J, Schulzke JD. Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: Effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. *Mucosal Immunol.* 2008;1:S58–61.
31. Su L, Nalle SC, Shen L, Turner ES, Singh G, Breskin LA, et al. TNFR2 activates MLCK-dependent tight junction dysregulation to cause apoptosis-mediated barrier loss and experimental colitis. *Gastroenterology.* 2013;145:407–15.
32. Shen L. Myosin light chain phosphorylation regulates barrier function by remodeling tight junction structure. *J Cell Sci.* 2006;119:2095–106.
33. Cangemi R, Pignatelli P, Carnevale R, Bartimoccia S, Nocella C, Falcone M, et al. SIXTUS Study Group Low-grade endotoxemia, gut permeability and platelet activation in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2016;73:107–14.
34. Chang J, Leong RW, Wasinger VC. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology.* 2017;153:723–31.
35. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehepato-globin-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:16799–804.
36. Lammers KM, Lu R, Brownley J. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology.* 2008;135:194–204.
37. Edelblum KL, Turner JR. The tight junction in inflammatory disease: Communication breakdown. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9:715–20.
38. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Clemente MG, Sapone ATA, Thakar M, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:408–19.
39. Di Leo V, Yang PC, Berin MC, Perdue MH. Factors regulating the effect of IL-4 on intestinal epithelial barrier function. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;129(3):219–27.
40. Wisner DM, Harris III LR, Green CL, Poritz LS. Opposing regulation of the tight junction protein claudin-2 by interferongamma and interleukin-4. *J Surg Res.* 2008;144(1):1–7.
41. Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut.* 2006;55:1512–20.
42. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP. IL-9-nd mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med.* 2008;205(4):897–913.
43. Ventura MT, Polimeno L, Amoruso AC. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis.* 2006;38:732–6.
44. Wang F, Graham WV, Wang Y. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol.* 2015;166:409–19.
45. Su L, Nalle SC, Shen L. TNFR2 activates MLCK-dependent tight junction dysregulation to cause apoptosis-mediated barrier loss and experimental colitis. *Gastroenterology.* 2013;145:407–15.
46. Thomas KE, Sapone A, Fasano A, Vogel SN. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in celiac disease. *J Immunol.* 2006;176:2512–21.
47. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Ни А.Н. Зонулин, фактор некроза опухоли- α и оксид азота в диагностике IgE-зависимой и IgE-независимой пищевой аллергии у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2017;2:18–20. [Shumatova TA, Prikhodchenko NG, Nee AN. Zonulin, tumor necrosis factor- α and nitric oxide in the diagnosis of IgE-dependent and IgE-independent food allergy in children. *Pacific Medical Journal.* 2017;2:18–20 (In Russ.)].
48. Rasmussen DN, Karstensen JG, Riis LB. Confocal laser endomicroscopy in inflammatory bowel disease – A systematic review. *J Crohn's Colitis.* 2015;9:1152–9.
49. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2:61–9.
50. Thuijls G, Derikx JPM, de Haan J. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2010;44:14–9.

УДК 616.6-022.7-07-08(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-10-13

Клинико-эпидемиологические особенности инфекции мочевыводящих путей у детей Приморского края

А. Ни, Е.В. Сергеева, О.Г. Быкова, О.В. Семешина, А.В. Гордеец

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В обзоре проанализированы данные эпидемиологического исследования распространенности инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), острого и хронического пиелонефритов у детей в Приморском крае. Установлено достоверное влияние природно-климатических и гелиогеофизических факторов риска на заболеваемость пиелонефритом в детском возрасте. Определены наиболее значимые факторы риска развития ИМВП в Приморском крае. Представлены клинико-лабораторные особенности течения данной патологии у детей на современном этапе. Расширены представления о патогенезе бактериально-воспалительного процесса в мочевой системе: определена роль фактора некроза опухоли- α и его растворимого рецептора 2-го типа в персистенции и прогрессировании воспалительного процесса, который может привести к неизбежным склеротическим изменениям в ткани почек. Определена роль оксида азота в патогенетических механизмах нефрогенной гипертензии у детей. Рассмотрена комплексная реабилитация больных с использованием местных минеральных вод. Полученные материалы могут быть применены в дальнейшей научно-исследовательской практике, в работе детских лечебно-профилактических учреждений городов и районов Приморского края.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, возбудители, дети, диагностика, реабилитация

Поступила в редакцию 03.09.2019 г. Принята к печати 05.11.2019 г.

Для цитирования: Ни А., Сергеева Е.В., Быкова О.Г., Семешина О.В., Гордеец А.В. Клинико-эпидемиологические особенности инфекции мочевыводящих путей у детей Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:10–3. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-10-13

Для корреспонденции: Сергеева Елена Васильевна – ассистент Института педиатрии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-4465-3471; e-mail: sergeeva.elenav@mail.ru

Clinical and epidemiological features of urinary tract infection in children of Primorsky Krai

A. Nee, E.V. Sergeeva, O.G. Bykova, O.V. Semeshina, A.V. Gordeets

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The review covers the findings of the epidemiological trial on urinary tract infections (UTI) incidence, acute and chronic pyelonephritis in children of Primorsky territory. The significant impact of environmental climatic and heliogeophysical risk factors on pyelonephritis morbidity in children was detected. The most significant factors of UTI development in Primorsky territory were defined. Clinical and laboratory features of this pathology in children at the present day are represented. The ideas of pathogenesis of bacterial inflammation in urinary tract have been broaden. The role of tumor necrosis factor- α and its type 2 soluble receptor in persistence and in progression of the inflammation process, which can lead to non-reversible sclerotic changes in kidney tissue, was determined. The role of nitrogen oxide in pathogenetic mechanisms of renal hypertension in children was determined. The complex rehabilitation of patients with local mineral water was considered. The obtained data can be used in further researches, in the work of children's medical institutions of cities and regions of Primorsky territory.

Keywords: urinary tract infection, causative agents, children, diagnostics, rehabilitation

Received: 3 September 2019; Accepted: 5 November 2019

For citation: Nee A, Sergeeva EV, Bykova OG, Semeshina OV, Gordeets AV. Clinical and epidemiological features of urinary tract infection in children of Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:10–3. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-10-13

Corresponding author: Elena V. Sergeeva, MD, assistant, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4465-3471; e-mail: sergeeva.elenav@mail.ru

Одной из актуальных проблем педиатрии и нефрологии в настоящее время считаются инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) [1–3]. Между тем, состояние этой проблемы на Дальнем Востоке России в целом и в Приморском крае в частности освещено в специальной литературе крайне скудно, что мешает повышению качества медицинской помощи пациентам с указанной патологией в регионе [4].

По данным эпидемиологических исследований, частота заболеваний органов мочевой системы среди детей в Приморском крае составляет 26,2 на 1000 соответствующего населения в год [4]. В структуре заболеваемости ведущее место занимают ИМВП, включая пиелонефрит (24,8 на 1000 детей), на втором месте находятся нефриты (1,2 на 1000 детей), на третьем – уролитиаз (0,3 на 1000 детей). Более высокая

заболеваемость ИМВП зафиксирована в северных районах Приморского края и на приханкайской низменности [4, 5]. Указанные особенности могут быть связаны с различиями в климатических условиях, уровне жизни и экологии данных регионов. В 2013 г., по свидетельству О.Г. Быковой и др. [6], распространенность ИМВП среди детей Приморского края составила 28,8 на 1000 детского населения, что выше среднероссийского показателя.

С помощью статистического анализа были выявлены значимые факторы риска возникновения ИМВП у детей в Приморье. Наибольший удельный вес здесь принадлежит (в порядке убывания): нарушениям физического развития (20,7%), гипероксалурии (15,9%), наличию перекисей в моче (12,6%), липидурии (10,4%), заболеваниям почек у родственников (8,6%), I или IV группе крови у отца (7,3%), патологии при сонографии почек (6,3%), I или IV группе крови у ребенка (5,4%), второму и более порядковому номеру беременности у матери (4,8%), гиперуратурии (4,2%) и экссудативно-катаральному диатезу (3,8%) [4, 7]. Доказана достоверная связь между микробно-воспалительными заболеваниями почек и патологией желудочно-кишечного тракта (гастритом и язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки), а также обменными нарушениями (ожирением, дисметаболической нефропатией и мочекаменной болезнью) [4, 8]. Установлено и достоверное влияние на заболеваемость ИМВП среди детей и подростков экзогенных факторов: при низких температурах и воздействии электромагнитного излучения Солнца с частотой 245, 410 и 606 МГц фиксируется увеличение случаев микробно-воспалительных заболеваний почек, причем развитие клинических симптомов имеет отсроченный характер от момента воздействия природных факторов – в среднем на 2–3 месяца. Поэтому мероприятия по предупреждению рецидивов ИМВП среди детей и подростков в Приморском крае, по мнению специалистов, рекомендуется проводить в декабре–январе и июне–августе [4–6].

В этиологической структуре ИМВП у детей во Владивостоке в условиях амбулаторного приема из года в год основным этиологическим агентом служит *Escherichia coli* (до 77%), далее следуют *Enterobacter* spp. (до 24%), *Proteus mirabilis* (до 21%) и *Enterococcus faecalis* (до 15%). В последние годы в единичных случаях высеваются *Citrobacter freundii* и *Klebsiella pneumoniae*. В отделениях новорожденных КДКБ № 1 (Владивосток) с 2007 по 2013 г. ведущая роль в этиологии ИМВП принадлежала *E. faecalis* (до 75%), но с 2014 г. лидирующую позицию занимает *E. coli* (до 59%), удельный вес энтерококка снизился до 43%, а частота выявления *Enterobacter* spp. колеблется от 4 до 15%. В последние годы наблюдается снижение этиологической роли *Pseudomonas aeruginosa* (с 8 до 0,9%). Почти ежегодно из мочи новорожденных выделяются *C. freundii* (5,9%). С 2014 г. в анализах мочи обнаруживается *Candida* (2%), а в 2016 г. впервые был высеян *Proteus* spp. [4, 6].

Ведущим патогеном в отделении урологии КДКБ № 1 остается *E. coli* (до 66%), вторым по значимости этиологическим агентом служит *E. faecalis* (до 33%). Также нередко выявляется *Proteus* spp., хотя в течение 10 лет частота его выделения снизилась с 15 до 9,5%. Отмечается тенденция к снижению удельного веса *P. aeruginosa* (до 8,8%) и *Enterobacter* spp. (до 14%). Хотя ранее *C. freundii* выделялся только у новорожденных с ИМВП, с 2014 г. этот уропатоген в единичных случаях обнаруживается и у пациентов урологического отделения. С того же года здесь выделяются *Candida* и *K. pneumoniae*. В нефрологическом отделении КДКБ № 1 *E. coli* не только занимает лидирующую позицию среди всего спектра микробов, вызывающих ИМВП, но и имеет тенденцию к увеличению частоты встречаемости у детей (до 74%). В этом отделении стационара при инфекционно-воспалительных заболеваниях почек из года в год выделяется *E. faecalis* (20%), а удельный вес *Proteus* spp., *P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp. снижается. В последние годы среди пациентов урологического отделения регистрируются единичные случаи высева *Morganella morganii* и *C. freundii*, в 2016 г. в анализах мочи обнаружены грибы рода *Candida* [4, 6]. Таким образом, ведущую этиологическую роль в возникновении ИМВП у детей играют бактерии семейства Enterobacteriaceae. Среди уропатогенов в Приморье, как и в целом по Российской Федерации [1, 2], наиболее часто встречается кишечная палочка.

Было установлено, что вторичный обструктивный пиелонефрит среди детей в Приморском крае чаще развивался у мальчиков (53,2%), на фоне врожденного гидронефроза (39,2%), пузырно-мочеточникового рефлюкса (31,6%) и нефроптоза (16,4%). Наиболее частыми симптомами пиелонефрита у детей оказались боли в поясничной области (74,7%), изменения в анализах мочи (49,4%), ночное и/или дневное недержание мочи (48,1%), интоксикация (46,8%). В 27,3% случаев заболевание провоцировали острые респираторные вирусные инфекции. Почти у всех детей (94,9%) был отягощен перинатальный анамнез. У ближайших родственников чаще, чем в популяции, встречались заболевания почек, гипертоническая болезнь, патология желудочно-кишечного тракта. Больше половины новорожденных (68,4%) находилось на раннем искусственном вскармливании. У детей с хроническим вторичным пиелонефритом в 38% наблюдений определялась 0(I) группа крови. У 30% детей заболевание имело латентное течение. Отягощенный аллергологический анамнез (экссудативно-катаральный диатез, лекарственная и пищевая аллергия) зарегистрирован в 41,8% случаев, а частые респираторные заболевания – в половине наблюдений. Отклонения в физическом развитии (сниженная или низкая масса тела при нормальном или уменьшенном росте) отмечены у 29,1% детей с пиелонефритом. Среди сопутствующей патологии у таких пациентов чаще регистрировались различные варианты нейрогенных дисфункций мочевого пузыря, инфекции нижних мочевых путей,

хронический гастродуоденит, хроническая вирусная инфекция (вирусы гепатита В и С) [4, 6].

В клинической картине у детей, больных хроническим вторичным пиелонефритом, на первый план выступали болевой синдром (92,7%), расстройства мочеиспускания (75,6%) и симптомы интоксикации (58,5%). Синдром артериальной гипертензии зарегистрирован в 36,7% случаев. Мочевой синдром у детей характеризовался лейкоцитурией (100%), бактериурией (58,2%), протеинурией (53,7%) и гематурией (48,8%). Изменения в анализе крови в половине наблюдений заключались в картине типичного воспалительного симптомокомплекса (лейкоцитоз и нейтрофиллез), при этом ускоренная СОЭ регистрировалась гораздо чаще (80,5%). Функциональное состояние почек обычно страдало по тубулярному типу: никтурия (73,4%), гипо- и изостенурия (55,7%), снижение канальцевой реабсорбции (21,9%). Азотвыделительная функция почек была снижена только у детей с хронической почечной недостаточностью [4, 6].

При ультразвуковом и рентгеноурологическом исследовании в случаях пиелонефрита у детей выявлялись различные аномалии развития органов мочевой системы: гиперэхогенные включения (27,8%), мочекаменная болезнь (3,8%). При сонографии сердца малые аномалии развития были обнаружены у большинства (86,7%) пациентов. При анализе центральной гемодинамики у детей с хроническим пиелонефритом не выявлено преобладания ее нарушений какого-либо определенного типа. Уродинамическое обследование определило частое наличие гиперрефлекторного мочевого пузыря (44,1%), однако количество детей с этой формой нейрогенной дисфункции с возрастом уменьшалось [4, 6, 9].

При ИМВП в сочетании с дисметаболической нефропатией в 43,5% случаев выявлены жалобы на боли в животе, при этом у 12,9% детей с данной патологией одновременно отмечались боли в поясничной области и у 14% детей – боли при мочеиспускании. Кроме того, у трети больных регистрировались симптомы интоксикации (слабость, снижение аппетита, тошнота). Манифестация заболевания была достоверно связана с респираторно-вирусной инфекцией после предшествующего переохлаждения у 13,6% детей. В 12,9% случаев дебюту заболевания предшествовал приступ почечной колики, у 4,8% пациентов диагноз был установлен с рождения. Особенностью течения ИМВП у детей с дисметаболической нефропатией оказалась высокая частота латентного пиелонефрита без явных обострений – в 43,5% наблюдений. Лишь у 17,7% детей обострения протекали с высокой активностью процесса [8].

Таким образом, течение ИМВП, включая пиелонефрит, у детей на современном этапе характеризуется, прежде всего, отсутствием или стертой клинической симптоматикой, с чем связано выявление заболевания при профилактическом осмотре или случайном обследовании.

Немаловажный вклад в диагностику хронических микробно-воспалительных заболеваний почек внесли исследователи Приморского края. О.Г. Быковой и др. [6, 10] была предложена математическая модель, с помощью которой можно рассчитать вероятность хронизации бактериального процесса в почечной паренхиме. Авторами доказана патогенетическая роль рецепторов 2-го типа фактора некроза опухоли- α в развитии иммунной дисфункции почек и установлено, что детей со сниженным уровнем этих рецепторов в крови и моче необходимо относить к группе риска по хроническому течению пиелонефрита.

В работах Е.Г. Агапова и др. [11, 12] отражено патогенетическое значение оксида азота и NADPH-диафоразы в развитии почечной гипертензии у детей с хроническим пиелонефритом. Также этими исследователями выделены и проанализированы факторы риска нефрогенной гипертензии у детей и предложены профилактические мероприятия для уменьшения вероятности ее развития при хронической почечной недостаточности. На практике целесообразно учитывать косвенные лабораторные критерии активности NADPH-диафоразы в почечных структурах: уровень гемоглобина крови, количество лейкоцитов (в т.ч. эозинофилов) в периферической крови, уровень мочевины и β -липопротеинов в сыворотке крови, уровень протеинурии и суточной экскреции оксалатов, а также удельный вес мочи, величины клубочковой фильтрации и реабсорбции. Данные критерии на сегодняшний день можно считать достоверными предвестниками нефрогенной гипертензии [4, 11, 12].

На основании ряда исследований была разработана программа реабилитации пациентов с ИМВП приморскими минеральными водами [7, 8, 12, 13]. Горноводненские минеральные воды рекомендуют использовать при хронических пиелонефритах, у детей с дисметаболической нефропатией и нейрогенным мочевым пузырем. В работе О.В. Семешинной и др. [8] определены и доказаны критерии эффективности внутреннего применения Горноводненской минеральной воды у детей: увеличение диуреза и соотношения Na^+/Cl^- , нарастание экскреции с одновременным снижением концентрации ионов кальция в моче, увеличение магнийуреза, приводящее к снижению соотношения $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ в среднем в три раза, полная нормализация экскреции оксалатов и мочевой кислоты. Подтверждена эффективность лечения минеральной водой источника «Горноводное» в катамнезе на основе урежения частоты обострений ИМВП и пиелонефритов. Программа реабилитации пациентов с ИМВП с использованием местных минеральных вод продемонстрировала высокую эффективность: улучшились лабораторные показатели, уменьшилось количество рецидивов. Комплексная реабилитация с применением минеральных вод с учетом климатических особенностей Приморского края привела к удлинению ремиссий и снижению частоты рецидивов ИМВП и пиелонефрита у детей [4, 8, 13, 14].

Таким образом, комплексные исследования, направленные на анализ особенностей эпидемиологии заболеваний органов мочевой системы у детей Приморского края, позволили выявить экзогенные и эндогенные факторы риска развития и прогрессирования ИМВП и пиелонефрита, определить прогноз этих заболеваний и дать оценку их значимости. Полученные данные уточняют некоторые теоретические аспекты в области этиологии и патогенеза ИМВП у детей. Разработана и научно обоснована система профилактического наблюдения, которая предусматривает многоуровневый подход и обеспечивает предупреждение, раннюю диагностику заболеваний почек и эффективную реабилитацию детей в Приморском крае. Представленные материалы могут быть использованы в дальнейшей научно-исследовательской практике, в работе детских лечебно-профилактических учреждений городов и районов Приморского края.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Зыкова Л.С. Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей в XXI веке. *Оренбургский медицинский вестник*. 2016;2(14):49–56. [Vyalkova AA, Gritsenko VA, Zyкова LS, Gordienko LM. Infection of the urinary system in children in the XXI century. *Orenburg Medical Herald*. 2016;2(14):49–56 (In Russ.).]
2. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э. Б., Свинцицкая В.И., Бекмурзаева Г.Б. Инфекция мочевых путей у детей: что нужно знать педиатру и нефрологу. *Медицинский совет*. 2015;14:114–8. [Zakharova IN, Osmanov IM, Mumladze EB, Svincickaya VI, Bekmurzaeva GB. Urinary tract infection in children: What the pediatrician and nephrologist need to know. *Medical Council*. 2015;14:114–8 (In Russ.).]
3. Ни А.Н., Сергеева Е.В., Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Григорьев Л.А., Катенкова Э.Ю., Шишадская С.Н. Возможности использования маркера L-FABP в диагностике повреждения почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27874> (дата обращения: 03.08.2019 г.). [Ni AN, Sergeeva EV, Shumatova TA, Prihodchenko NG, Zernova ES, Grigoryan LA, Katenkova EYu, Shishadskaya SN. Possibilities for using the L-FABP marker in the diagnosis of kidney damage. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27874>; Accessed: 3 August 2019 (In Russ.).]
4. Ни А. *Болезни почек и мочевых путей у детей Приморского края*: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 326 с. [Ni A. *Diseases of the kidneys and urinary tract in children of Primorsky Krai*. PhD thesis. Moscow; 2005. 326 p. (In Russ.).]
5. Ни А., Лучанинова В.Н., Ковальчук В.К., Колдаев В.М., Быкова О.Г. Роль сезонных факторов в развитии болезней мочевой системы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;1:41–6. [Ni A, Luchaninova VN, Kovalchuk VK, Koldayev VM, Bykova OG. Role of seasonal factors in the development of urinary system diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;1:41–6 (In Russ.).]
6. Быкова О. Г. *Дифференцированные подходы к наблюдению за детьми с пиелонефритом в амбулаторных условиях*: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2014. 145 с. [Bykova OG. *Differentiated approaches to monitoring children with pyelonephritis in the outpatient setting*. PhD thesis. Vladivostok; 2014. 145 p. (In Russ.).]
7. Лучанинова В.Н., Ни А., Погодаева Т.В., Быкова О.Г., Ковальчук В.К., Семешина О.В. Факторы риска и региональные причины заболеваний органов мочевой системы у детей в Приморском крае. *Экология человека*. 2012;8:37–41. [Luchaninova VN, Ni A, Pogodaeva TV, Bykova OG, Kovalchuk VK, Semeshina OV. Risk factors and regional causes of diseases of the urinary system in children in Primorsky Krai. *Human Ecology*. 2012;8:37–41 (In Russ.).]
8. Семешина О.В., Лучанинова В.Н., Ковальчук В.К., Мельникова Е.А. Распространенность мочекаменной болезни у детей в городах Приморского края с различной антропогенной нагрузкой. *Экология человека*. 2014;6:25–9. [Semeshina OV, Luchaninova VN, Kovalchuk VK, Melnikova EA. Prevalence of urolithiasis in children of Primorsky Krai towns with different anthrop-man-induced load. *Human Ecology*. 2014;6:25–9 (In Russ.).]
9. Ни А.Н., Быкова О.Г., Рябухина Е.В., Семешина О.В. Особенности течения острого пиелонефрита у детей на современном этапе. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5 URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22348> (дата обращения: 03.08.2019 г.). [Ni AN, Bykova OG, Ryabuhina EV, Semeshina OV. Features of the course of acute pyelonephritis in children at the present stage. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22348>; Accessed: 3 August 2019 (In Russ.).]
10. Ни А., Быкова О.Г., Васильева Т.Г. Диагностическая роль фактора некроза опухоли-альфа и его рецептора второго типа в моче и крови у детей с пиелонефритом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;4:29–30. [Ni A, Bykova OG, Vasilyeva TG. Diagnostic role of tumor necrosis factor-alpha and its second type receptor in urine and blood in children with pyelonephritis. *Pacific Medical Journal*. 2014;4:29–30 (In Russ.).]
11. Агапов Е.Г., Лучанинова В.Н., Елисеева Е.В., Ни А. Оксид азота (NO) в формировании артериальной гипертензии при obstructивном пиелонефрите у детей. *Нефрология и диализ*. 2006;8(1):36–42. [Agapov EG, Luchaninova VN, Eliseeva EV, Ni A. Nitric oxide (NO) in the formation of arterial hypertension in children with obstructive pyelonephritis. *Nephrology and Dialysis*. 2006;8(1):36–42 (In Russ.).]
12. Агапов Е.Г., Лучанинова В.Н., Ни А.Н. Современные взгляды на этиологию и патогенез нефрогенной гипертензии у детей. Роль оксида азота. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2001;4:72–78. [Agapov EG, Luchaninova VN, Ni AN. Current views on the etiology and pathogenesis of nephrogenic hypertension in children. The role of nitric oxide. *Far Eastern Medical Journal*. 2001;4:72–78 (In Russ.).]
13. Лучанинова В.Н., Гвозденко Т.А., Ни А., Догадина Н.А. Возможности использования минеральных вод Приморского края для лечения и профилактики заболеваний органов мочевыводящей системы у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2002;1:21–4. [Luchaninova VN, Gvozdenco TA, Ni A, Dogadina NA. Possibilities of using mineral waters of the Primorsky Territory for treating and preventing diseases of the urinary system in children. *Pacific Medical Journal*. 2002;1:21–4 (In Russ.).]
14. Ни А., Лучанинова В.Н., Попова В.В., Леонтьева Л.Ю. Бальнеотерапия детей с заболеваниями почек обменно-воспалительного генеза и нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря Горноводненским нарзаном. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2002;1:85–6. [Ni A, Luchaninova VN, Popova VV, Leonteva LYu. Balneotherapy of children with metabolic and inflammatory diseases of the kidneys and neurogenic bladder dysfunctions by Gorodnovodsk narzan. *Pacific Medical Journal*. 2002;1:85–6 (In Russ.).]

УДК 616.12-008.318-053.2-07-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-14-17

Нарушения сердечного ритма у детей и подростков

М.Л. Столина, М.Г. Шегеда, Э.Ю. Катенкова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В лекции освещены современные представления о разнообразных причинах нарушений сердечного ритма у детей и подростков, дана рабочая классификация аритмий, основанная на их патофизиологических механизмах. Представлена диагностика нарушений ритма, включающая клинические критерии, различные инструментальные и ультразвуковые методы исследования. Выделена группа жизнеугрожаемых аритмий, которые считаются одной из основных причин внезапной сердечной смерти. Дана характеристика каждому виду жизнеугрожаемой аритмии. В лечении представлены медикаментозные и хирургические методы.

Ключевые слова: *педиатрическая клиника, нарушения сердечного ритма, жизнеугрожаемые аритмии, диагностика, лечение*

Поступила в редакцию 15.07.2019 г. Принята к печати 01.11.2019 г.

Для цитирования: Столина М.Л., Шегеда М.Г., Катенкова Э.Ю. Нарушения сердечного ритма у детей и подростков. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;4:14–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-14-17

Для корреспонденции: Столина Марина Львовна – канд. мед. наук, доцент института педиатрии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острикова, 2), ORCID: 0000-0002-3542-7851; e-mail: stolina@inbox.ru

Cardiac arrhythmias in children and adolescents

M.L. Stolina, M.G. Shegeda, E.Yu. Katenkova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The lecture covers modern concepts of various causes of cardiac arrhythmias in children and adolescents. The working classification of arrhythmias, based on their pathophysiological mechanisms, is given. The diagnostics of cardiac arrhythmias including clinical criteria, various instrumental and ultrasound methods are presented. The group of life-threatening arrhythmias, which are considered to be one of the main causes of sudden cardiac death, is distinguished. Each type of life-threatening arrhythmias is defined. Medical and surgical methods of treatment are presented.

Keywords: *pediatric clinic, cardiac arrhythmias, life-threatening arrhythmias, diagnostics, treatment*

Received: 15 July 2019; Accepted: 1 November 2019

For citation: Stolina ML, Shegeda MG, Katenkova EYu. Cardiac arrhythmias in children and adolescents. *Pacific Medical Journal.* 2019;4:14–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-14-17

Corresponding author: Marina L. Stolina, MD, PhD, associate professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3542-7851; e-mail: stolina@inbox.ru

Аритмия – это любой сердечный ритм, отличный от нормального по частоте, регулярности, проведению импульса и последовательности активаций предсердий и желудочков. Многообразие форм аритмий, трудности их диагностики и лечения представляют проблему для педиатров и кардиологов, которая сегодня считается одной из самых актуальных в детской кардиологии, конкурируя с врожденными пороками сердца. Аритмии выявляются во всех периодах детского и подросткового возраста, однако наибольший риск относится к новорожденности и грудному возрасту, 4–5, 7–8 и 12–16 годам. Точных данных о распространенности нарушений ритма сердца среди детей и подростков нет, а их статистическая оценка затруднена тем, что и у здоровых детей могут регистрироваться эпизоды аритмий. Так, по данным М.А. Школьниковой [1], у здоровых учащихся наиболее часто встречаются миграция водителя ритма, брадикардия, ускоренный предсердный ритм, экстрасистолия, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, атриовентрикулярная блокада 1-й степени.

К особенностям нарушений сердечного ритма в детском и подростковом возрасте относят частое бессимптомное течение, которое затрудняет раннюю диагностику, не позволяет уточнить длительность заболевания и время его начала. В связи с этим для детей характерно случайное выявление аритмий при профилактической электрокардиографии (ЭКГ), при смене врача, при профосмотрах. Манифестация заболевания может характеризоваться быстрым формированием сердечной недостаточности, особенно в периоде новорожденности и грудном возрасте, и приводить к летальному исходу.

Классификация аритмий

Выделяют следующие **причины аритмий** в детском и подростковом возрасте:

1) *экстракардиальные:*

- ♦ нарушения иннервации сердца при повреждении (прежде всего перинатальном) центральной и вегетативной нервной системы;

- ♦ наследственно детерминированная неполноценность вегетативной регуляции;
- ♦ травмы, опухоли головного мозга;
- ♦ нейроинфекции;
- ♦ психогенные расстройства;
- ♦ нарушения нейро-гуморальной (в том числе эндокринной) регуляции, влияющие на течение электрических процессов в специализированных и сократительных клетках сердца;
- ♦ метаболические сдвиги (нарушения водно-электролитного обмена: гипо- или гиперкальциемия, магнемия, калиемия), действие лекарственных препаратов, гипо- или гипертермия.

2) кардиальные:

- ♦ органическая патология сердца: врожденные пороки (прежде всего – аномалия Эбштейна, дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, атриовентрикулярная коммуникация и др.), приобретенные пороки и опухоли сердца;
- ♦ заболевания миокарда с повреждением электрогенных мембран или разрушением клеточных структур: миокардиты, поражения сердца при диффузных заболеваниях соединительной ткани, ревматической лихорадке и хронической ревматической болезни сердца, кардиомиопатии, дегенерация миокарда при сахарном диабете, гипотиреозе, тиреотоксикозе, полихимиотерапии;
- ♦ эндокардиты, перикардиты, легочная гипертензия, артериальная гипертензия, механическое воздействие (при катетеризации и ангиографии);
- ♦ травмы сердца;
- ♦ интоксикации (алкоголь, кофеин и др.) и электролитные нарушения;
- ♦ наследственные синдромы, врожденные аномалии проводящих путей сердца, аритмогенная дисплазия правого желудочка.

3) сочетанные: дисрегуляторные процессы и органическая кардиальная патология.

4) идиопатические: электрическая болезнь сердца, первичная электрическая нестабильность миокарда.

В формировании экстракардиальных причин ведущую роль отводят неблагоприятному течению беременности и родов, недоношенности, внутриутробной гипотрофии, инфицированию плода, порождающих нарушения морфогнеза и функциональную незрелость проводящей системы сердца. Идиопатические причины аритмий относят к ионным каналопатиям, поскольку они обусловлены мутациями в генах, кодирующих синтез белков клеточных мембран, ответственных за трансмембранные ионные потоки калия и натрия. К таким нарушениям ритма сердца причисляют синдромы удлиненного и укороченного интервала QT, катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию, синдром Бругада.

К **патогенетическим механизмам**, вызывающим изменения сердечного ритма, относят: а) нарушения формирования импульса (номотопные, связанные с изменением активности синусового узла, и гетеротопные – результат аномальных электрофизиологических механизмов возбуждения миокарда), б) нарушения

проведения импульса, в) нарушения образования и проведения импульса (комбинированные аритмии) [2, 3].

Электрофизиологические механизмы аритмий:

- ♦ триггерная (наведенная, пусковая) активность – активация латентных проводящих путей при угнетении активности синусового узла;
- ♦ аномальный автоматизм – активация клеток, способных к автоматической деятельности, но в нормальных условиях ее не проявляющих;
- ♦ механизм «ри-ентри» (*от англ.: re-entry* – повторный ход волны), когда импульс совершает движение по замкнутому кругу.

Данные механизмы положены в основу **рабочей классификации аритмий**, предложенной Н.А. Белоконов в 1987 г., которая актуальна до настоящего времени:

- I. Аритмии, связанные с нарушениями автоматизма (номотопные – синусовая аритмия, тахикардия и брадикардия, гетеротопные – экстрасистолия, пароксизмальная и непароксизмальная тахикардия, трепетание и мерцание предсердий и желудочков).
- II. Аритмии, связанные с нарушениями проводимости – блокады (синаурикулярная, внутрипредсердная, атриовентрикулярная, внутривентрикулярная).
- III. Комбинированные аритмии (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная диссоциация, синдром преждевременного возбуждения желудочков).

Условно все нарушения ритма сердца в детском возрасте можно разделить на тахикардии, брадикардии и экстрасистолии.

Диагностика аритмий у детей и подростков

Диагностика аритмий включает в себя выявление жалоб на перебои, замиранья сердца и сердцебиения, одышку, возникновение синкопальных и пресинкопальных состояний. В подростковом периоде жалобы часто имеют более эмоциональную окраску, обусловленную психовегетативными нарушениями. Детей беспокоят эмоциональность, раздражительность, кардиалгии, нарушения сна. При этом важно отметить, что в раннем возрасте аритмии могут протекать бессимптомно, маскироваться другими заболеваниями, вызывать быстрое развитие сердечной недостаточности или становиться причиной внезапной сердечной смерти.

При сборе анамнеза выделяют неблагоприятное течение перинатального периода, семейную отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, повторные острые заболевания, наличие очагов хронической инфекции. При осмотре обращают внимание на неврологическую симптоматику, психовегетативные нарушения, признаки дисплазии соединительной ткани, отставание в психомоторном развитии, симптомы сердечной недостаточности (одышку, тахикардию, отеки, увеличение печени), признаки органического поражения сердца (деформацию грудной клетки, расширение границ сердца, неритмичность тонов, тахикардию, брадикардию, экстрасистолию, дефицит пульса, наличие шума) [3].

Подтверждением нарушения сердечного ритма служат изменения на электрокардиограмме [4–7]. С учетом

зачастую бессимптомного течения аритмий ЭКГ позволяет выявить нарушение ритма при исследовании в декретированные сроки. Также в диагностике полезен суточный (холтеровский) мониторинг электрической активности сердца [8]. При необходимости может быть использовано ревил-имплантируемое устройство, работающее по типу петлевых регистраторов ЭКГ, с длительностью мониторинга до трех лет [9]. По показаниям выполняется ЭКГ с пробами: с физической нагрузкой, фармакологическими и функциональными тестами [4–7]. Также проводят электроэнцефалографию, назначают консультации невролога и генетическое обследование для исключения наследственно детерминированных нарушений структуры мембранных каналов кардиомиоцитов – каналопатий. Лабораторно исключают воспалительные процессы и электролитные нарушения. Магнито-резонансная томография сердца и компьютерная томография выполняются по показаниям. При необходимости уточнения характера поражения и определения тактики ведения клиничко-лабораторный анализ дополняется чреспищеводной электрокардиостимуляцией или электрофизиологическим исследованием.

Лечение аритмий у детей и подростков

Терапия нарушений сердечного ритма включает в себя немедикаментозные и медикаментозные методы, а также хирургические и интервенционные вмешательства: установка искусственных водителей ритма (возможна со второго дня жизни) и кардиовертеров-дефибрилляторов, радиочастотная абляция, криоабляция и др. Медикаментозное лечение можно разделить на два основных направления – ургентная терапия и хроническая фармакотерапия. В экстренном лечении нуждаются пациенты, страдающие нарушениями сердечного ритма с высоким риском сердечной недостаточности, остановки сердца, внезапной сердечной смерти [10–16].

Среди нарушений ритма у детей и подростков выделяют *жизнеугрожающие аритмии*, сопряженные с высоким риском внезапной сердечной смерти. Внезапной считается смерть в срок от нескольких минут до 24 часов от момента появления симптомов вследствие асистолии или фибрилляции желудочков у детей, которые до этого времени находились в физиологически и психологически стабильном состоянии [2, 3].

Потенциально опасные нарушения сердечного ритма у детей и подростков

К потенциально опасным нарушениям сердечного ритма относят:

- ♦ наджелудочковые тахикардии;
- ♦ желудочковые тахикардии;
- ♦ полную атриовентрикулярную блокаду;
- ♦ синдром слабости синусового узла;
- ♦ синдром удлиненного интервала QT;
- ♦ синдром укороченного интервала QT;
- ♦ синдром Бругада.

Пароксизмальная тахикардия – это внезапно возникшее учащение сердечного ритма, которое длится от нескольких минут до нескольких часов или суток

и также внезапно прекращается. Различают наджелудочковую и желудочковую формы пароксизмальной тахикардии.

При *наджелудочковых тахикардиях* наиболее тяжелые проявления связывают с дополнительными аномальными путями проведения импульса (по пучку Кента – синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, по пучку Махайма – синдром Lown-Ganong-Levine). При этих тахикардиях источник ритма располагается выше бифуркации пучка Гиса, в предсердиях и атриовентрикулярном узле. Характерно учащение ритма более 200 ударов в минуту у новорожденных и детей первого года жизни и более 160 ударов в минуту – у детей старшего возраста. Чаще всего причиной возникновения данного вида аритмии становится синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Для клинических проявлений тахикардий у детей раннего возраста характерны выраженное беспокойство, рвота, отказ от еды, внезапно появившаяся одышка, бледность, потливость. В старшем возрасте ребенок может пожаловаться на приступ сердцебиения, ощущение «трепетания» за грудиной, в кончиках пальцев, боли в сердце, чувство страха. У части пациентов развивается пресинкопальное состояние и синкопа.

Купирование приступа начинается с вагусных проб, которые наиболее эффективны в первые 25–35 минут. У детей раннего возраста – это переворот вниз головой на несколько минут, прикладывание пузыря со льдом к лицу (рефлекс погружения), проба Вальсавы (надавливание на корень языка), натуживание. Медикаментозную терапию начинают с внутривенного болюсного введения аденозина. Доза в периоде раннего возраста – 0,15 мг/кг, для детей старше года – 0,1 мг/кг, максимальная доза – 0,3 мг/кг. Введение можно повторить еще два раза с интервалом не менее двух минут. При отсутствии эффекта применяют амиодарон – 5–10 мг/кг, болюсно (при отсутствии эффекта можно продолжить введение в дозе 10 мг/кг в сутки на 5% растворе глюкозы). Хирургические методы лечения – радиочастотная абляция, криоабляция – используются при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии при наличии показаний.

Желудочковая тахикардия – это ускоренный ритм, включающий три и более комплексов, источником которого служит импульс, возникающий в ножках пучка Гиса, волокнах Пуркинье или сократительном миокарде желудочков. Число сердечных сокращений варьирует от 120 до 250 в минуту. Причиной возникновения чаще всего служит органическое поражение миокарда. У детей могут развиваться синкопальные и пресинкопальные состояния, боли в области сердца.

Лечение желудочковых тахикардий может быть медикаментозным и хирургическим. В неотложной терапии рекомендуется проведение синхронизированной кардиоверсии. Препаратом выбора считается лидокаин: стартовая доза 1 мг/кг, возможно повторное введение половины дозы через 5–10 минут. Далее при отсутствии эффекта применяется антиаритмический препарат III класса амиодарон: стартовая доза (5–10 мг/кг) вводится внутривенно болюсно в течение 60 минут на 5% растворе глюкозы, затем можно

переходить на поддерживающую дозу. Также используется пропранолол (0,01–0,02 мг/кг, максимум – 0,2 мг/кг) внутривенно, медленно. При наличии показаний выполняется радиочастотная абляция [12].

Полная атриовентрикулярная блокада – это прекращение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам. Блокада может быть врожденной или приобретенной. Клинические симптомы немногочисленны и характеризуются снижением толерантности к физической нагрузке, головокружениями и синкопальными состояниями – приступами Морганьи–Адамса–Стокса. Причиной потери сознания становятся эпизоды асистолии.

Лечение хирургическое – имплантация искусственного водителя ритма. В экстренных случаях для купирования выраженной брадикардии может быть использован атропина сульфат (0,02–0,04 мг/кг, доза может быть введена повторно через 5 минут до максимальной общей: 1 мг у детей и 2 мг у подростков) [10].

Синдром удлинённого интервала QT – наследственное заболевание, при котором на электрокардиограмме определяется удлинённый интервал QT и которое характеризуется потерями сознания на фоне желудочковых нарушений ритма (чаще всего желудочковой тахикардии типа «пируэт») и синдромом внезапной сердечной смерти. Клинические проявления варьируют от асимптомного течения до синкопальных состояний. Их провоцирующими факторами становятся физические нагрузки, плавание, эмоциональный стресс, резкие звуки.

В качестве пожизненной медикаментозной терапии при синдроме удлинённого интервала QT рекомендуются β-блокаторы. Они показаны пациентам с бессимптомным течением, пациентам с потерей сознания, пациентам с тахикардией. Используются пропранолол, нодалол, атенолол. В качестве хирургической помощи рекомендуется имплантация кардиовертера-дефибрилятора [13].

Таким образом, несмотря на достижения последних десятилетий лечение нарушений сердечного ритма представляет собой один из наиболее сложных разделов педиатрии. Особенности физиологии детского организма, механизмы развития и многообразие форм аритмий доказывают это.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- Школьникова М.А. *Жизнеугрожающие аритмии у детей*. М.: Нефтяник, 1999. 230 с. [Shkolnikova MA. *Life-threatening arrhythmias in children*. Moscow: Neftyanik; 1999. 230 p. (In Russ.).]
- Шастун Ю.А., Горелик Н.В., Першина Г.С. *Жизнеугрожающие аритмии у детей и подростков. Тихоокеанский медицинский журнал*. 2007;2:66–8. [Shastun YuA, Gorelik NV, Pershina GS. *Life-threatening arrhythmias in children and adolescents. Pacific Medical Journal*. 2007;2:66–8 (In Russ.).]
- Школьникова М.А., Макаров Л.М., Березницкая В.В., Калинин Л.А. *Жизнеугрожающие аритмии и внезапная сердечная смерть у детей. Вестник аритмологии*. 2000;18:57–8. [Shkolnikova MA, Makarov LM, Bereznitskaya VV, Kalinin LA. *Life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death in children. Bulletin of Arrhythmology*. 2000;18:57–8 (In Russ.).]
- Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей: учебное пособие / под ред. М.А. Школьниковой, Д.Ф. Егорова*. СПб.: Человек, 2012. 432 с. [Shkolnikova MA, Yegorova DF, eds. *Diagnosis and treatment of rhythm and conduction disorders of the heart in children*. Study guide. Saint Petersburg: Chelovek; 2012. 432 p. (In Russ.).]
- Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков: руководство / под ред. М.А. Школьниковой, И.М. Миклашевич, Л.А. Калинина*. М., 2010. 232 с. [Shkolnikova MA, Miklashevich IM, Kalinin LA, eds. *Regulatory parameters of ECG in children and adolescents*. Handbook. Moscow; 2010. 232 p. (In Russ.).]
- Прахов А.В. *Клиническая электрокардиография в практике детского врача*. Нижний Новгород, 2009. 156 с. [Prakhov AV. *Clinical electrocardiography in the practice of a pediatrician*. Nizhny Novgorod; 2009. 156 p. (In Russ.).]
- Школьникова М.А. *Аритмии у детей: атлас электрокардиограмм*. М.: Медпрактика-М, 2006. 148 с. [Shkolnikova MA. *Arrhythmias in children*. Atlas of electrocardiograms. Moscow: Medpraktika-M; 2006. 148 p. (In Russ.).]
- Макаров Л.М. *ЭКГ в педиатрии*. М.: Медпрактика-М., 2013. 696 с. [Makarov LM. *ECG in pediatrics*. Moscow: Medpraktika-M; 2013. 696 p. (In Russ.).]
- Макаров Л.М. *Холтеровское мониторирование: руководство для врачей по использованию метода у детей и лиц молодого возраста*. 4-е изд. М.: Медпрактика, 2017. 504 с. [Makarov LM. *Holter monitoring*. Guide for doctors on the use of the method in children and young people. 4th edition. Moscow: Medpraktika; 2017. 504 p. (In Russ.).]
- Школьникова М.А. *Эффективность ревил-диагностики причин потери сознания у детей. Кардиология*. 2012;52(9):36–43. [Shkolnikova MA. *The effectiveness of revil-diagnosis of the causes of loss of consciousness in children. Cardiology*. 2012;52(9):36–43 (In Russ.).]
- Клинические рекомендации ID: KP568: *Атриовентрикулярная (предсердножелудочковая) блокада у детей*, МКБ-10: I44.0/I44.1/I44.2/I44.3. М.: МЗ РФ, 2016. [Clinical recommendations ID: KR568: *Atrioventricular (atrial and ventricular) blockade in children*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016 (In Russ.).]
- Клинические рекомендации ID: KP425: *Желудочковая экстрасистолия у детей*, МКБ-10: I49.3. М.: МЗ РФ, 2016. [Clinical recommendations ID: KP425: *Ventricular premature beats in children*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016 (In Russ.).]
- Клинические рекомендации ID: KP569: *Желудочковая тахикардия у детей*, МКБ-10: I47.0/I47.2/I49. М.: МЗ РФ, 2016. [Clinical recommendations ID: KP569: *Ventricular tachycardia in children* ICD 10: I47.0/I47.2/I49. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016 (In Russ.).]
- Клинические рекомендации ID: KP517: *Синдром удлинённого интервала QT*, МКБ-10: I45.8. М.: МЗ РФ, 2016. [Clinical recommendations ID: KP517: *Syndrome of an extended interval QT*. ICD 10: I45.8. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016 (In Russ.).]
- Клинические рекомендации ID: KP437: *Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия*, МКБ-10: I47.2. М.: МЗ РФ, 2016. [Clinical recommendations ID: KP437: *Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*. ICD 10: I47.2. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016 (In Russ.).]
- Клинические рекомендации ID: KP570: *Синдром слабости синусового узла у детей*, МКБ-10: I49.5. М.: МЗ РФ, 2016. [Clinical recommendations ID: KP570: *Sick sinus syndrome in children*. ICD 10: I49.5. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016 (In Russ.).]

УДК 61.131-008.331.2-085.225.2:615.036

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-18-22

Удовлетворение потребности пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией в необходимых лекарственных препаратах

Е.Ю. Красильникова¹, И.А. Комаров²¹ Институт изучения проблем развития Евразийского экономического союза, Москва, Россия;² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Цель. Провести анализ данных субъектов РФ по идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ) – нозологии, включенной в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. **Материал и методы.** На основе нормативно-правовых актов и федерального регистра пациентов проанализированы заболеваемость и летальность, уровень удовлетворенности лекарственным обеспечением и расходы на лекарственное обеспечение пациентов с ИЛАГ. **Результаты.** Предложены критерии удовлетворенности доступностью лекарственного обеспечения у пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями. Удовлетворенность лекарственным обеспечением соотнесена с индикаторами и целями «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». **Заключение.** Обоснована необходимость дальнейшего совершенствования нормативно-правового регулирования сферы орфанных заболеваний в части пересмотра их перечня и формирования региональных программ.

Ключевые слова: редкие (орфанные) заболевания, идиопатическая легочная артериальная гипертензия, лекарственное обеспечение, регистр пациентов

Поступила в редакцию 23.07.2019 г. Принята к печати 01.08.2019 г.

Для цитирования: Красильникова Е.Ю., Комаров И.А. Удовлетворение потребности пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией в необходимых лекарственных препаратах. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:18–22. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-18-22

Для корреспонденции: Комаров Илья Александрович – канд. фарм. наук, доцент кафедры организационно-правового обеспечения медицинской и фармацевтической деятельности с курсом клинической фармакологии МОНИКИ (129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2), ORCID: 0000-0002-1518-184X; e-mail: iliya_komarov@mail.ru

Drug demand satisfaction of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension

E.Yu. Krasilnikova¹, I.A. Komarov²¹ ANO EAEU Institute, Moscow, Russian Federation;² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

Objective. The study objective is to analyze data of territorial subjects of the Russian Federation on idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) – nosology included in the list of life threatening and chronic advanced rare (orphan) diseases leading to the reduction in life expectancy of citizens or to their disability. **Methods:** Based on regulatory legal acts and federal patients registry we have analyzed morbidity and mortality, level of satisfaction with medicines supply and medicines supply expenses for patients with IPAH. **Results:** Criteria of level of satisfaction with drugs availability in patients with rare (orphan) diseases are suggested. Satisfaction with medicines supply is measured up against indicators and objectives of “Strategies for drug supply for the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and a plan for its implementation”. **Conclusions:** The need for further improvement of regulations of orphan diseases sphere, i.e. revision of their list and regional programs creation, is justified.

Keywords: rare (orphan) diseases, idiopathic pulmonary arterial hypertension, medicines supply, patients registry

Received: 23 July 2019; Accepted: 1 August 2019

For citation: Krasilnikova EY, Komarov IA. Drug demand satisfaction of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:18–22. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-18-22

Corresponding author: Ilya A. Komarov, MD, PhD, associated professor of Department of organizational and legal maintenance in medicine and pharmacy with clinical pharmacology course at MONIKI (61/2 Shchepkina St. Moscow 129110 Russian Federation), ORCID: 0000-0002-1518-184X; e-mail: iliya_komarov@mail.ru

Легочные гипертензии – инвалидизирующие и жизнеугрожающие заболевания, которые характеризуются выраженным повышением общего легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к изменению структуры и функции сосудистой стенки и дальнейшему прогрессированию

патологического процесса. Симптоматика легочной гипертензии напоминает проявления многих других заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что усложняет своевременную постановку диагноза и подбор терапии. Задержка с лечением может существенно сокращать выживаемость больных как

в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе: медиана выживаемости пациентов с легочной гипертензией без патогенетической терапии составляет 2,8 года [1]. Ранняя диагностика заболевания и раннее начало лечения улучшают прогноз: патогенетическая терапия позволяет не только существенно продлить жизнь пациента, но и в ряде случаев восстановить утраченную трудоспособность.

Полная классификация легочной гипертензии включает в себя легочную артериальную гипертензию, легочную гипертензию из-за патологии левых отделов сердца, легочную гипертензию вследствие заболеваний легких или/и гипоксии, хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию и другие обструкции легочной артерии, легочную гипертензию с неясными и/или многофакторными механизмами [2]. Только идиопатическая легочная артериальная гипертензия (иЛАГ) входит в «Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению жизни гражданина или его инвалидизации» (ПЖХЗ) [3]. Распространенность иЛАГ в Российской Федерации в 2015 г. – 0,35 случая на 100 тыс. человек [4], при этом на иЛАГ приходится около 5 % всех видов легочной гипертензии [2].

В России к редким (орфанным) относят нозологии, которые «имеют распространенность не более 10 случаев на 100 тысяч населения» [5]. Сегодня в отечественном здравоохранении их определяют:

1. Перечень редких патологий, который размещается на официальном сайте уполномоченного федерального органа исполнительной власти и создается на основе статистических данных [6].
2. ПЖХЗ [3].
3. Федеральный закон № 299-ФЗ от 3.08.2018 г. [7].

При этом нормативно-правовое регулирование организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения орфанных пациентов не сформировано. В рамках ПЖХЗ:

- финансирование лекарственного обеспечения осуществляется из бюджетов субъектов Российской Федерации;
- формируется Федеральный регистр (региональные сегменты);
- нет критериев формирования и пересмотра перечня;
- есть противоречия между формулировкой орфанного заболевания и признанием орфанным только одной из форм данной нозологии;
- нет единообразия нормативных документов в субъектах Российской Федерации;
- нет возможности вести переговоры с производителями по цене;
- нет системы перераспределения лекарственных препаратов между субъектами (в случае переезда или смерти пациента);
- вопросы диагностики, маршрутизации, динамического наблюдения больных находятся в стадии разработки.

Для девяти орфанных заболеваний из перечня высокозатратных нозологий (муковисцидоз, гемофилия, болезнь Гоше, гипофизарный нанизм, мукополисахаридоз I, II и VI типов, юношеский артрит с системным началом, гемолитико-уремический синдром) в соответствии с законом № 299-ФЗ от 3.08.2018 г. [7] осуществляются единые закупки за счет федерального бюджета, и определена фиксированная цена препаратов. По данным нозологиям ведется регистр пациентов, за ними закреплен перечень препаратов, и с 2016 г. предусмотрено перераспределение лекарств между субъектами Российской Федерации.

Целью настоящего исследования стал анализ удовлетворения потребности пациентов с иЛАГ в лекарственных препаратах в рамках реализации субъектами РФ полномочий по лекарственному обеспечению лиц с заболеваниями, включенными в ПЖХЗ.

Материал и методы

Проанализированы действующие нормативно-правовые акты, регулирующие лекарственное обеспечение пациентов, страдающих орфанными заболеваниями. При этом особое внимание было уделено проблеме иЛАГ. Стоит отметить, что инструментом управления эффективностью функционирования системы лекарственного обеспечения пациентов, страдающих заболеваниями из ПЖХЗ, служит Федеральный регистр (ФР) [3].

Результаты исследования

Число пациентов с иЛАГ, включенных в ФР с 2014 г. по сентябрь 2018 г., увеличилось на 71 % (472 и 811 человек, соответственно). Лица, страдающие иЛАГ, составляют порядка 4,5 % от общего числа пациентов, занесенных в ФР, при этом 83 % из них – взрослые [8]. В 2018 г. 63 % пациентов с иЛАГ имели инвалидность (I группы – 12 %, II группы – 37 %, III группы – 29 %, дети – 22 %) [4]. Этот показатель снизился по сравнению с 2015 г., когда 72 % таких больных были инвалидами (I группы – 10 %, II группы – 35 %, III группы – 21 %, дети – 34 %). По уровню смертности среди заболеваний из ПЖХЗ иЛАГ находится на четвертом месте [4]. Высокий уровень инвалидизации и смертности подтверждает обоснованность включения данного заболевания в ПЖХЗ, как требующего особого внимания государства.

Проблемы качества медицинской помощи и удовлетворенности населения РФ этой помощью в части лекарственного обеспечения сформулированы в документе «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и план ее реализации» [9]. В настоящее время в России зарегистрированы лекарственные препараты для терапии иЛАГ [10], приняты клинические рекомендации по ее лечению [11], иЛАГ включена в ПЖХЗ [3], организация и финансирование лекарственного

Таблица 1

Доли расходов субъектов РФ на лекарственное обеспечение наиболее затратных нозологий из ПЖХЗ по отношению к совокупным расходам на лекарственное обеспечение редких нозологий в целом [4, 8]

Нозология [код МКБ-10]	Препарат	Доля расходов, %		
		2015 г.	2016 г.	2017 г.
Гемолитико-уремический синдром [D59.3]	Экулизумаб	38	38	44
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия [D59.5]				
Идеопатическая тромбоцитопеническая пурпура [D69.3]	Ромиплостим, элтромбопаг	11	21	14
Мукополисахаридоз, тип II [E76.1]	Идурсульфаз	12	17	11
Легочная артериальная гипертензия [I27.0]	Бозентан	8	10	10

Таблица 2

Лекарственное обеспечение пациентов с иЛАГ в системе обязательного медицинского страхования в 2015–2017 гг. [13]

2015 г.	2016 г.	2017 г.
Республика Башкортостан Забайкальский край Ивановская область Красноярский край Республика Удмуртия Ханты-Мансийский АО	Республика Бурятия Волгоградская область Ивановская область Краснодарский край Красноярский край Курская область Республика Марий Эл Москва Нижегородская область Саратовская область Тюменская область Республика Чувашия	Брянская область Республика Дагестан Ивановская область Республика Ингушетия Калининградская область Краснодарский край Республика Марий Эл Москва Ростовская область Тюменская область

обеспечения лиц, страдающих этим заболеванием, отнесены к полномочиям субъектов федерации [5].

Если в 2015 г. субъекты РФ совокупно потратили на лекарственное обеспечение пациентов с иЛАГ 0,5 млрд руб. при потребности в 0,7 млрд руб. (если обеспечить всех пациентов, включенных в ФР), то в 2016 г. расходы составили 1,3 млрд руб. при потребности в 1,5 млрд руб., а в 2017 г. – 1,1 млрд руб. при потребности в 1,7 млрд руб. [4] В 2018 г. субъекты планировали израсходовать на лекарственное обеспечение пациентов с этим заболеванием 1,2 млрд руб. и к 1 сентября освоили 65 % запланированного бюджета. В 2015–2017 гг. иЛАГ входила в пятерку наиболее затратных нозологий из ПЖХЗ (табл. 1).

Одновременно с ростом доли совокупных расходов на лекарственное обеспечение пациентов с иЛАГ увеличивались расходы на годовой курс лечения одного пациента: в 2015 г. – 1,7 млн руб., в 2017 г. – 2,4 млн руб. [4, 8]. Значимому повышению уровня удовлетворения потребности в лекарственных препаратах орфанных пациентов (в том числе с иЛАГ) способствовали мероприятия по обеспечению устойчивого развития экономики и социальной стабильности в 2015 г. Для соблюдения расходных обязательств субъектов РФ были осуществлены межбюджетные трансферты для обеспечения специализированными продуктами лечебного питания и лекарственными препаратами граждан с болезнями, входящими в ПЖХЗ [12]. Часть федерального бюджета в совокупном бюджете на лекарственное обеспечение пациентов с заболеваниями

из этого перечня составила 21 % [4]. В поисках дополнительных источников финансирования, а также для обеспечения доступности лекарственной терапии в стационарах ряд субъектов РФ привлекал для закупки лекарственных препаратов, предназначенных для лечения орфанных заболеваний, средства Фонда обязательного медицинского страхования (табл. 2).

По данным субъектов РФ, 91 % пациентов с иЛАГ в 2014–2015 гг. нуждались в патогенетической лекарственной терапии, при этом доля лиц, получающих терапию, по отношению ко всем пациентам в ФР составила на 01.01.2014 г. 83 %, на 01.01.2015 г. – 88 %, а на 01.01.2016 г. – 89 % [4]. В 2018 г. 89 % больных иЛАГ была показана патогенетическая терапия, при этом ею были обеспечены 94 % из числа нуждающихся, а от общего числа пациентов в ФР – 84 % (рис.).

Если сравнить целевые индикаторы «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» для федерального и регионального уровней, то удовлетворение потребности в препаратах для пациентов с иЛАГ приближается к значениям, предложенным для федеральных программ: 2017 г. – 96 %, 2018 г. – 96,5 %, 2019 г. – 97 %, 2020 г. – 98 % [9]. Достижение таких показателей стало возможным после регистрации в марте 2017 г. «Бозенекса» – воспроизведенного препарата бозентан. За счет выпуска дженерика доля референтного бозентана («Траклир») в 2017 г. по сравнению с 2016 г. снизилась на 37 % [13]. В октябре–ноябре 2017 г. произошло дополнительное снижение цены

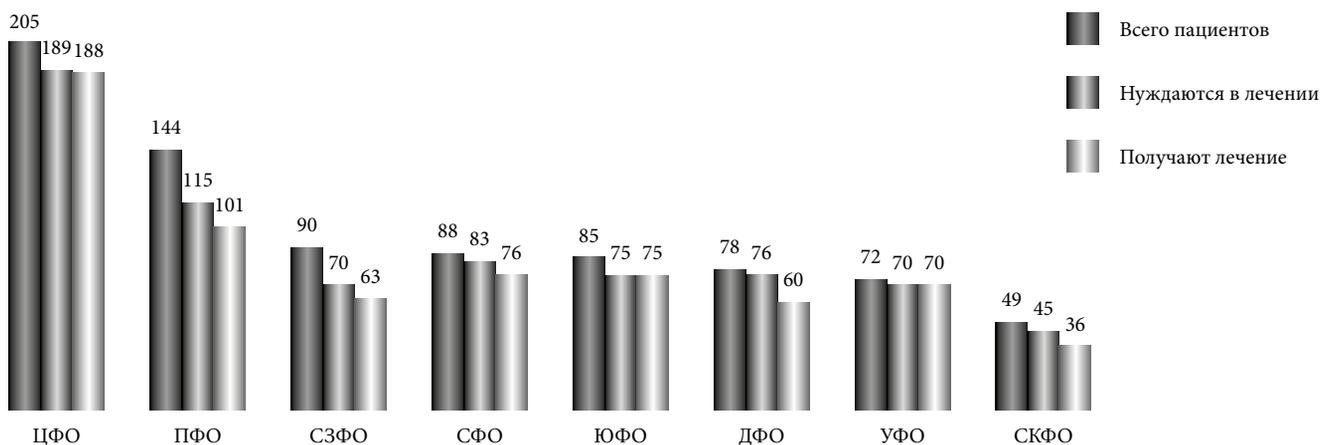


Рис. Число пациентов с иЛАГ, включенных в ФР, нуждающихся в патогенетическом лечении и получающих его на 01.09.2018 г. [8]: ЦФО – Центральный федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ, ДФО – Дальневосточный федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ.

на референтный и воспроизведенный препараты [10]. Если в 2017 г. доля дженерика в упаковках составляла 12 %, то в 2018 – 50 % [13].

Обсуждение полученных данных

В рамках настоящего исследования было отмечено, что иЛАГ – инвалидизирующее и жизнеугрожающее заболевание. При этом из пяти типов легочной артериальной гипертензии только иЛАГ входит в ПЖСЗ. Препараты для патогенетической терапии этого заболевания зарегистрированы в России, что позволяет существенно продлить жизнь пациентов, а также в ряде случаев и восстановить их трудоспособность. В среднем в мире этот редкий диагноз ставится в течение 4–5 лет, часть больных иЛАГ умирает раньше верификации заболевания и не попадает в ФР. Установлено, что иЛАГ преимущественно страдают взрослые, при этом в 2015–2017 гг. в России она числилась среди пяти самых «дорогостоящих» заболеваний из ПЖСЗ.

Сравнимый с федеральными программами показатель удовлетворения потребности в необходимых лекарственных средствах для больных иЛАГ – это следствие:

- 1) регистрации в РФ лекарственных средств для терапии болезни;
- 2) выхода клинических рекомендаций для иЛАГ;
- 3) наличия иЛАГ в ПЖСЗ, а препаратов для ее лечения – в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и региональных списках лекарственных препаратов;
- 4) законодательного закрепления обязательств субъектов РФ по организации и финансированию льготного лекарственного обеспечения пациентов с иЛАГ за счет региональных бюджетов;
- 5) формирования в системе здравоохранения финансовых потоков для лекарственного обеспечения пациентов с иЛАГ в рамках территориальных программ государственных гарантий за счет бюджетов территориальных фондов обязательного медицинского страхования и федерального софинансирования;

б) снижения дефицита финансирования в рамках ресурсов лекарственного обеспечения населения благодаря регистрации воспроизведенного препарата.

Нельзя не отметить, что долгосрочной перспективой и результатом реализации «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» [9] для пациентов с иЛАГ служит выравнивание доступности лекарственных препаратов, в том числе инновационных, вне зависимости от региона.

Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что, несмотря на наличие иЛАГ в ПЖСЗ, на сегодняшний день не существует критериев по его изменению или дополнению: данный список редких болезней не пересматривался с 2012 г. Таким образом, необходимо разработать четкие критерии, по которым те или иные редкие заболевания станут возможным включить в ПЖСЗ, а значит и гарантировать пациентам необходимое лекарственное обеспечение за счет бюджетов субъектов РФ.

Проблеме редких заболеваний сегодня уделяется особое внимание при разработке законодательных актов. Так, постановление Правительства РФ от 29.10.2018 г. № 1283 «О внесении изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» делает акцент на особенностях таких патологий и регулирует специальные подходы к оценке лекарственных средств, используемых в их терапии. Необходимо продолжать совершенствовать нормативно-правовое регулирование в данном вопросе и ввести четкие параметры включения редких заболеваний в ПЖСЗ.

В 60 субъектах РФ вопросы организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения включены в региональные программы развития здравоохранения. Федеральная государственная программа развития здравоохранения (постановление Правительства РФ от 26.12.2017 г. № 1640) реализует целевой подход к управлению системой здравоохранения в стране.

Диагностика, лечение, динамическое наблюдение и лекарственное обеспечение пациентов с орфанными заболеваниями, а также меры по их профилактике могут быть внесены в подпрограмму 2 «Развитие и внедрение инновационных методов диагностики, профилактики и лечения, а также основ персонализированной медицины». В настоящий момент данная подпрограмма включает в себя научно-исследовательские мероприятия на федеральном уровне. Доработка ее на региональном уровне повысит качество медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями и позволит сформировать целостную систему их ведения, а также внедрить меры профилактики генетических патологий и создать нормативно-правовые основы финансового обеспечения медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями, невключенными в льготные государственные программы и перечни федерального и регионального уровней.

Заключение

Проблемы обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, в настоящее время привлекают все большее внимание, в том числе со стороны лиц, принимающих решения по организации лекарственного обеспечения в здравоохранении РФ. На примере лекарственного обеспечения пациентов с иЛАГ были установлены текущие достижения в удовлетворении потребности в необходимых лекарственных препаратах в рамках реализации субъектами РФ полномочий по лекарственному обеспечению пациентов с заболеваниями, включенными в ПЖСЗ. Подобный анализ необходим и по другим орфанным заболеваниям для понимания текущей ситуации и определения дальнейших путей совершенствования лекарственного обеспечения. При этом основной перспективой следует признать необходимость улучшения нормативно-правового регулирования сферы редких (орфанных) заболеваний в части пересмотра ПЖСЗ и формирования региональных программ.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: Data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372–80.
2. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. eds. *European Heart Journal*. 2016;37:67–119.
3. О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их

инвалидности, и его регионального сегмента: постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 [On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphaned) diseases, resulting in reduction of the longevity or disability of citizens and its regional segment: Resolution of the Government of the Russian Federation No. 403 dated April 26, 2012 (In Russ.)]. URL: <http://base.garant.ru/70168888/> (Accessed January 18, 2019).

4. Доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения больных с редкими заболеваниями в Российской Федерации: реалии и пути решения проблем: материалы медико-экономического исследования. [Availability of medical care and drug provision for patients with rare diseases in the Russian Federation: realities and ways of solving problems: Medical and economic research materials (in Russ.)]. URL: <http://euras.center/news/234> (Accessed January 18, 2019).
5. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ [On the foundations of public health protection in Russian Federation: Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 (In Russ.)]. URL: <http://base.garant.ru/12191967> (Accessed January 18, 2019).
6. Перечень редких (орфанных) заболеваний [List of rare (orphanic) diseases (In Russ.)]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048> (Accessed January 18, 2019).
7. О внесении изменений в федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации»: федеральный закон от 3.08.2018 № 299-ФЗ [Introduction of amendments to the Federal Law on the foundations of health care for citizens of the Russian Federation: Federal Law No. 299-FZ of August 3, 2018 (In Russ.)]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_304049 (Accessed January 18, 2019).
8. Ежегодный бюллетень Экспертного совета Комитета Государственной Думы по охране здоровья по редким (орфанным) заболеваниям. Белая книга [Annual Bulletin of the Expert Council of the State Duma Committee on Health Protection for Rare (Orphaned) Diseases. White book (In Russ.)]. URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/Ekspertnye-Sovety/RABota/Orfany> (Accessed January 18, 2019).
9. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации: приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2013 г. № 66 [On the approval of National drug supply strategy in Russian Federation till 2025 and its realization plan: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 66 dd. 13.02.2013 (In Russ.)]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70217532/> (Accessed January 18, 2019)
10. Государственный реестр лекарственных средств [State Register of Medicines (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Accessed January 18, 2019).
11. Рубрикатор клинических рекомендаций [Clinical Recommendations Column (In Russ.)]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/136> (Accessed January 18, 2019).
12. О предоставлении в 2015 году из федерального бюджета иных межбюджетных трансфертов бюджетам субъектов Российской Федерации в целях улучшения лекарственного обеспечения граждан: постановление Правительства РФ от 19.06.2015 г. № 609 [On the provision of other inter-budgetary transfers from the federal budget to the budgets of the constituent territories of the Russian Federation in 2015 in order to improve pharmaceutical provision of citizens: Resolution of the Government of the Russian Federation No. 609 dd. 19.06.2015 (In Russ.)]. URL: <http://base.garant.ru/71096644> (Accessed January 18, 2019).
13. Единая информационная система в сфере закупок. Официальный сайт [Unified information system in the field of procurement. Official site (In Russ.)]. URL: <http://zakupki.gov.ru> (Accessed January 18, 2019).

УДК 614.47:615.371:613.95

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-23-28

Вакцинопрофилактика у детей: знания родителей или компетенция врача

А.С. Ваняркина¹, А.Г. Петрова¹, Т.А. Баянова², Е.Д. Казанцева¹, О.А. Криволапова¹, О.В. Бугун¹, А.С. Станкевич¹¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия;² Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Цель: оценка мнения и информированности родителей в вопросах вакцинопрофилактики. **Материал и методы.** По данным кросс-секционного многоцентрового исследования проведена оценка информированности 1620 родителей в вопросах вакцинопрофилактики, уточнение факторов, влияющих на снижение доверия к вакцинации. **Результаты.** Большинство респондентов (n=1590) прививали детей, соблюдая рекомендации Национального календаря, 25% родителей дополнительно вакцинировали их по эпидемическим показаниям. На отказ от вакцинации у 2% респондентов оказывал влияние уровень образования (неполное среднее), финансовое положение семьи (среднее или выше среднего), выбор средств массовой коммуникации в качестве преобладающего источника информации о прививках. Выявлены высокая степень доверия респондентов к мнению участкового врача-педиатра (91,7%) и заинтересованность родителей в получении дополнительных сведений о прививках (71,2%). **Заключение.** Предоставление врачами достоверной информации о прививках позволит увеличить приверженность родителей к вакцинации детей.

Ключевые слова: вакцинация, дети, кросс-секционное исследование, родители, отказ от прививок

Поступила в редакцию 21.03.2019 г. Принята к печати 06.08.2019 г.

Для цитирования: Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Баянова Т.А., Казанцева Е.Д., Криволапова О.А., Бугун О.В., Станкевич А.С. Вакцинопрофилактика у детей: знания родителей или компетенция врача. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3:23–8. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-23-28

Для корреспонденции: Ваняркина Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии НЦ ПЗСРЧ (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16), ORCID: 0000-0001-8434-1600; e-mail: avanyarkina@yahoo.com

Preventive vaccination in children: Parents' knowledge or physician's competence

A.S. Vanyarkina¹, A.G. Petrova¹, T.A. Bayanova², E.D. Kazantseva¹, O.A. Krivolapova¹, O.V. Bugun¹, A.S. Stankevich¹¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia;² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Objective: The study objective is to assess parents' opinion and awareness of preventive vaccination issues. **Methods:** Using the data of cross-sectional multicenter study the assessment of 1620 parents' awareness of preventive vaccination issues was taken; we checked up on factors causing decline of trust in vaccination. **Results:** The most respondents (n=1590) vaccinated children adhering to recommendation of National calendar, 25% of parents additionally vaccinated them due to epidemic indications. The refusal of vaccination in 2% of respondents was influenced by level of education (lower secondary education), family financial state (average or above the average), choice of mass media as prevailing source of information about vaccination. High level of credibility to the opinion of neighborhood pediatrician (91.7%) and parents' interest in receiving additional information about vaccinations (71.2%) were revealed. **Conclusions:** Providing the accurate information on vaccination by doctors will enable to increase parents' adherence to children vaccination.

Keywords: vaccination, children, cross-sectional study, parents, vaccination refusal

Received: 21 March 2019; Accepted: 6 August 2019

For citation: Vanyarkina AS, Petrova AG, Bayanova TA, Kazantseva ED, Krivolapova OA, Bugun OV, Stankevich AS. Preventive vaccination in children: Parents' knowledge or physician's competence. *Pacific Medical Journal*. 2019;3:23–8. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-23-28

Corresponding author: Anastasiya S. Vanyarkina, MD, PhD, researcher in the Department of Infectious Diseases and Immunoprophylaxis in Pediatrics of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazeva St., Irkutsk, 664003, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-8434-1600; e-mail: avanyarkina@yahoo.com

Вакцинация вносит большой вклад в предупреждение инфекционных заболеваний и контроль над их распространением: в настоящее время она позволяет предотвратить в мире ежегодно 2–3 млн смертей, а при достижении глобального охвата помогла бы избежать еще 1,5 млн летальных исходов. Известно, что с начала проведения вакцинации в СССР произошло резкое падение заболеваемости корью (в 500 раз), дифтерией (в 200 раз), эпидемическим паротитом (в 150 раз),

коклюшем (в 40 раз) и столбняком (в 50 раз) [1]. Несмотря на успехи, возникают трудности при выполнении национальных программ вакцинации в ряде стран, включая и Российскую Федерацию [2, 3]. По-прежнему существуют группы населения, которые сомневаются в необходимости прививок или даже отказываются от них, что приводит к вспышкам вакциноуправляемых болезней. Так, например, заболеваемость корью в мире к 2018 г. выросла на 30% [4]. Данная ситуация

вызывает серьезную обеспокоенность и требует постоянного внимания со стороны врачей, работников общественного здравоохранения, политических деятелей и населения в целом. В 2019 г. ВОЗ впервые внесла сознательный отказ от прививок в перечень важнейших угроз здоровью человечества [5].

Принятие родителями решения об иммунопрофилактике для детей – очень важный вопрос, поэтому любое противоречивое мнение о вакцинах провоцирует негативные последствия. Доверие к вакцинации – это доверие не только к эффективности и безопасности вакцин, но и к системе здравоохранения в целом, а также отсутствие сомнений в том, что вакцинация находится в авангарде защиты интересов здоровья населения [6]. На приверженность родителей к вакцинации детей влияют множество факторов, в том числе недостаток знаний о прививках, отсутствие доступа к проверенным и достоверным источникам данных, озабоченность по поводу безопасности вакцин, вызванная публикациями в средствах массовой коммуникации и в социальных сетях [7]. История показала, что требуется всего одна негативная публикация, чтобы снизить степень приверженности к иммунопрофилактическим мероприятиям. Однако необходимо помнить, что страх и беспокойство родителей, связанные с вакцинацией, могут не распространяться на все виды прививок. В связи с этим необходимо понимать причины нерешительности и отказа от иммунизации детей и предлагать индивидуальный подход к преодолению данных проблем.

Цель настоящей работы: оценка мнений и информированности родителей о вопросах вакцинопрофилактики, уточнение факторов, влияющих на снижение доверия к вакцинации и определение оптимальных подходов для сохранения приверженности к иммунопрофилактике для детского населения.

Материал и методы

С ноября 2018 г. по январь 2019 г. силами студентов и сотрудников Иркутского государственного медицинского университета и Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека было выполнено кросс-секционное описательное многоцентровое исследование приверженности к вакцинации детей 1620 родителей. Протокол исследования, анкета и форма согласия были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

В исследование были включены родители детей, посещавших детскую поликлинику или проходивших лечение в педиатрическом стационаре, а также будущие мамы – пациентки женских консультаций. Репрезентативность выборки обеспечивалась включением в нее не менее 10 % пациентов, прикрепленных к каждой медицинской организации. Распределение опрошенных по месту проведения: государственная поликлиника – 930 человек (57,4 %), городской перинатальный центр – 247 человека (15,2 %), женская консультация – 339 человек (20,9 %), клиника НЦ ПЗСРЧ – 104 человека (6,5 %).

Респондентам была предложена оригинальная анкета из 15 вопросов демографического и социального характера о степени информированности и необходимости иммунопрофилактики, а также приверженности к вакцинации. Часть вопросов была направлена на оценку осведомленности родителей об обязательной вакцинопрофилактике в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, а также вакцинации, согласно календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Устанавливались источники данных, которые родители использовали для получения сведений о прививках. Выборка респондентов была разделена на две группы: 1-я – родители, которые прививали своих детей (n=1590), и 2-я – родители, которые избегали прививок (n=30). Анализируются только корректно и полностью заполненные анкеты.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий для показателей, выраженных в долях, оценивали по доверительному интервалу с уровнем значимости 95 % (95 % ДИ). При сравнении частоты встречаемости признака рассчитывали относительный риск (ОР) и 95 % ДИ к нему. Статистическая значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивалась с помощью критерия χ^2 : при $P_{\text{абс.}} < 10$ с поправкой Йетса. При $P_{\text{абс.}} < 5$ использовался двусторонний точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами принят равным 0,05.

Результаты исследования

Демографические и социальные характеристики респондентов

Родители среднего возраста – 21–40 лет (84,3 % анкетированных) – стали основной когортой участников исследования. Респондентами преимущественно были женщины. В опросе чаще участвовали люди с высшим и средним специальным образованием. Большинство опрошенных воспитывали одного или двух детей. Доля многодетных семей (3 ребенка и более) составила 9,5 %. Многие родители оценивали материальное положение своих семей как среднее (табл. 1).

Приверженность вакцинопрофилактике

Оказалось, что 98 % родителей прививали своих детей, и только 2 % опрошенных заявили об отказе от вакцинации. Всю программу обязательной вакцинопрофилактики в соответствии с рекомендациями Национального календаря профилактических прививок получало большинство (93 %) детей. О нарушении графика прививок в связи с временными медицинскими отводами сообщили 111 родителей (7 %). По данным опроса, 25 % детей, помимо обязательной вакцинации, регламентированной национальным календарем, проводили профилактические прививки по эпидемическим показаниям. В структуре вакцинопрофилактики по

Таблица 1
Социальные и демографические показатели анкетированных

Показатель	Количество респондентов (n=1620)		
	абс.	%	95 % ДИ
Возраст			
До 20 лет	97	6,0	4,8–7,2
21–30 лет	672	41,5	39,1–43,9
31–40 лет	695	42,9	40,5–45,3
Старше 40 лет	156	9,6	8,2–11
Образование			
Неполное среднее	31	1,9	0–4,4
Среднее	182	11,2	9,6–12,8
Средне-специальное	479	29,5	27,3–31,7
Высшее	928	52,7	50,4–59,5
Пол			
Мужчины	475	29,3	27,1–31,5
Женщины	1145	70,6	68,4–72,8
Число детей в семье			
1 ребенок	835	51,5	49,1–53,9
2 ребенка	573	35,3	32,9–37,7
3 ребенка	141	8,7	7,3–10,1
4 ребенка и более	13	0,9	0,5–1,3
Нет детей*	58	3,6	2,7–4,5
Материальное положение семьи			
Неудовлетворительное	20	1,2	0,6–1,8
Ниже среднего	208	12,8	11,2–14,4
Среднее	1098	67,7	65,3–70,1
Выше среднего	262	16,1	14,4–18,3
Высокое	32	2,2	1,5–2,9

* Респондентки в женских консультациях.

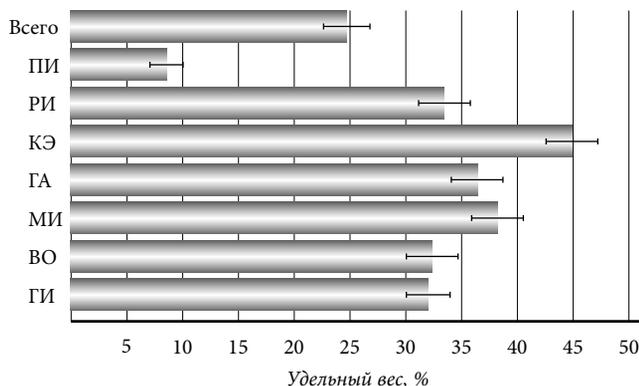


Рис. Структура вакцинации детей (n=401) по эпидемическим показаниям (доля наблюдений с 95% ДИ):

ПИ – папилломовирусная инфекция, РИ – ротавирусная инфекция, КЭ – клещевой энцефалит, ГА – гепатит А, МИ – менингококковая инфекция, ВО – ветряная оспа, ГИ – гемофильная инфекция.

этим показаниям преобладали прививки от клещевого энцефалита, менингококковой инфекции, и гепатита А. Примерно с одинаковой частотой проводилась вакцинация от ротавирусной и гемофильной инфекций и от ветряной оспы. Самый низкий показатель зафиксирован для папилломовирусной инфекции (рис.).

Источники информации о вакцинации

Для большинства респондентов основным источником информации о прививках становился врач-педиатр

Таблица 2
Источники информации респондентов о прививках

Источник информации	Количество респондентов (n=1620)		
	абс.	%	95 % ДИ
Врач-педиатр поликлиники	1486	91,7	90,3–93,1
Врач-педиатр медцентра	11	0,7	0,3–1,1
Врач-педиатр частной практики	4	0,2	0–0,4
Р/З* с медобразованием	11	0,7	0,3–1,1
Р/З* без медобразования	179	11,0	9,4–12,6
Средства массовой коммуникации	70	4,4	3,5–5,3
Листовки/брошюры о вакцинации	89	5,5	5,1–5,9

* Родственник/знакомый.

поликлиники. От людей, не имеющих медицинского образования, сведения о вакцинации получал примерно каждый десятый родитель. Значительно меньше респондентов считали различные средства массовой коммуникации (телевидение, радио, печатные издания) значимыми источниками информации о прививках. Интернет-ресурсы для доступа к данным о вакцинопрофилактике были актуальны только для единичных участников опроса. Однако специализированную печатную продукцию о вакцинации использовало достаточно большое число респондентов. Анкетирование показало, что 71,2% родителей высказывали заинтересованность в получении дополнительной информации о прививках (табл. 2).

Характеристика в зависимости от приверженности к вакцинации

Не обнаружено статистически значимых отличий в приверженности к вакцинации в зависимости от пола, возраста участников исследования и числа детей. Показано, что неполное среднее образование у родителей было фактором риска, связанным с отказом от вакцинации детей – ОР=10,1, 95% ДИ: 3,9–8,7, $p < 0,0001$. Высшее образование значимо чаще регистрировалось среди опрошенных, которые прививали своих детей, в отличие от родителей, отказывающихся от вакцин – 57,6 и 36,6%, соответственно; $\chi^2=5,3$, $df=1$, $p=0,02$ (табл. 3).

Выявлено, что финансовое положение «выше среднего» (ОР=2,1, 95% ДИ: 0,6–3,4, $p=0,01$) либо тенденция к оценке материального положения как «неудовлетворительное» (ОР=5,8, 95% ДИ: 0,9–8,6, $p=0,05$) увеличивали риск отказа от вакцинации. Средний уровень финансового благополучия (ОР=1,57, 95% ДИ: 0,1–2,35, $p=0,0038$) был показателем, связанным с приверженностью респондентов к вакцинопрофилактике (табл. 3).

Основным фактором приверженности к вакцинации стало получение сведений о прививках от врачей-педиатров поликлиники (ОР=1,7, 95% ДИ: 0,58–2,4, $p < 0,0001$). Родители, которые прививали детей, также уточняли информацию о вакцинации у родственников или знакомых, имеющих медицинское образование, частнопрактикующих врачей-педиатров и врачей частных центров. Родители, отказывающиеся от прививок, не стремились уточнить вопросы о вакцинопрофилактике у медицинских работников и часто обращались

Таблица 3

Социальные и демографические показатели респондентов (n=1620) в зависимости от приверженности к вакцинации

Показатель	1-я группа (n=1590)			2-я группа (n=30)			p для χ^2
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
<i>Образование родителей</i>							
Неполное среднее	26	1,6	1,4–1,8	5	16,6	3,5–29,7	<0,0001
Среднее	175	11,0	9,4–12,6	7	23,3	8,2–38,2	0,06
Среднее специальное	472	29,6	27,4–31,8	7	23,3	8,2–38,2	0,58
Высшее	917	57,6	55,2–60	11	36,6	19,4–53,8	0,02
<i>Пол родителей</i>							
Мужчины	465	29,2	27–31,4	10	33,3	16,5–50,1	0,6
Женщины	1125	70,8	68,6–73	20	66,6	49,8–83,4	0,6
<i>Возраст родителей</i>							
До 20 лет	95	5,9	5,5–6,3	2	6,6	0–15,4	0,8
21–30 лет	658	41,3	38,9–43,7	14	46,6	28,8–64,4	0,56
31–40 лет	686	43,1	40,7–45,5	9	30,0	13,6–46,4	0,2
Старше 40 лет	151	9,5	8,1–10,9	5	16,6	3,5–29,7	0,31
<i>Число детей в семье</i>							
1 ребенок	819	51,5	49–54	16	53,3	35,5–71,1	0,8
2 ребенка	565	35,5	33,1–37,9	8	26,6	10,8–42,4	0,4
3 ребенка	136	8,6	7,2–10	5	16,6	3,5–29,7	0,2
4 ребенка и более	13	0,8	0,4–1,2	–	–	–	0,59
Нет детей*	57	3,6	3,2–4	1	3,3	0–9,8	0,67
<i>Материальное положение семьи</i>							
Неудовлетворительное	18	1,1	0,9–1,3	2	6,6	0–15,4	0,05
Ниже среднего	204	12,8	11,2–14,4	4	13,3	1,1–25,4	0,8
Среднее	1085	68,2	65,8–70,6	13	43,3	25,7–60,9	0,004
Выше среднего	252	15,8	14,1–17,5	10	33,3	16,5–50,1	0,01
Высокое	31	1,9	1,3–2,5	1	3,3	0–9,8	0,9

* Респондентки в женских консультациях.

Таблица 4

Источники информации о прививках у респондентов в зависимости от отношения к вакцинации (n=1620)

Источник информации	1-я группа (n=1590)			2-я группа (n=30)			p для χ^2
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
Врач-педиатр поликлиники	1470	92,4	91–93,8	16	53,3	35,5–71,1	<0,0001
Врач-педиатр медицинского центра	10	0,6	0,2–1,0	1	3,3	0–9,8	0,5
Врач-педиатр частнопрактикующий	4	0,2	0,05–0,45	–	–	–	0,1
Родственник/знакомый с медобразованием	11	0,7	0,3–1,1	–	–	–	0,5
Родственник/знакомый без медобразования	177	11,1	9,5–12,7	2	6,6	0–15,4	0,6
Средства массовых коммуникаций	66	4,1	3,7–4,5	4	13,3	1,1–25,4	0,04
Интернет/социальные сети	5	0,3	0,1–0,5	–	–	–	0,17
Листовки/брошюры о вакцинации	86	5,4	5,0–5,8	3	10,0	0–20,7	0,49
<i>Хотели бы узнать о прививках больше:</i>	1146	72,0	68,8–74,4	7	23,3	8,2–38,2	<0,0001

к знакомым или родственникам, не имевшим медицинского образования (табл. 4).

Выявлено, что приоритетное получение сведений о вакцинации из средств массовой информации было значимо связано с отказом родителей от прививок – OR=3,2, 95% ДИ: 0,6–5,7, p=0,04. Статистически значимых отличий по предпочтениям в выборе масс-медиа (телевидение, радио, интернет) в обеих группах не выявлено. Анкетирование показало, что родители, которые прививают своих детей, значимо чаще были мотивированы на повышение уровня своей осведомленности о прививках, по сравнению с респондентами,

которые отказываются от вакцинации – 72 и 23,3%, соответственно; $\chi^2=31,8$, df=1, p<0,0001 (табл. 4).

Обсуждение полученных данных

Проведенное исследование показало, что в опросе в 2,5 раза чаще участвовали матери, по сравнению с отцами детей. Подобное гендерное соотношение отмечалось многими специалистами, изучавшими мнение родителей о вакцинации детей [8]. По сопоставлению с работами европейских авторов, где возраст участников опроса находится в интервале от 30 до 49 лет

[9], основной группой нашего исследования (84,3 %) стали более молодые респонденты – от 21 года до 40 лет. Большинство семей участников анкетирования (51,5 %) воспитывало одного ребенка, что, вероятно, отражает демографические особенности региона и место проживания (городское население).

Среди участников анкетирования преобладали родители с высшим образованием (57,2 %), оценивающие свое материальное положение как «среднее». Уровень образования и финансовая стабильность могут объяснить полученный нами высокий показатель приверженности респондентов к вакцинации (98 %) и соблюдение графика вакцинации в соответствии с рекомендациями Национального календаря профилактических прививок (93 %). Многие исследования неоднократно демонстрировали взаимосвязь между уровнем образованности населения и ситуацией с вакцинацией детей [9]. Неоспоримо то, что повышение образованности родителей тесно связано с улучшением их медицинской грамотности и понимания информации о вакцинах, а также с увеличением мотивации к получению новых знаний, в том числе о защите своих детей от актуальных инфекций. В настоящем исследовании показано, что 25 % детей прививки выполнялись по эпидемическим показателям. Преобладание вакцинопрофилактики от клещевого энцефалита (44,9 %) объясняется региональными особенностями эпидемиологического процесса и высокой распространенностью данного заболевания на территории Иркутской области [10].

Известно, что папилломовирусная инфекция у женщин служит причиной более половины всех онкологических заболеваний, обусловленных инфекционным началом. По данным обращаемости, частота выявления вируса папилломы человека в г. Иркутске составляет 21,1 % [11]. Однако результаты анкетирования продемонстрировали низкий уровень вакцинации против папилломовирусной инфекции (8,7 %). Это можно назвать серьезной проблемой, так как препятствия в реализации программ вакцинации от вируса папилломы человека увеличивают рост злокачественных новообразований шейки матки и ограничивают возможность полной ликвидации данной патологии. Примером успешного внедрения вакцинопрофилактики от папилломовирусной инфекции служит ряд стран, где полная элиминация рака шейки матки может произойти в ближайшие годы (Австралия – к 2035 г., Англия, Финляндия, США и Канада – к 2055–2059 гг.) [12].

Наше исследование продемонстрировало, что врачи-педиатры в поликлинике в 91,7 % случаев становятся важным звеном для родителей в получении информации о вакцинах. Средства массовой информации в качестве информационного ресурса о прививках использовали только 4,4 % респондентов. Таким образом, существующая высокая степень доверия к врачам-педиатрам и ожидание родителей получить компетентные сведения об иммунопрофилактике диктуют медицинским работникам необходимость повышения профессиональных знаний о вопросах вакцинации

детей [1, 2]. Предоставление врачом подробной, проверенной с точки зрения доказательной медицины, актуальной информации о прививках позволят родителям принять осознанное решение по вопросу вакцинации и повысить приверженность к иммунопрофилактике.

Несмотря на положительные тенденции относительно вопросов приверженности населения к вакцинации, отмеченные в нашем исследовании, 2 % респондентов отказывались от прививок. Подобные результаты получены и в исследовании относительно приверженности к вакцинации, проведенном в Хорватии, где отказ от обязательной вакцинации был зафиксирован у 1 % респондентов [13]. Нами установлено, что на принятие решения о вакцинации значимо влияет уровень образования родителей. Респонденты с высшим образованием не сомневаются в эффективности и безопасности вакцинопрофилактики. Однако риск отсутствия вакцинации у ребенка повышается в 10 раз при наличии у родителей неполного среднего образования – $\chi^2=27,9$, $df=1$, $p<0,0001$). Это вновь подтверждает результаты исследования E. Gakidou et al., которое убедительно отражает влияние образования на степень приверженности к вакцинации родителей в странах с высоким, средним и низким социально-экономическим уровнем [5]. Нельзя исключить связь отказа от прививок с недостаточно глубоким пониманием, а возможно, и с полным отсутствием знаний об иммунопрофилактике, как экономически выгодном и проверенном временем способе защиты ребенка от опасных инфекций. Поэтому врачам потребуется оптимизация коммуникативных стратегий, направленных на разъяснение непонятных родителям вопросов и преодоление их скепсиса в отношении прививок.

Настоящее исследование показало, что неудовлетворительное материальное положение в 5,8 раза повышало риск отказа от прививок, а финансовое положение выше среднего увеличивало этот риск в 2,1 раза. Полученные результаты можно объяснить тем, что снижение уровня материального благополучия может влиять на степень ответственности родителей за здоровье своих детей и приводить к недооценке угроз от инфекционных заболеваний в случае отказа от вакцинопрофилактики. С другой стороны, более высокое материальное обеспечение, как фактор отказа от прививок, вероятно, связано с тем, что данная группа родителей склонна брать на себя повышенную ответственность в решении многих вопросов, касающихся в том числе и здоровья детей, не прислушиваясь к мнению медицинских работников [14]. Согласно ведущей позиции ВОЗ, сознательный отказ от вакцинации является потенциальной угрозой безопасности здоровью ребенка, следовательно, вопрос о прививках должен переходить из зоны ответственности родителей в зону профессиональной ответственности медицинского работника. В этой связи необходимо акцентировать внимание родителей не только на важности и безопасности вакцинопрофилактики, но и на отсутствии каких-либо препятствий и финансовых вложений семьи при проведении вакцинации в рамках Национального календаря.

Известно, что многим родителям сложно самим найти достоверный источник информации о прививках, не просто разобраться в противоречиях относительно вакцинопрофилактики, поэтому они ожидают от врача-специалиста проверенной и доступной для понимания информации [7]. Нами показано, что взаимодействие с врачом-педиатром в вопросах получения сведений о прививках в 1,7 раза повышает шансы родителей принять положительное решение относительно вакцинации. При этом респонденты, которые получают информацию о прививках из средств массовой информации, в 3,2 раза чаще отказываются от прививок. По нашим данным, респонденты, которые прививают своих детей, в три раза чаще выражают заинтересованность в получении дополнительных сведений о вакцинопрофилактике, по сравнению с родителями, отказывающимися от прививок. Полученные результаты согласуются с другими исследованиями и вновь акцентируют внимание на важности предоставления медицинскими работниками надежной информации о вакцинах [8, 12, 15].

Заключение

По итогам проведенного исследования установлено, что большинство респондентов прививают своих детей, соблюдая рекомендации Национального календаря профилактических прививок. Вакцинация по эпидемическим показаниям проводится с учетом ситуации в регионе, однако охват детей прививками от ряда актуальных инфекций (папилломовирусная, ротавирусная и др.) остается невысоким, что требует совершенствования программ вакцинопрофилактики. Подтверждены данные о влиянии уровня образования родителей, их финансового положения и предпочтений в выборе источника информации на принятие решения о вакцинации. Также показана высокая степень доверия респондентов мнению участкового врача-педиатра и заинтересованность родителей в получении дополнительных сведений о прививках именно от медицинских работников. Это диктует необходимость повышения компетенций врача в вопросах вакцинопрофилактики с освоением эффективного коммуникативного подхода и привлечением современных цифровых информационных технологий для различных целевых аудиторий, что позволит изменить баланс мнений о вакцинации в сторону увеличения степени приверженности к ней.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы. Руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ, 2016: 7–204. [Irina S., Namazova-Baranova LS, Baranov AA. *Vaktsinatsiya dlya vsekh: prostye otvety na neprostye voprosy*. Rukovodstvo dlya vrachev. Moscow: Peditr; 2016: 7–204 (In Russ.).]
- Калужная Т.А., Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Гайворонская А.Г., Шахтактинская Ф.Ч., Ткаченко Н.Е. и др. Преодоление «антипрививочного скепсиса»: пути решения выхода из сложившейся ситуации. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(2):141–8. [Kaliuzhnaia TA, Fedoseenko MV, Namazova-Baranova LS, Gaivoronskaya AG, Shakhtaktinskaya FCh, Tkachenko NE, et al. Overcoming 'anti-vaccination scepticism': Seeking a solution to the situation. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(2):141–8 (In Russ.).]
- Платонова Т.А., Колтунова Е.С., Голубкова А.А., Жилева И.В., Абдулвалиева В.В. Практические вопросы вакцинации детей в условиях поликлиники (по материалам экспертной оценки привитости в индикаторных группах). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;3:33–7. [Platonova TA, Koltunova ES, Golubkova AA, Zhilyaeva IV, Abdulvalieva VV. Practical issues of vaccination of children in a polyclinic. *Pacific Medical Journal*. 2018;3:33–7 (In Russ.).]
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk of measles transmission in the EU/EEA. Rapid risk assessment. Stockholm: ECDC; 2018. URL: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Measles-rapidrisk-assessment-European-Union-countries_0.pdf (Accessed March 16, 2019).
- World Health Organization. Statement. Ten threats to global health in 2019. URL: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> (Accessed March 16, 2019).
- MacDonald NE. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33:4161–4.
- Ames HM, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD 011787. doi: 10.1002/14651858.CD011787.pub2
- Kaufman J, Ryan R, Walsh L, Horey D, Leask J, Robinson P, Hill S. Face to face intervention for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD 010038. doi: 10.1002/14651858.CD010038.pub3
- Pihl GT, Ammentorp J, Johannessen H, Kjaergaard J, Nissen TN, Birk NM, et al. Mothers' informational needs when deciding to have their newborn infant vaccinated with BCG. A Mixed-methods design. *Scand J Caring Sci*. 2018;32(3):1118–26.
- Khasnatinov MA, Danchinova GA, Liapunov AV, Manzarova EL, Petrova IV, Lyapunova NA, Solovarov IS. Prevalence of tick-borne pathogens in hard ticks that attacked human hosts in eastern Siberia. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7:307–9.
- Беляева Е.В., Токарская О.А., Белохвостикова Т.С., Байрова Т.А. Частота инфицирования вирусом папилломы человека населения города Иркутска. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):141–7. [Belyaeva EV, Tokarskaya OA, Belokhvostikova TS, Bairova TA. Frequency of human papilloma virus in Irkutsk population. *Acta biomedica scientifica*. 2018;3(5):141–7 (In Russ.).]
- Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JML, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019;4:19–27.
- Lovrić Makarić Z, Kolarić B, Tomljenović M, Posavec M. Attitudes and beliefs related to childhood vaccinations among parents of 6 years old children in Zagreb, Croatia. *Vaccine*. 2018;36(49):7530–5.
- Danis K, Georgakopoulou T, Stavrou T, Laggas D, Panagioteopoulos T. Socioeconomic factors play a more important role in childhood vaccination coverage than parental perceptions: a cross-sectional study in Greece. *Vaccine*. 2010;28:1861–9.
- Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Покровская С.А., Бахмат Я.А., Векессер О.А. Современные представления врачей о вакцинопрофилактике: результаты анкетирования. *Журнал инфектологии*. 2019;11:31–2. [Vanyarkina AS, Petrova AG, Pokrovskaya SA, Bakhmat YaA, Vekesser OA. Current views of doctors on vaccine prophylaxis: the results of a survey. *Journal of Infectology*. 2019;11:31–2 (In Russ.).]

УДК 616-053.43-07:575:612.015.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-29-31

Обеспеченность витамином D у детей с аллергическими заболеваниями при полиморфных вариантах гена *VDR*

Т.Б. Сенцова¹, С.Н. Денисова¹, А. Ни², О.В. Качалова¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: анализ обеспеченности витамином D детей с аллергическими заболеваниями (АЗ) при полиморфизме гена рецептора витамина D (*VDR*). **Материал и методы.** Основную группу составили 130 детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1,5 до 16 лет. В группу контроля вошел 41 практически здоровый ребенок в возрасте от 1 года до 10 лет. Анализ полиморфных маркеров FokI (rs2228570), BsmI (rs 1544410) и TaqI (rs 731236) гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени при использовании детектирующего амплификатора ДТ-96 и наборами для ДНК-диагностики. Исследование метаболита 25(OH) D (25-гидроксивитамин D₂ и D₃) осуществляли иммуноферментным методом. **Результаты.** У детей с АЗ была выявлена достоверно повышенная частота встречаемости аллеля A в сайте BsmI гена *VDR* и носительство гомозиготного (A/A) и гетерозиготного (G/A) его генотипов. Установлено статистически значимое снижение концентрации 25(OH) D при гетерозиготном варианте A/G и гомозиготном варианте G/G сайта FokI гена *VDR*. **Заключение.** Результаты исследования создают предпосылки для разработки персонализированных подходов к профилактике дефицита витамина D у детей с АЗ.

Ключевые слова: ген рецептора витамина D, пищевая аллергия, атопический дерматит, бронхиальная астма, крапивница, аллергический ринит

Поступила в редакцию 25.07.2019 г. Принята к печати 08.11.2019 г.

Для цитирования: Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Ни А., Качалова О.В. Обеспеченность витамином D у детей с аллергическими заболеваниями при полиморфных вариантах гена *VDR*. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:29–31. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-29-31

Для корреспонденции: Сенцова Татьяна Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1), ORCID: 0000-0002-3991-4702; e-mail: bio45@inbox.ru

The availability of the vitamin D among children with allergic disease caused by the polymorphic gene *VDR*

Т.Б. Sentsova¹, S.N. Denisova¹, A. Nee², O.V. Kachalova¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The objective is to analyze the availability of vitamin D in children with allergic diseases (AD) in polymorphism of the vitamin D receptor (*VDR*) gene. **Methods:** The main group included 130 children with allergic diseases aged from 1.5 to 16 y.o. The control group included 41 apparently healthy children aged from 1 to 10 y.o. The analysis of polymorphic markers FokI (rs2228570), BsmI (rs 1544410) and TaqI (rs 731236) of gene *VDR* was carried out by polymerase chain reaction method in real-time mode using detecting amplifier DT-96 and DNA-diagnostics sets. The assay of metabolite 25(OH) D (25-Hydroxyvitamin D₂ and D₃) was carried out by an immunoenzyme method. **Results:** Children with AD demonstrated a significantly increased degree of incidence of A-allele in the site of BsmI gene *VDR* and carriage of homozygous (A/A) and heterozygous (G/A) of its genotypes. The statistically significant decrease of 25 (OH) concentration was established in heterozygous variant A/G and in homozygous variant G/G of FokI site of gene *VDR*. **Conclusions:** The findings lay the groundwork for development of individual approach to prevent vitamin D deficiency in children with AD.

Keywords: vitamin D receptor gene, food allergy, atopic dermatitis, bronchial asthma, urticaria, allergic rhinitis

Received: 25 July 2019; Accepted: 8 November 2019

For citation: Sentsova TB, Denisova SN, Nee A, Kachalova OV. The availability of the vitamin D among children with allergic disease caused by the polymorphic gene *VDR*. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:29–31. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-29-31

Corresponding author: Tatyana B. Sentsova, MD, PhD, professor, Hospital Pediatrics Department No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3991-4702; e-mail: bio45@inbox.ru

Персонализированный подход к диагностике аллергических заболеваний (АЗ) у детей предусматривает проведение генетических исследований, позволяющих прогнозировать развитие, течение аллергии с последующей оценкой эффективности профилактических и лечебных мероприятий [1]. Ранее предпринимались попытки выявления так называемых

«генов-кандидатов» с учетом полигенной предрасположенности к атопии [2]. В основном изучалась иммунная система: лейкотриены, ростовые факторы, цитокины, иммуноглобулин E, хемокины [3]. Доказательства генетической составляющей в этиологии атопии нашло отражение в исследовании генов главного комплекса гистосовместимости, а также других

генов, ответственных за общие звенья патогенеза АЗ [4]. Последнее время большой интерес исследователей привлекает ген рецептора витамина D (vitamin D receptor, *VDR*), который кодирует внутриклеточный рецептор, способный связывать активные формы этого витамина, опосредованно осуществляя дозозависимые иммунорегуляторные эффекты [5, 6]. Разнообразие биологических свойств витамина D связано с наличием более 245 полиморфизмов гена его рецептора, часть из которых имеют уже известные биологические характеристики, роль других в настоящее время изучена не до конца [7]. В качестве маркера дефицита витамина D могут рассматриваться его полиморфные генетические варианты – 25-гидроксивитамин D₂ и D₃ – 25(OH) D [8].

В последние годы предпринимались попытки изучения ассоциации полиморфизма гена *VDR* с артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких, туберкулезом, злокачественными опухолями, болезнью Паркинсона и остеопорозом, так как рецептор витамина D представлен во многих клетках, в том числе в клетках иммунной системы (моноцитах, макрофагах, активированных лимфоцитах) [9–12]. Выявление полиморфных вариантов гена *VDR* проводились только у взрослых пациентов с бронхиальной астмой, что затрудняет интерпретацию и использование полученных результатов в клинической практике у детей [13].

Целью настоящего исследования стал анализ обеспеченности витамином D детей с аллергическими заболеваниями при полиморфизме гена *VDR*.

Материал и методы

Наблюдали 130 детей (66 мальчиков и 64 девочки) с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1,5 до 16 лет. Во всех случаях проводили общеклиническое и аллергологическое обследование. У 93 детей диагностирована изолированная аллергическая патология (пищевая аллергия или атопический дерматит), у 37 – отмечались сочетанные заболевания (бронхиальная астма, крапивница, аллергический ринит). Контролем послужила группа из 41 практически здорового ребенка в возрасте от 1 года до 10 лет.

Исследование, которое можно охарактеризовать как открытое и проспективное, было одобрено локальным комитетом по этике при РНИМУ им. Н.И. Пирогова и соответствовало принципам, изложенным в декларации Хельсинского соглашения. Информированное согласие было получено от всех родителей детей либо их опекунов.

Уровень метаболита 25(OH) витамина D оценивали иммуноферментным методом. Анализ полиморфных маркеров *FokI* (rs2228570), *BsmI* (rs1544410) и *TaqI* (rs731236) гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени при использовании детектирующего амплификатора ДТ-96 и наборов для ДНК-диагностики.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Statis-

tica 6.0 и SPSS 13.0. Частоту аллелей или генотипов выявляли с помощью критерия χ^2 . Рассчитывали отношение шансов и его 95 % доверительный интервал и сравнивали их на основе парного t-критерия Стьюдента. Различия в концентрации 25(OH) D при различных полиморфных вариантах гена *VDR* оценивали, используя непарный t-тест *Aspin–Welch*, данные выражали как среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m).

Результаты исследования

У детей с АЗ была достоверно повышена частота встречаемости аллеля А в сайте *BsmI* гена *VDR* и частота носительства его гомо- (А/А) и гетерозиготного (G/A) вариантов. У пациентов с АЗ и в контроле не определено различий в частоте носительства полиморфного варианта сайта *FokI* гена *VDR*, как в отношении распределения аллелей, так и в отношении распределения генотипов. Для полиморфного сайта *TaqI* получены аналогичные закономерности (табл. 1).

При анализе содержания метаболита витамина D в сыворотке крови обращало на себя внимание статистически значимое снижение его концентрации у детей при гетерозиготном варианте А/G и гомозиготном варианте G/G сайта *FokI* гена *VDR* (табл. 2).

Таблица 1

Частота регистрации аллелей и генотипов *VDR* у детей с АЗ

Сайт	Аллели и генотипы	Частота регистрации		ОШ*	95% ДИ*	p
		АЗ (n=130)	Контроль (n=41)			
<i>FokI</i> (A>G)	A	0,460	0,378	1,40	0,82–2,39	0,22
	G	0,540	0,622	0,71	0,42–1,22	0,22
	A/A	0,241	0,122	2,29	0,80–6,59	0,29
	G/A	0,437	0,512	0,74	0,35–1,56	0,29
	G/G	0,322	0,366	0,82	0,38–1,78	0,29
<i>BsmI</i> (A>G)	A	0,443	0,305	1,81	1,04–3,16	0,04
	G	0,557	0,695	0,55	0,32–0,96	0,04
	A/A	0,138	0,073	2,03	0,54–7,62	0,05
	G/A	0,609	0,463	1,80	0,85–3,82	0,05
<i>TaqI</i> (T>C)	G/G	0,253	0,463	0,39	0,18–0,86	0,05
	T	0,569	0,451	1,61	0,95–2,72	0,08
	C	0,431	0,549	0,62	0,37–1,06	0,08
	T/T	0,276	0,220	1,35	0,56–3,25	0,06
	C/T	0,576	0,463	1,64	0,78–3,46	0,06
	C/C	0,138	0,317	0,34	0,14–0,84	0,06

* Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Таблица 2

Содержание витамина D сыворотке крови при различных полиморфизмах гена *VDR*

Сайт	Генотип	25(OH) D (M±m), нг/мл	p*
<i>FokI</i>	A/A	40,25±1,90	0,02
	A/G+G/G	32,95±2,12	
<i>BsmI</i>	A/A	37,50±4,23	0,36
	A/G+G/G	33,44±2,00	
<i>TaqI</i>	C/C	33,27±2,75	0,41
	C/C+T/T	35,54±3,61	

* Непарный t-тест *Aspin–Welch*.

Обсуждение полученных данных

Результаты статистического анализа показали, что наиболее информативным маркером наследования АЗ служит аллель А против аллеля G в сайте BsmI гена VDR. Однако у здоровых детей чаще обнаруживалось носительство мутантного гомозиготного генотипа G/G полиморфного сайта BsmI по сравнению с пациентами с АЗ (отношение шансов – 0,39, $p=0,05$). Можно предположить, что носительство данного генотипа указывает на отсутствие предрасположенности к АЗ. Таким образом, были выявлены различия в распределении частот генотипов и аллелей у детей с АЗ: достоверно повышена частота встречаемости аллеля А в сайте BsmI и носительство гомозиготного (A/A) и гетерозиготного (G/A) генотипов VDR.

В некоторых работах проводилось исследование полиморфизма гена VDR у взрослых с atopическим дерматитом. При этом была установлена большая частота встречаемости аллеля G в сайте BsmI (rs1544410), аллеля С в сайте ApaI (rs7975232) и аллеля Т в сайте TaqI (rs731236). Было сделано предположение, что данные сайты отвечают за развитие atopического дерматита путем регуляции эпителиального барьера и/или местного иммунного ответа [14].

Несмотря на то, что уровень содержания метаболита витамина D в сыворотке крови на нашем материале не достигал значений дефицита (менее 20 нг/мл) полученные результаты (табл. 2) можно использовать для подбора персонализированных доз витамина D при обязательном контроле концентрации его метаболита в крови. Другими авторами также предпринимались попытки изучения взаимосвязи концентрации метаболита 25(OH) витамина D с вариантами полиморфизма гена VDR. У пациентов с низким содержанием метаболита при однонуклеотидных заменах в этом гене VDR выявлена их связь с развитием инфарктов миокарда, онкологических заболеваний и переломов шейки бедра [15].

Известно, что кожа, печень и почки считаются основными органами, в которых происходит метаболизм витамина D, поэтому можно предположить, что вариативность содержания его метаболита у детей с АЗ сопряжена с atopическим воспалением кожи. У наших пациентов также чаще встречался atopический дерматит, ассоциированный с пищевой аллергией.

Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости исследования 25(OH) D, ассоциированных с полиморфизмом гена VDR, до назначения профилактических или лечебных доз витамина D у детей с АЗ. Кроме того, представленные результаты создают предпосылки для разработки новых методов профилактики дефицита витамина D у детей с АЗ с учетом индивидуальных особенностей его метаболизма.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклушев В.П., Арчаков А.Н., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник РАМН*. 2012;12:4–12. [Dedov II, Tyulpakov AN, Chekhonin VP, Baklushev VP, Archakov AN, Moshkovskij SA. Personalized medicine: Current state and prospects. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;12:4–12 (In Russ..)]
2. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):19–44.
3. Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopical dermatitis pathogenesis. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):349–53.
4. Фрейдлин М.Б., Пузырев В.П. Синтропные гены atopических заболеваний. *Генетика*. 2010;46(2):255–61. [Frejdin MB, Puzyryov VP. Syntropic genes of allergic diseases. *Genetics*. 2010;46(2):255–61 (In Russ..)]
5. Lu H, Xie RD, Lin R, Zhang C, Xiao XJ, Li LJ, et al. Vitamin D-deficiency induces eosinophil spontaneous activation. *Cell Immunol*. 2017;322:56–63.
6. Muñoz Garcia A, Kutmon M, Eijssen L, Hewison M, Evelo CT, Coort SL. Pathway analysis of transcriptomic data shows immunometabolic effects of vitamin D. *Mol Endocrinol*. 2018;60(2):95–108.
7. Zhang C, Guo W, Cheng Y, Li Q, Yang X, Dai R, et al. Genetic analysis of pharmacogenomic VIP variants in the Blang population from Yunnan Province of China. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7:e574. doi: 10.1002/mgg3.574
8. Barry EL, Rees JR, Peacock JL, Mott LA, Amos CI, Bostick RM, et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D₃ supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10):133–7.
9. Liu Y, Rui HB. Mutations of vitamin D receptor gene found in patients with multiple myeloma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2017;39(2):121–6.
10. Taha IM, Allah AMA, El Tarhouny S. Association of vitamin D gene polymorphisms and bone mineral density in healthy young Saudi females. *Curr Mol Med*. 2019;19(3):196–205.
11. Barooah P, Saikia S, Bharadwaj R, Sarmah P, Bhattacharyya M, Goswami B, Medhi S. Role of VDR, GC, and CYP2R1 polymorphisms in the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019;23(5):325–31.
12. Sun H, Long SR, Li X, Ge H, Liu X, Wang T, et al. Serum vitamin D deficiency and vitamin D receptor gene polymorphism are associated with increased risk of cardiovascular disease in a Chinese rural population. *Nutr Res*. 2019;61:13–21.
13. Миронова Ж.А. Молекулярно-генетические аспекты терапевтической резистентности у больных atopической астмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. 24 с. [Mironova ZhA. *Molecular genetic aspects of therapeutic resistance in patients with bronchial asthma*. Thesis PhD. St. Petersburg; 2012. 24 p. (In Russ..)]
14. Miraglia Del Giudice M, Allegorico A. The role of vitamin D in atopical diseases in children. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50:S133–5.
15. Wyszczkańska-Klaczynska A, Słezak A, Hetman M, Barg E. The impact of VDR gene polymorphisms on obesity, metabolic changes, bone mass disorders and neoplastic processes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;24(2):96–105.

УДК: 616.341-056.43-053.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-32-35

Молекулярные и генетические механизмы эндотелиальной дисфункции у детей с аллергической энтеропатией

Т.А. Шуматова, Н.Г. Приходченко, Е.С. Зернова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

Цель: анализ молекулярных и генетических механизмов формирования эндотелиальной дисфункции у детей с энтеропатией аллергического генеза. **Материал и методы.** Изучены полиморфизмы гена эндотелиальной нитрооксидсинтазы и содержание метаболитов оксида азота в копрофильтратах у 43 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с аллергической энтеропатией. **Результаты.** Эндотелиальная дисфункция при аллергической энтеропатии ассоциирована с молекулой оксида азота. Носительство гомозиготного аллеля CC T786C гена эндотелиальной нитрооксидсинтазы увеличивает риск развития IgE-независимой пищевой аллергии в 8,8 раза. **Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует об активном участии нитрооксидергических механизмов в реализации аллергического воспаления.

Ключевые слова: эндотелиальная нитрооксидсинтаза, метаболиты оксида азота, пищевая аллергия, полиморфизм гена

Поступила в редакцию 12.06.2019 г. Принята к печати 06.11.2019 г.

Для цитирования: Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С. Молекулярные и генетические механизмы эндотелиальной дисфункции у детей с аллергической энтеропатией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:32–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-32-35

Для корреспонденции: Шуматова Татьяна Александровна – д-р мед. наук, профессор, директор Института педиатрии ТГМУ, ORCID: 0000-0003-2668-8483; e-mail: shumatov@mail.ru

Molecular and genetic mechanisms of endothelial dysfunction in children with allergic enteropathy

Т.А. Shumatova, N.G. Prihodchenko, E.S. Zernova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective. The objective is to analyze molecular and genetic mechanisms of endothelial dysfunction development in children with allergic enteropathy. **Methods:** We have studied the polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and the level of nitric oxide metabolites in coprofiltrates in 43 children aged from 6 months to 3 years with allergic enteropathy. **Results:** The endothelial dysfunction in allergic enteropathy is associated with nitric oxide molecule. Carriage of the homozygous allele CC T786C of the endothelial nitric oxide synthase gene raises the risk of IgE-independent food allergy development by 8.8 times. **Conclusions:** The conducted study evidences the active participation of nitric-oxidergic mechanism in allergic inflammation development.

Keywords: endothelial nitric oxide synthase, nitric oxide metabolites, food allergy, gene polymorphism

Received: 12 June 2019; Accepted: 6 November 2019

For citation: Shumatova TA, Prihodchenko NG, Zernova ES. Molecular and genetic mechanisms of endothelial dysfunction in children with allergic enteropathy. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:32–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-32-35

Corresponding author: Tatiana A. Shumatova, MD, PhD, professor, head of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID:0000-0003-2668-8483; e-mail: shumatov@mail.ru

Прогресс в области медицинских технологий напрямую связан с пересмотром существующих диагностических и лечебных тактик. Для осуществления прецизионного терапевтического подхода наряду с информацией о клинической картине заболевания необходимы знания о состоянии основных молекулярных маркеров патологического процесса, наличии геномных и эпигеномных факторов, влияющих на его реализацию [1–4].

Коллектив Института педиатрии ТГМУ проводит научные исследования по расшифровке патогенетических механизмов функциональной активности клеточных структур слизистой оболочки тонкой кишки у детей с мальабсорбцией различного генеза. Выбранное научное направление сохраняет высокую

актуальность, так как до настоящего времени не решен вопрос о возможной триггерной роли некоторых биологически активных молекул при воспалительных заболеваниях кишечника и нарушениях пристеночного пищеварения. Особое внимание в научных исследованиях института уделяется нитрооксидергическим механизмам мальабсорбции, возрастным аспектам этой проблемы, поиску неинвазивных маркеров, позволяющих прогнозировать течение патологического процесса, контролировать его тяжесть и прогноз [5–7].

Молекула оксида азота обладает широким спектром биологических эффектов [8, 9]. Ее роль в обеспечении работы желудочно-кишечного тракта до конца не изучена. Установлено, что иммунные процессы в тонкой

кишке сопровождаются повреждением эпителиоцитов с изменением их нитроксидпродуцирующей способности. Высказано мнение, что патологические процессы могут затрагивать и эндотелий сосудов слизистой оболочки, вызывая нарушения микроциркуляции и, при персистенции, – трофические изменения тканей [8, 10, 11]. Сведения об эндотелиальной дисфункции слизистой оболочки тонкой кишки довольно противоречивы. Считается, что основная защитная роль в интактном эндотелии принадлежит молекуле оксида азота. При этом она обеспечивает не только вазодилатацию, но и уменьшает экспрессию молекул адгезии и агрегации тромбоцитов, оказывает антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [9]. Наличие непарного электрона обеспечивает этой молекуле способность проходить через биологические мембраны и вступать в реакции с другими соединениями. Клеточными мишенями оксида азота служат железосодержащие ферменты и белки (гуанилатциклаза, нитроксидсинтаза, митохондриальные дыхательные ферменты, ферменты цикла Кребса, ферменты синтеза белка и ДНК), белковые SH-группы и др. Связываясь с кислородом, оксид азота образует чрезвычайно токсичные соединения – пероксинитриты. Синтезированный оксид азота влияет на характер метаболизма, как в самих клетках-продуцентах, так и в клетках, расположенных по соседству. Установлено, что он может оказывать мощное повреждающее действие на проникающие в организм микробные клетки, осуществляя защитную функцию, а при определенных условиях способен нарушать работу клеток, в которых синтезируется [9, 10]. Наиболее изученными полиморфизмами гена эндотелиальной нитроксидсинтазы (eNOS – endothelial nitric oxide synthase) считаются полиморфизм *G894T* седьмого экзона и полиморфизм *T786C* промотора [12]. Информация по полиморфизму гена eNOS у пациентов с аллергической энтеропатией отсутствует.

Цель настоящего исследования состояла в анализе молекулярных и генетических механизмов формирования эндотелиальной дисфункции у детей с энтеропатией аллергического генеза.

Материал и методы

Наблюдали 43 ребенка грудного и раннего возраста (от 6 месяцев до 3 лет), у которых в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями (2015), рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN, 2012), Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2014) была диагностирована энтеропатия, ассоциированная с белком коровьего молока. Контрольная группа – 30 здоровых детей с неотягощенным по аллергии анамнезом. Критериями исключения стало наличие врожденных пороков развития, острых и хронических заболеваний, эндокринной патологии.

Все пациенты с энтеропатией были разделены на две группы. 1-ю группу сформировали 20 детей с IgE-зависимой пищевой аллергией (ПА), имевшие повышенный

уровень IgE и специфических IgE-антител к белку коровьего молока. Во 2-ю группу вошли 23 ребенка с IgE-независимой ПА (уровень общего IgE и специфических антител у которых не отличался от контрольного). Группы исследования и контроля были сопоставимы по полу и возрасту. Во всех случаях получено письменное согласие на участие в исследовании с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г., № 266).

Концентрацию метаболитов оксида азота (эндогенный нитрит и суммарный уровень нитратов) в копрофильтратах определяли с помощью иммуноферментного анализа и набора Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Parameter Assay Kit (R&D Systems, США). Исследования проводили в динамике – на фоне выраженной клинической симптоматики, на 5–7-е и 21–28-е сутки. Генотипирование выполняли в лаборатории молекулярно-генетических исследований Краевого клинического центра современных видов медицинской помощи (Владивосток). Изучали полиморфные варианты *G894T* и *T786C* гена eNOS с помощью амплификации соответствующих участков генома и полимеразной цепной реакции (лаборатория «Терцик»), используя наборы реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека с электрофоретической схемой детекции производства НПФ «ЛИТЕХ».

Статистическая обработка материала выполнена с помощью специализированных пакетов прикладных программ Excel-2010 и Statistica 10. Определение характера распределения признаков проводилось по критериям Шапиро–Уилка (W) и Колмогорова–Смирнова. При критическом уровне значимости, равном $p \leq 0,05$, нулевая гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Описательные статистики рассчитывались по общепринятым методикам. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным, вычислялись среднее и его стандартное отклонение ($M \pm s$). Если распределение отличалось от нормального, определялись медиана и 25 % и 75 % квартили. Для сравнения частот распределения по качественным признакам использовался статистический критерий χ^2 . При $p \leq 0,05$ гипотеза об отсутствии различий частот внутри групп отклонялась. При сравнении количественных показателей применяли непараметрический тест Манна–Уитни с коррекцией на множественность сравнений по методу Холма. Ассоциативная связь показателей с признаками оценивалась с помощью отношения шансов (ОШ) и их 95 % доверительных интервалов (ДИ).

Результаты исследования

Содержание нитритов в копрофильтратах у детей с аллергической энтеропатией (1-я и 2-я группы) оказалось в 1,6 раза ниже ($14,05 \pm 0,89$ мкмоль/л), чем в контроле. Суммарный же уровень метаболитов оксида азота ($280,45 \pm 23,52$ мкмоль/л) не имел достоверных

Таблица 1
Фекальный уровень метаболитов оксида азота (NO) у детей с аллергической энтеропатией

Показатель ^а	Уровень метаболитов NO (M±s), мкмоль/л		
	1-я группа	2-я группа	Контроль
УН	18,21±1,09 ^{б, в}	9,94 ±0,89 ^{б, в}	22,68±4,62
СУМ NO	336,61±19,89 ^{б, в}	226,32±11,31 ^б	270,42±21,86

^а УН – уровень нитритов, СУМ – суммарный уровень метаболитов.

^б Различия с контролем статистически значимы.

^в Различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы.

Таблица 2
Частота регистрации аллелей и генотипов G894T и T786C гена eNOS

Генотипы, аллели	Частота регистрации				р
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
GG G894T	17	83,3	16	71,5	0,045
GT G894T	3	16,7	4	19,0	
TT G894T	0	–	3	9,5	
Аллель G	33	91,6	34	80,9	0,032
Аллель T	3	8,4	8	19,1	
ОШ; 95 % ДИ	0,262; 0,062–1,098		0,523; 0,159–1,721		–
TT T786C	10	50,0	3	13,1	0,032
ТС T786C	9	44,4	11	47,8	
СС T786C	1	5,6	9	39,1	
Аллель T	26	55,1	17	73,3	0,011
Аллель C	10	44,9	25	26,7	
ОШ; 95 % ДИ	1,308; 0,405–4,225		7,846; 1,897–32,450		–

различий у детей с ПА и у здоровых (табл. 1). В динамике – на 5–7-е и 21–28-е сутки – у пациентов с аллергической энтеропатией в копрофильтрах сохранялась сниженная концентрация эндогенного нитрита: 14,68±1,24 и 15,21±1,81 мкмоль/л, соответственно. Суммарный уровень метаболитов оксида азота в эти сроки достоверно не изменялся и оставался в пределах 281,01±19,98 и 266,61±26,19 мкмоль/л, соответственно.

У детей с IgE-независимой ПА (2-я группа) фекальный уровень нитритов и суммарный уровень метаболитов оксида азота были ниже, чем у детей с IgE-зависимой ПА (1-я группа). Содержание же метаболитов оксида азота в копрофильтрах оказалось значимо выше, чем в контроле, только у представителей 1-й группы наблюдения (табл. 1). При типировании гена eNOS установлено, что частоты генотипов и аллелей находились в пределах вариабельности этих признаков в популяциях европеоидов и соответствовали данным литературы. При изучении полиморфизма G894T eNOS у пациентов с энтеропатией установлено снижение частоты редких гомозигот TT. Среди детей с аллергической энтеропатией распространенный гомозиготный генотип GG встретился в 76,9 %, гетерозиготный генотип GT – в 17,9 % и редкий гомозиготный генотип TT – в 6,2 % случаев. В контрольной группе частота регистрации этих генотипов составила 56,7, 33,3 и 10 %, соответственно. У пациентов с энтеропатией частота регистрации аллеля T была ниже, чем у здоровых детей,

но статистически значимых различий получено не было: ОШ – 0,392 (95 % ДИ: 0,139–1,107) при $p=0,196$.

При анализе генотипов и аллелей по полиморфизму T786C гена eNOS показано, что у детей с энтеропатией благоприятный гомозиготный генотип (TT) встречался достоверно реже (в 30,7 % наблюдений), чем у их здоровых сверстников (56,7 % наблюдений). Частота гомозигот по аллели C в исследуемых группах составила 20,3 %, что оказалось более чем в два раза выше аналогичного показателя здоровых детей (10 %).

У детей с ПА в 1,7 раза чаще регистрировался неблагоприятный аллель C: 44,9 % против 26,7 % наблюдений в контроле. У представителей контрольной группы в 1,3 раза чаще определялся благоприятный аллель T анализируемого гена по сравнению с аллелем C: 73,4 и 55,1 %, соответственно. ОШ для развития ПА у носителей генотипа CC было 2,942 (95 % ДИ: 1,191–7,934).

Достоверных различий в частоте ассоциаций IgE-зависимой и IgE-независимой энтеропатии с наличием аллеля T генотипа G894T eNOS не установлено. Частота встречаемости аллеля C генотипа T786C в группах наблюдения также не различалась, но патологический генотип CC чаще регистрировался во 2-й группе. Носительство гомозиготного варианта CC генотипа T786C eNOS увеличивало риск развития IgE-независимой ПА в 8,8 раза и не влияло на частоту IgE-зависимой энтеропатии (табл. 2). Таким образом, подтверждена ассоциация полиморфных локусов CC и TC генотипа T786C eNOS с повышением риска развития ПА у детей.

Обсуждение полученных данных

Для поддержания нормального тонуса сосудов желудочно-кишечного тракта и обеспечения барьерных функций необходима непрерывная базальная выработка оксида азота [13]. Мутации некоторых аллелей гена eNOS могут приводить к нарушению экспрессии фермента и к уменьшению выработки оксида азота [12]. Обнаруженные нами разнонаправленные изменения продукции этого соединения при IgE-зависимой и IgE-независимой ПА может быть обусловлено особенностями активности конститутивных форм нитроксидсинтаз, поддерживающих базисную продукцию оксида азота.

Результаты исследования свидетельствуют об активном участии нитроксидагических механизмов в аллергическом воспалении слизистой оболочки тонкой кишки с развитием клиники энтеропатии. Мы считаем, что как гипо-, так и гиперпродукция оксида азота может играть значительную роль в каскаде разнонаправленных иммунопатологических реакций. Блокада синтеза этого соединения, обнаруженная при IgE-независимой ПА, вызывает значительное уменьшение кровотока в сосудах слизистой оболочки тонкой кишки. Нарушение кровоснабжения сказывается на секреторной функции кишечника, на его способности противостоять факторам агрессии, вызывает повреждение клеточных структур слизистой оболочки и снижает ее возможности к репарации. Гиперпродукция оксида азота, выявленная

при IgE-зависимой ПА, вероятно, служит защитной реакцией, направленной на адаптацию клеток слизистой оболочки тонкой кишки к изменившимся условиям существования в результате активации цитокинового каскада, развития гипериммуноглобулинемии E, и, может быть, обусловлена переходом клеток кишечника на более экономный (нитритный) путь дыхания.

В настоящей работе показано, что носительство гомозиготного варианта СС T786C гена eNOS увеличивает риск развития IgE-независимой энтеропатии в 8,8 раза и не влияет на частоту возникновения IgE-зависимой энтеропатии. Это может свидетельствовать о разном вкладе упомянутых полиморфизмов в развитие различных видов ПА. Можно предположить, что, попадая в организм человека, в зависимости от исходных рисков (наличие полиморфизмов определенных генов), антиген вызывает сложный комплекс иммунных реакций, способствующих и формированию толерантности, и развитию аллергического воспаления. Оксид азота, при этом, на разных стадиях иммунного ответа может оказывать как протективный, так и повреждающий эффект. В ранней фазе иммунного ответа он помимо эффекторных выполняет и важные регуляторные функции. Эндогенный оксид азота защищает НК-клетки от апоптоза, поддерживает их цитолитическую активность, способствует повышенной продукции интерферона-γ. Он энергично участвует в подавлении активности и элиминации бактерий, а также его гиперпродукция играет значимую роль в повреждении тканей и транслокации бактерий. Условия, при которых оксид азота меняет протективные свойства на токсичные, могут зависеть от локальной концентрации тиолов, металлов переходной валентности, аденозинфосфорной кислоты и, возможно, других соединений, реагирующих с ним [14, 15]. Полученные данные необходимо использовать в дальнейшем для разработки диагностических и прогностических маркеров и новой тактики лечения, активирующей нитрооксидзависимые механизмы.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует об активном участии нитрооксидергических механизмов в реализации аллергического воспаления в слизистой оболочке тонкой кишки. Подтверждена роль эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с молекулой оксида азота, в патогенезе аллергической энтеропатии. Выявлена ассоциация локусов СС и ТС полиморфизма T786C гена eNOS с нарушением формирования иммунологической оральной толерантности у детей и развитием аллергической энтеропатии. Установлено, что носительство гомозиготного аллеля СС полиморфизма T786C гена eNOS увеличивает риск развития IgE-независимой ПА.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Пампура А.Н. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2016;95(3):152–7. [Pampura AN. Food allergy in young children. *Pediatrics*. 2016;95(3):152–7 (In Russ.)]
2. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Ефремова И.В., Шишацкая С.Н., Ни А.Н. и др. Полиморфизм генов фолатного цикла и эндогенные пептиды у детей с аллергией к белкам коровьего молока. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6): 113–8. [Shumatova TA, Prikhodchenko NG, Zernova ES, Efremova IV, Shishatskaya SN, Ni AN, et al. The gene polymorphism of the folate cycle and endogenous peptides in children with allergy to cow's milk protein. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(6): 113–8 (In Russ.)]
3. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol*. 2013;6(23):389–400.
4. Steele L, Mayer L, Berin MC. Mucosal immunology of tolerance and allergy in the gastrointestinal tract. *Immunol Res*. 2012; 54(1):75–82.
5. Шуматова Т.А., Зернова Е.С., Григорян Л.А., Шишацкая С.Н. Антимикробные пептиды и белки в диагностике синдрома мальабсорбции у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3. [Shumatov TA, Zernova ES, Grigoryan LA, Shishatskaya SN. Antimicrobial peptides and proteins in the diagnosis of malabsorption syndrome in children. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;3 (In Russ.)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20324> (Accessed: 9 Nov 2016).]
6. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Ни А.Н., Катенкова Э.Ю., Григорян Л.А., Зернова Е.С., Шишацкая С.Н. Зонулин, TNF-α и оксид азота в диагностике IgE-зависимой и IgE-независимой пищевой аллергии у детей. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2017;2:18–20. [Shumatova TA, Prikhodchenko NG, Nee AN, Katenkova EYu, Grigoryan LA, Zernova ES, Shishatskaya SN. Zonulin, TNF-α and nitric oxide in the diagnosis of IgE-dependent and IgE-independent food allergies in children. *Pacific Medical Journal*. 2017;2:18–20 (In Russ.)]
7. Шуматова Т.А., Катенкова Э.Ю., Зернова Е.С., Шишацкая С.Н., Григорян Л.А., Егорова С.В. Особенности метаболизма эндогенных пептидов у детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии. *Вопр. детской диетологии*. 2016;14(2):13–7. [Shumatova TA, Katenkova EYu, Zernova ES, Shishatskaya SN, Grigoryan LA, Egorova SV. Features of the metabolism of endogenous peptides in children with gastrointestinal form of food allergy. *Questions of Children's Nutrition*. 2016;14(2):13–7 (In Russ.)]
8. Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T, Jurczynski A, Mach T, Owczarek D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1067–77.
9. Kochar NI, Chandewal AV, Bakal RL, Kochar PN. Nitric oxide and the gastrointestinal tract. *Int J Pharmacol*. 2011;7:31–9.
10. Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends Immunol*. 2015;36(3):161–78.
11. Scurlock AM, Vickery BP, Hourihane JO, Burks AW. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. *Mucosal Immunol*. 2010; 3(4):345–54.
12. Stepanova EI, Skvarkaia EA. Role of polymorphism NOS gene in the pathogenesis of multifactorial diseases. *Lik Sprava*. 2014;5–6:47–55.
13. Mattila JT, Thomas AC. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns. *Front Immunol*. 2014;9(5):478.
14. Колесов С.А., Жукова Е.А., Коркоташвили Л.В., Федуллова Э.Н., Тутина О.А., Толкачева Н.И. Метаболиты оксида азота, белок теплового шока 70 и провоспалительные цитокины у детей с заболеваниями кишечника. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 4:75–8. [Kolesov SA, Zhukova EA, Korkotashvili LV, Fedulova EN, Tutina OA, Tolkacheva NI. Metabolites of nitric oxide, heat shock protein 70 and proinflammatory cytokines in children with intestinal diseases. *International journal of applied and fundamental research*. 2014;4:75–8 (In Russ.)]
15. Панова И.В., Дудникова Э.В. Оксид азота и эндотелин-1 при патологии органов пищеварения у детей. *Вопросы совр. педиатрии*. 2012;11(5):56–62. [Panova IW, Dudnikova IW. Nitric oxide and endothelin-1 in the pathology of the digestive system in children. *Questions of modern pediatrics*. 2012;11(5):56–62 (In Russ.)]

УДК 616.24-002-053.2-085.281

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-36-38

Анализ потребления антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии у детей

А.И. Чепурнова, Е.В. Елисеева, Ю.В. Феоктистова, А.В. Кропотов

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: анализ эффективности выбора антибактериальных препаратов для лечения внебольничной пневмонии (ВП) у детей в поликлинике и пульмонологическом отделении стационара. **Материал и методы.** Ретроспективное описательное исследование за 2009–2017 гг. на базах дневных стационаров детских поликлиник и детских пульмонологических отделений стационаров Приморского края (760 наблюдений). **Результаты.** На догоспитальном этапе 50 % детей принимали антибиотики (самолечение). Группа пеницилинов оказалась самой потребляемой – 50,1 % (218 назначений), цефалоспорины были использованы в 129 (29,7%), макролиды – в 86 (19,8%) случаях. Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии на госпитальном этапе лечения ВП составила 10 дней. И в поликлинике, и в стационаре чаще использовались цефалоспорины (58,4 и 58,3 %), макролиды (34,8 и 37,4%) и аминогликозиды (6,3 и 3,4%). **Заключение.** Следует отметить положительную динамику в протоколах антибактериальной терапии ВП. Совершенствование законодательной базы привело к увеличению числа рациональных назначений. Необходимо продолжать работу по гармонизации клинических рекомендаций и внедрению в практику пульмонологических стационаров микробиологического мониторинга, что позволит улучшить качество антибактериальной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, клинические рекомендации, цефалоспорины, макролиды, пенициллины

Поступила в редакцию 03.09.2019 г. Принята к печати 15.11.2019 г.

Для цитирования: Чепурнова А.И., Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Кропотов А.В. Анализ потребления антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:36–8. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-36-38

Для корреспонденции: Чепурнова Анна Игоревна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-0402-0813; e-mail: annvvo@mail.ru

Analysis of the consumption of antibacterial medications in community-acquired pneumonia in children

А.И. Чепурнова, Е.В. Елисеева, Ю.В. Феоктистова, А.В. Кропотов

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The study objective is to analyze the efficacy of antibacterial medication selection to treat community-acquired pneumonia (CAP) in children in an out-patient clinic and in a pulmonology department of an in-patient hospital. **Methods:** Retrospective descriptive study for 2009–2017 in day-patient departments of pediatric clinics and pediatric pulmonology departments of in-patient hospitals of Primorskiy territory (760 cases). **Results:** 50% of children took antibiotics at pre-hospital stage (self-treatment). Penicillins were the most popular – 50.1% (218 prescriptions), cephalosporins were used in 129 (29.7%), macrolides – in 86 (18.8%) of cases. The average duration of antibacterial treatment course of CAP was 10 days at pre-hospital stage. Both in the out-patient clinic and in the in-patient hospital, cephalosporins (58.4 and 58.3%), macrolides (34.8 and 37.4%) and aminoglycosides (6.3 and 3.4%) were used more often. **Conclusions:** The positive dynamics in the protocols of antibiotic therapy of CAP should be noted. The improvement of regulatory framework has led to the increase of rational prescriptions. It is necessary to continue improving of clinical guidelines and implementing pulmonology hospitals of microbiological monitoring that will allow improving the quality of antibacterial treatment.

Keywords: community-acquired pneumonia, clinical guidelines, cephalosporins, macrolides, penicillins

Received: 3 September 2019; Accepted: 15 November 2019

For citation: Chepurnova AI, Eliseeva EV, Feoktistova YuV, Kropotov AV. Analysis of the consumption of antibacterial medications in community-acquired pneumonia in children. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:36–8. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-36-38

Corresponding author: Anna I. Chepurnova, MD, postgraduate student, Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-0402-0813; e-mail: annvvo@mail.ru

По данным ВОЗ, пневмонии и сегодня служат наиболее частой причиной детской смертности. Среди летальности детей до 5 лет на их долю приходится 17,5 %, что ежегодно в мире составляет около 1,1 млн смертельных случаев [1]. Данные статистики свидетельствуют о позднем распознавании пневмонии у детей, а также об ошибках в терапии данного заболевания. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и доступность современных

высокоэффективных антимикробных препаратов, внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах [2, 3]. Несмотря на то, что заболеваемость острой ВП в 2017 г. по сравнению с предыдущим годом снизилась на 1,4 % (с 418,02 до 412,32 на 100 тыс. населения), средний многолетний показатель заболеваемости вырос на 19,5 % [4].

Ведущее место в терапии ВП занимают антибиотики. Согласно данным исследования, проведенного в странах Европы, 30% госпитализированных получали антибактериальные препараты (АБП) и чаще всего по поводу инфекций дыхательной системы [5]. Прогноз пневмонии зависит от своевременной и рациональной антибактериальной терапии, поэтому при достоверном диагнозе или у больного в тяжелом состоянии с вероятным диагнозом ее следует начинать незамедлительно [6, 7]. Тактика антибактериальной терапии в каждом случае ВП разрабатывается индивидуально с учетом активности препаратов в отношении возбудителя и его возможной приобретенной резистентности, тяжести и течения заболевания, наличия у пациента противопоказаний к использованию тех или иных антибиотиков [6].

Цель исследования: анализ эффективности выбора АБП для лечения ВП у детей в поликлинике и пульмонологическом отделении стационара.

Материал и методы

Работа проведена в форме ретроспективного описательного исследования за 2009–2017 гг. на базах дневных стационаров детских поликлиник и детских пульмонологических отделений стационаров Приморского края. Для анализа были взяты медицинские карты детей (форма № 003/у) в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, госпитализированных и пролеченных по поводу ВП. Проанализированы 371 медицинская карта амбулаторных (дневной стационар) и 389 медицинских карт стационарных больных.

Результаты исследования

Из 760 обследованных до поступления в стационар 11,3% (86 детей) не получали какого-либо лечения, 38,7% (294 ребенка) лечились самостоятельно симптоматически, а 50% (380 детей) принимали антибиотики. На догоспитальном этапе дети получили 435 АБП. Основными из них были амоксициллин (119 – 27,4%) и амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой (93 – 21,4%). В меньшем числе случаев применялись азитромицин (66 – 15,2%), цефотаксим (57 – 13,1%), цефиксим (28 – 6,4%) и цефтриаксон (20 – 4,6%). Доля кларитромицина составила 2,8% (12 случаев), цефуроксима – 1,8% (8 случаев), цефалексина – 1,6% (7 случаев), ампицилина – 1,4% (6 случаев) и цефтибутена – 0,9% (4 случая). Изредка применялись ровамицин (3 – 0,7%), мидекамицин (3 – 0,7%), цефазолин (3 – 0,7%), джозамицин (2 – 0,5%), цефоперазон (1 – 0,2%), цефтазидим (1 – 0,2%), линкомицин (1 – 0,2%) и левофлоксацин (1 – 0,2%). Таким образом, группа пеницилинов оказалась самой потребляемой – 50,1% (218 назначений). Цефалоспорины были использованы в 129 (29,7%), макролиды – в 86 (19,8%) случаях.

После подтверждения диагноза на госпитальном этапе назначалась антибактериальная терапия. Все дети получили антибиотики, доля которых среди назначений в поликлинике равнялась 35,1%

и в пульмонологических отделениях – 36,6% (рис. 1). Чаще применялись цефалоспорины и макролиды (табл.).

Продолжительность курса антибактериальной терапии составила в среднем 10 дней. В поликлинике чаще использовались цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефиксим), где доли цефотаксима и цефиксима за период наблюдения снизились с 25,2 до 4,1% и с 16,2 до 8,1%, соответственно, а доля цефтриаксона возросла – с 18,9 до 55,4%. Вторыми по частоте назначений были макролиды, где более востребованным препаратом оказался азитромицин, доля которого с 2009 по 2017 гг. увеличилась с 22,5 до 43,9%. По группе пенициллинов с 2010 по 2014 гг. прослеживалось постепенное снижение частоты назначений амоксициллина. С 2015 по 2017 гг. этот антибиотик был полностью исключен в дневных стационарах из схемы стартовой терапии ВП. Такие препараты как цефуроксим, цефоперазон, цефтибутен, мидекамицин, амикацин, доксициклин в течение всего периода наблюдения использовались лишь в единичных случаях.

В группе детей, получивших антибактериальную терапию в пульмонологическом отделении, основными препаратами выбора были цефалоспорины и макролиды (табл.). Самым часто назначаемым цефалоспорином

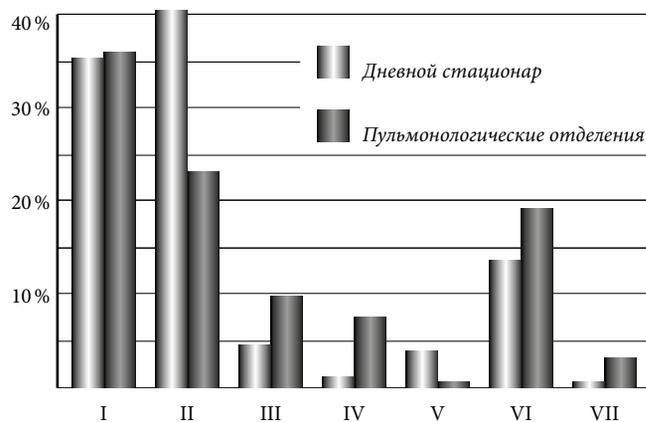


Рис. 1. Структура лекарственных назначений на госпитальном этапе лечения ВП:

I – антибиотики, II – противокашлевые средства, III – бронхолитики, IV – регуляторы кишечной микрофлоры, V – антигистаминные препараты, VI – иммуномодуляторы, VII – другие препараты.

Таблица

Антибиотики, использованные на госпитальном этапе лечения ВП

Антибиотики	Количество назначений			
	Поликлиника		Стационар	
	абс.	%	абс.	%
Цефалоспорины	371	58,4	479	58,3
Макролиды	221	34,8	308	37,4
Аминогликозиды	40	6,3	28	3,4
Аминопеницилины	1	0,2	5	0,6
Тетрациклины	2	0,3	2	0,2
Карбапенемы	–	–	1	0,1
Всего:	635	100,0	823	100,0

оставался цефотаксим, однако в динамике частота его применения с 2009 по 2017 г. постепенно снижалась – с 52,6 до 27,3 %. Цефтазидим до 2015 г. назначался в 9,6 % наблюдений, но в 2016–2017 гг. частота его использования среди цефалоспоринов возросла до 25 %. Также увеличились ранее незначительные доли применения цефепима и цефоперазона/сульбактама. В динамике прослеживалась тенденция к замене цефоперазона, который использовался в 2009–2012 гг., на цефоперазон/сульбактам в 2013–2017 гг. Остальные цефалоспорины (цефтриаксон, цефиксим, цефуросим) применялись в единичных случаях, а цефуросим и цефиксим последние два года наблюдения (2016–2017) в пульмонологических отделениях не назначались.

Макролиды, как и в поликлинике, оставались на втором месте среди других АБП, назначаемых в пульмонологическом стационаре (табл.). В динамике отмечено снижение частоты применения кларитромицина: с 39,5 % в 2009 г. до 15,9 % в 2017 г. Доля азитромицина среди макролидов то увеличивалась (до 28,8 % в 2013 г. и до 30,6 % в 2015 г.), то снижалась (до 6,8 % в 2017 г.). За последние два года в протоколы антибактериальной терапии вошел джозамицин: 3,8 и 6,8 % назначений в 2016 и 2017 гг., соответственно. АБП других групп использовались эпизодически, в единичных случаях. Простые аминопеницилины и аминопенициллины в комбинации с клавулановой кислотой в пульмонологических отделениях не назначались с 2013 г.

Обсуждение полученных данных

В структуре антибактериальных средств, назначаемых детям с ВП на госпитальном этапе, лидирующие позиции принадлежат антибиотикам цефалоспоринового ряда и макролидам. Из группы цефалоспоринов педиатры отдавали предпочтение препаратам III поколения, предназначенным преимущественно для парентерального введения. Минимизация числа назначений амоксициллина, как в поликлинике, так и в пульмонологическом стационаре, связана, прежде всего, с применением данного препарата до постановки диагноза ВП (в т.ч. при самолечении). Продолжительность же курсов антибактериальной терапии, как в амбулаторной, так и в стационарной группах пациентов, оказалась сопоставимой.

Следует отметить выявленный на нашем материале факт назначения АБП, не обладающих активностью в отношении основных возбудителей ВП у детей: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также с меньшей частотой – *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. В число таких антибиотиков входят все аминогликозиды (гентамицин, амикацин) и антисинегнойные цефалоспорины (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим).

Заключение

Вопросы стандартизации антибактериальной терапии считаются приоритетом в силу необходимости

сохранения эффективности антибиотиков и профилактики резистентности клинически значимых возбудителей. Столь разнообразная практика применения антибиотиков при ВП, выявленная в настоящем исследовании, обусловлена, на наш взгляд, отсутствием до 2012 г. утвержденных стандартов медицинской помощи, различиями в инструкциях по медицинскому применению препаратов, различиями в клинических рекомендациях.

Следует отметить и положительную динамику в протоколах антибактериальной терапии. Совершенствование законодательной базы привело к увеличению числа рациональных назначений. Необходимо продолжать работу по гармонизации клинических рекомендаций и внедрению в практику пульмонологических стационаров микробиологического мониторинга, что позволит улучшить качество антибактериальной терапии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- ВОЗ. Информационный бюллетень № 331, ноябрь 2014 г. [WHO. Information bulletin No. 331, November 2014 (In Russ.)]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru> (Accessed: 23 August 2019).
- Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015. 64 с. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical Guidelines. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ.)]
- Штейнберг Л.Л., Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Клинико-экономическая оценка применения карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии. *Фармакоэкономика*. 2014;7(1):14–8. [Shteynberg L.L., Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Clinical and economic assessment of the use of carbapenems (meropenem, imipenem, doripenem) in the treatment of nosocomial pneumonia. *Pharmacoeconomics*. 2014;7(1):14–8. (In Russ.)]
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году. *Государственный доклад*. М., 2018. 268 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017. *State Report*. Moscow; 2018. 268 p. (In Russ.)]
- Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1496–504.
- Малахов А.Б., Дронов И.А. Показания для применения и выбор антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):79–84. [Malakhov AB, Dronov IA. Indications for use and selection of antibiotic therapy for acute respiratory infections in children on an outpatient basis. *Questions of Practical Pediatrics*. 2016;11(4):79–84 (In Russ.)]
- Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. (ред). Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Евразийские клинические рекомендации*. М.: Пре100 Принт, 2016. 144 с. [Yakovlev SV, Sidorenko SV, Rafalsky VV, Spichak TV. (eds). Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. *Eurasian Clinical Guidelines*. Moscow: Pre100 Print Publishing House; 2016. 144 p. (In Russ.)]

УДК 616-056.543-02:613.261-053.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-39-41

Сенсибилизация к пищевым аллергенам у детей-вегетарианцев

Д.С. Ясаков¹, С.Г. Макарова^{1,2}, М.А. Сновская¹¹Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия;²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель: анализ особенностей сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей-вегетарианцев. **Материал и методы.** Обследовано 210 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев: вегетарианцы со стажем вегетарианского питания не менее 6 месяцев (n=129) и дети, получающие традиционный рацион (n=81). Определяли уровень специфического иммуноглобулина Е сыворотки крови к белку коровьего молока, сое, говядине, свинине, курице, рыбе (треска), яичному белку и пшенице. **Результаты.** Частота сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей-вегетарианцев статистически значимо не отличалась от таковой группы сравнения (18,6 против 17,3%, p>0,05). Корреляционный анализ показал слабую ассоциацию между вегетарианским типом питания и уровнем специфического иммуноглобулина Е только в отношении соевого белка (r=0,22, p<0,05). **Заключение.** Полученные данные говорят о более высоком риске сенсибилизации к сое у детей, получающих вегетарианские типы питания.

Ключевые слова: вегетарианство, пищевая аллергия, сенсибилизация, иммуноглобулин Е

Поступила в редакцию 21.03.2019 г. Принята к печати 28.10.2019 г.

Для цитирования: Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Сновская М.А. Сенсибилизация к пищевым аллергенам у детей-вегетарианцев. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:39–41. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-39-41

Для корреспонденции: Ясаков Дмитрий Сергеевич – младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии НЦЗД (119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/1), ORCID: 0000-0003-1330-2828; e-mail: dmyasakov@mail.ru

Sensitization to food allergens in vegetarian children

D.S. Yasakov¹, S.G. Makarova^{1,2}, M.A. Snovskaya¹¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Objective. The objective is to analyze the features of sensitization to food allergens in vegetarian children. **Methods:** 210 children aged from 3 months to 17 years and 11 months old: vegetarians with at least 6 months vegetarian experience (n=129) and children receiving a traditional diet (n=81) were examined. The level of specific immunoglobulin E of blood serum to cow milk protein, soy, beef, pork, chicken, fish (cod), egg white and wheat was determined. **Results:** The rate of sensitization to food allergen in vegetarian children did not statistically differ from that of a comparison group (18.6 against 17.3%, p>0.05). The correlation analysis showed a slight association between vegetarian diet and the level of specific immunoglobulin E only for soy protein (r=0.22, p<0.05). **Conclusions:** The obtained results speak of higher risk of sensitization to soy in vegetarian children.

Keywords: vegetarian, food allergy, sensitization, immunoglobulin E

Received: 21 March 2019; Accepted: 28 October 2019

For citation: Yasakov DS, Makarova SG, Snovskaya MA. Sensitization to food allergens in vegetarian children. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:39–41. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-39-41

Corresponding author: Dmitry S. Yasakov, MD, researcher, Department of Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health (2/1 Lomonosov Ave., Moscow, 119991, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-1330-2828; e-mail: dmyasakov@mail.ru

Популярность вегетарианских диет во всем мире в последние десятилетия резко возросла. Большинство родителей-вегетарианцев составляют рацион для своих детей согласно собственным представлениям [1]. Следование полувегетарианской диете подразумевает редкое потребление мяса или его исключение, но в рационе остаются рыба и морепродукты. В вегетарианской диете полностью убираются мясо, рыба и морепродукты с сохранением или исключением молока и/или яиц [2]. Помимо вопроса об адекватной нутритивной обеспеченности данный тип питания может влиять и на особенности иммунного ответа на пищевые аллергены. В связи с этим представляют интерес клинические проявления пищевой аллергии (ПА) и особенности сенсибилизации у детей-вегетарианцев.

© Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Сновская М.А., 2019

Материал и методы

Обследовано 129 детей-вегетарианцев, из них в возрасте до 3 лет – 42 ребенка, 3–7 лет – 46 детей, 7–12 лет – 27 детей, старше 12 лет – 14 детей. В качестве группы сравнения в исследование был включен 81 традиционно питавшийся ребенок, из них в возрасте до 3 лет – 29 детей, 3–7 лет – 26 детей, 7–12 лет – 18 детей, старше 12 лет – 8 детей (табл. 1).

Критерии включения в основную группу:

- возраст от 3 мес. до 17 лет 11 мес., стаж вегетарианского питания не менее 6 месяцев;
- дети грудного возраста, не получающие мясной прикорм от матерей-вегетарианок;
- отсутствие тяжелой соматической патологии;

Критерии включения в группу сравнения:

- дети в возрасте от 2 мес. до 18 лет, получающие традиционное питание, без тяжелой соматической патологии и системной воспалительной реакции.

Работа проведена на базе клинико-диагностического центра и отдела профилактической педиатрии НЦЗД с февраля 2016 г. по февраль 2018 г. Всем детям определяли специфический иммуноглобулин Е (sIgE) сыворотки крови к следующим пищевым аллергенам: белок коровьего молока, соя, говядина, свинина, курица, рыба (треска), яичный белок, пшеница. Анализ выполнен с помощью непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, ThermoFisherScientific, ранее Phadia AB) с порогом чувствительности 0,01 кЕ/л (референсное значение для специфических IgE-антител – 0,35 кЕ/л). Оценка результатов проводилась с использованием разделения концентраций sIgE на классы сенсibilизации [3, 4]. В основной группе путем опроса родителей/представителей пациента оценивались наследственность по аллергическим болезням и аллергологический анамнез, а также клинические проявления ПА. В эту группу детей включали после консультации врача-педиатра, проведенной с профилактической целью. Лабораторные исследования выполнены в отделении инструментальной и лабораторной диагностики и централизованной клинико-диагностической лаборатории НЦЗД (г. Москва).

Работа осуществлена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие. Дизайн работы был одобрен локальным этическим комитетом НЦЗД (протокол № 9 от 18.12.2015 г.).

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 20 (IBM, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Сравнение частоты сенсibilизации в группе детей-вегетарианцев и детей группы сравнения выполнено с использованием критерия хи-квадрат. Вычислялись отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Корреляции рассчитывались при помощи критерия Спирмена. Различия оценивались как достоверные при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям отмечался у 88 детей-вегетарианцев (68,2%), в том числе по линии матери – у 36,4%, по линии отца – у 20,2%, по обоим линиям – у 11,6% детей. Клинические реакции на прием пищевых продуктов зарегистрированы в 84 случаях (65,1%). Наиболее частые проявления ПА в результате приема причинно-значимых пищевых триггеров – кожные высыпания, выявлены у 51,1% детей. Среди причинно-значимых

Таблица 1

Состав групп обследованных по полу и типу питания

Пол	Тип питания								Группа сравнения	
	Полу-вегетарианцы		Лакто-ово-вегетарианцы		Лакто-вегетарианцы		Веганы			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мальчики	8	6,2	12	9,3	40	31,0	7	5,4	43	53,1
Девочки	4	3,1	8	6,2	42	32,6	8	6,2	38	46,9
<i>Всего:</i>	12	9,3	20	15,5	82	63,6	15	11,6	81	100,0

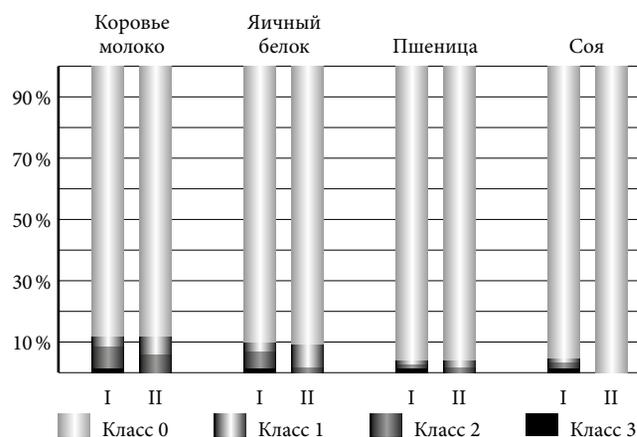


Рис. Распределение сенсibilизации по классам у детей с различным типом питания:

I – вегетарианцы, II – группа сравнения.

были молочные продукты, куриные яйца, овощи и фрукты.

Частота сенсibilизации к пищевым аллергенам у детей-вегетарианцев статистически значимо не отличалась от показателей группы сравнения (табл. 2). При этом анализ полученных данных показал отсутствие сенсibilизации 3-го класса к исследуемым аллергенам и сенсibilизацию к сое у детей группы сравнения (рис.).

Корреляционный анализ выявил слабую ассоциацию между потреблением вегетарианских типов питания и титром sIgE только в отношении сенсibilизации к сое ($r=0,22$, $p<0,05$). Что касается других пищевых белков, то корреляция между сенсibilизацией к ним и типом питания отсутствовала.

Специфические антитела класса IgE к белку коровьего молока обнаруживались в обеих группах одинаково часто (табл. 2). При этом среди вегетарианцев концентрация sIgE колебалась от низкой до умеренной (0,35–7,4 кЕ/л), а среди детей группы сравнения – от низкой до средней (0,38–1,68 кЕ/л). Частота выявления антител к яичному белку у вегетарианцев оказалась несколько выше, чем у детей группы сравнения (11,3 против 8,6%). Классы сенсibilизации у детей-вегетарианцев варьировали от низкого до умеренного (0,35–12,3 кЕ/л), у традиционно питающихся детей – от низкого до среднего (0,35–1,57 кЕ/л). Уровни sIgE к пшенице в обеих группах находились в пределах от низкого до среднего класса. Сенсibilизация к сое встречалась лишь у детей-вегетарианцев в пределах от низкого до среднего класса: sIgE к данным пищевым аллергенам определялись от низкого до среднего класса сенсibilизации (0,35–2,05 кЕ/л).

Таблица 2

Частота сенсibilизации к пищевым аллергенам у детей при различных типах питания

Аллерген	Дети-вегетарианцы (n=129)										Группа сравнения (n=81)		ОШ*	95 % ДИ*	p*
	Полу-вегетарианцы (n=12)		Лакто-ово-вегетарианцы (n=20)		Лакто-вегетарианцы (n=82)		Веганы (n=15)		Всего						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Коровье молоко	1	0,7	5	3,9	9	7,0	1	0,7	16	12,4	10	12,3	1,0	0,4–2,4	0,99
Яичный белок	1	0,7	5	3,9	6	4,6	1	0,7	13	10,1	7	8,6	1,2	0,4–3,3	0,74
Говядина	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Свинина	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Курица	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Рыба (треска)	–	–	–	–	–	–	1	0,7	1	0,7	–	–	–	–	–
Пшеница	1	0,7	2	1,5	2	1,5	1	0,7	6	4,6	4	4,9	0,9	0,2–3,8	0,91
Соя	2	1,5	3	2,3	1	0,7	1	0,7	7	5,4	–	–	–	–	–

* ОШ с 95% ДИ и критерий статистической значимости различий (p) на развитие ПА между основной группой наблюдения и традиционно питающимися детьми.

Множественная сенсibilизация к пищевым белкам была выявлена среди детей обеих групп без статистически значимой разницы. При этом шанс на наличие множественной сенсibilизации (к трем аллергенам) у вегетарианцев оказался выше, чем у традиционно питающихся детей, а к двум аллергенам – наоборот (табл. 3).

Обсуждение полученных данных

Некоторые результаты настоящего исследования на малой выборке (n=30) были опубликованы ранее и посвящены особенностям ПА и сенсibilизации к пищевым аллергенам у детей-вегетарианцев без группы сравнения [5]. Результаты настоящего исследования отразили высокую частоту клинических реакций на некоторые пищевые продукты среди вегетарианцев, составившую 65,1%. Уровень сенсibilизации у данной категории детей по сравнению с традиционно питающимися детьми не оказался статистически значимым. При этом сенсibilизация к сое выявлена только у детей-вегетарианцев, что, вероятно, связано с высокой частотой ее потребления. Полученные данные некоторым образом согласуются с исследованием, проведенным на большой выборке в Индии [6]. Так, у 5% обследованных взрослых участников были получены положительные кожные пробы к нуту, широко распространенному в этой стране.

Ограничением в настоящем исследовании стал неоднородный возрастной состав участников, обусловленный небольшим количеством детей-вегетарианцев в России.

Заключение

При формировании адекватного рациона детей-вегетарианцев, помимо мониторинга нутритивного статуса, необходимо учитывать наличие ПА и/или сенсibilизации к тем или иным продуктам питания. Учитывая исключение из вегетарианских рационов большинства продуктов животного происхождения, наличие у ребенка ПА, в том числе к белкам коровьего молока, делает задачу составления рациона более сложной.

Таблица 3

Частота множественной сенсibilизации у детей при различных типах питания

Сенсibilизация	Вегетарианцы (n=129)		Группа сравнения (n=81)		ОШ	95% ДИ	p
	абс.	%	абс.	%			
К 2 аллергенам	6	4,6	5	6,2	0,74	0,2–2,7	0,63
К 3 аллергенам	4	3,2	1	1,2	2,55	0,3–64,1	0,44
К 5 аллергенам	1	0,7	–	–	–	–	–

А существование у таких детей множественной пищевой сенсibilизации создает еще большие трудности для его рациона.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:1266–82.
- Foster M, Chu A, Petocz P, Samman S. Effect of vegetarian diets on zinc status: A systematic review and meta-analysis of studies in humans. *J Sci Food Agric.* 2013;93:2362–71.
- Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of *in-vitro* diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP 250 with the ImmunoCAP ISAC. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):277–80.
- Fall BI, Niessner R. Detection of known allergen-specific IgE antibodies by immunological methods. *Methods Mol Biol.* 2009;509:107–22.
- Ясаков Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Петровская М.И., Кожевникова О.В., Сновская М.А., Чумбадзе Т.Р. Пищевая аллергия и сенсibilизация к пищевым аллергенам у детей, находящихся на нетрадиционных типах питания (первые результаты). *Педиатрия.* 2017;96(2):235–7. [Yasakov DS, Namazova-Baranova LS, Makarova SG, Petrovskaya MI, Kozhevnikova OV, Snovskaya MA, Chumbadze TR. Food allergy and IgE-sensitization to food allergens in children on non-traditional types of food (first results). *Pediatrics.* 2017;96(2):235–7 (In Russ).]
- Patil SP, Niphadkar PV, Vapat MM. Chickpea: A major food allergen in the Indian subcontinent and its clinical and immunochemical correlation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(2):140–5.

УДК 616.831-02: 616.233-002-007.271-085.214.23

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-42-46

Клиническая эффективность аффинно очищенных антител к белку S100 в комплексной реабилитации детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатальной патологии центральной нервной системы

Ю.Л. Мизерницкий¹, И.М. Мельникова², В.А. Павленко², В.Н. Воловенко², Н.М. Кондрашова³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: оценка клинической эффективности включения релиз-активного препарата аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S100 в комплексную реабилитацию детей раннего возраста, перенесших острую бронхиальную обструкцию на фоне легкого перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза. **Материал и методы.** Наблюдали 210 детей в возрасте 2–36 месяцев, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита. Наряду с общеклиническими методами обследования проводилась компьютерная бронхофонография, оценка вариабельности сердечного ритма. **Результаты.** Дополнительное включение релиз-активного препарата «Тенотен детский» в комплекс оздоровления этих пациентов положительно влияло на вегетативный баланс и вегетативный компонент бронхообструкции. В то же время применение тенотена коротким курсом (1 месяц) не исключало повторных эпизодов бронхообструкции. **Заключение.** Возможно, пациенты с повторными эпизодами острой бронхообструкции в совокупности с выраженными функциональными нарушениями вегетативного статуса требуют более длительных курсов релиз-активного препарата, нормализующего деятельность центральной нервной системы.

Ключевые слова: дети, перинатальное поражение центральной нервной системы, острая бронхообструкция, бронхиальная астма, тенотен, реабилитация

Поступила в редакцию 07.06.2019 г. Принята к печати 06.11.2019 г.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А., Воловенко В.Н., Кондрашова Н.М. Клиническая эффективность аффинно очищенных антител к белку S100 в комплексной реабилитации детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатальной патологии центральной нервной системы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;4:42–6. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-42-46

Для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович – д-р мед. наук, профессор, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра РНИМУ (125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2), ORCID: 0000-0002-0740-1718; e-mail: yulmiz@mail.ru

Clinical efficacy of the affinity purified antibodies to the protein S100 in the complex rehabilitation of the infants with acute obstructive bronchitis affected by perinatal pathology of central nervous system

Yu.L. Mizernitskiy¹, I.M. Melnikova², V.A. Pavlenko², V.N. Volovenko², N.M. Kondrashova³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The objective is to assess the clinical efficacy of the inclusion of release-active medication of affinity purified antibodies to protein S100 in complex rehabilitation of infants with old acute obstructive bronchitis affected by perinatal pathology of central nervous system of hypoxic genesis. **Methods:** 210 infants aged from 2–36 months, who suffered events of acute obstructive bronchitis, were examined. Along with clinical methods of examination, a computer bronchophonography and assessment of heart rate variability were performed. **Results:** Additional inclusion of release-active medication 'Tenoten for children' in the complex of rehabilitation of these patients had a positive effect on autonomic balance and autonomic component of bronchial obstruction. At the same time, the short course of Tenoten (1 month) did not prevent recurrent events of bronchial obstruction. **Conclusions:** Probably, patients with recurrent events of acute bronchial obstruction in combination with pronounced functional disorders of vegetative state require longer courses of release-active medication which normalized the activity of the central nervous system.

Keywords: infants, perinatal central nervous system damage, acute bronchial obstruction, bronchial asthma, tenoten, rehabilitation

Received: 7 June 2019; Accepted: 6 November 2019

For citation: Mizernitskiy YuL, Melnikova IM, Pavlenko VA, Volovenko VN, Kondrashova NM. Clinical efficacy of the affinity purified antibodies to the protein S100 in the complex rehabilitation of the infants with acute obstructive bronchitis affected by perinatal pathology of central nervous system. *Pacific Medical Journal.* 2019;4:42–6. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-42-46

Corresponding author: Yury L. Mizernitskiy, MD, PhD, professor, head of Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University (2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3273-6640; e-mail: yulmiz@mail.ru

Причины и патогенетические механизмы бронхиальной обструкции у детей могут быть самыми разнообразными и зависят от возраста, анатомо-физиологических и иммунологических особенностей организма, течения антенатального и раннего постнатального периодов и др. [1–6]. Сохраняется много нерешенных и спорных вопросов относительно выбора методов реабилитации у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, отсутствует единый подход к организации лечебно-реабилитационных мероприятий.

Наряду с основными механизмами бронхиальной обструкции (отек, гиперсекреция, бронхоспазм) важное значение в ее генезе принадлежит нейрогенным процессам, которые участвуют в развитии неспецифической гиперреактивности бронхов. Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) служат неблагоприятным фоном для раннего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы [5, 6]. Неустойчивость подкорковых и спинальных структур мозга и вегетативной нервной системы, как следствие перинатального поражения, приводит к функциональным расстройствам респираторной системы [7]. С учетом современных данных о роли нейрогенных механизмов в развитии и течении респираторной патологии актуальным видится применение нейротропных препаратов с целью коррекции функциональных нарушений ЦНС. Однако здесь сохраняется целый ряд неизученных аспектов, что делает перспективными исследования в данном направлении.

Существенный интерес представляет семейство мозгоспецифических белков S100, которые считаются важнейшими регуляторами интегративной деятельности мозга и принимают участие в реализации фундаментальных базовых функций нейронных систем, таких как генерация и проведение нервного импульса, деление и рост нейронов, энергетический обмен. S100 – универсальная макромолекула, задействованная в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации [8]. Этот белок модулирует специфическую связывающую активность рецепторов ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты, норадреналина, дофамина и серотонина [9]. Существующие антитела к протеину S100 регулируют обменные и информационные процессы в мозге, повышают активность стресслимитирующих систем, оказывая нейротрофическое действие, способствуют восстановлению нейрональной пластичности [10, 11].

Особенности экспрессии мозгоспецифических белков в детском возрасте и возможность их использования для диагностики перинатальных поражений ЦНС представляют большой интерес. В литературе имеются данные об участии S100 в патогенезе бронхиальной обструкции. С помощью иммуноферментного анализа было выявлено значительное повышение уровня этого белка у взрослых с неконтролируемой бронхиальной

астмой [8]. В ходе экспериментальных исследований доказано, что белок S100A8 ослабляет гиперреактивность дыхательных путей, подавляя сокращения их гладкой мускулатуры [9, 12]. Выявлено также, что уникальный белковый комплекс, состоящий из S100A8 и S100A9, влияет на клеточную пролиферацию, апоптоз, воспаление, синтез коллагена и миграцию клеток. Была выдвинута гипотеза, что это влияние может служить основой хронического воспаления дыхательных путей и их ремоделирования при бронхиальной астме [13].

Отметим, что в педиатрии предпочтение отдают препаратам, обладающим поливалентным терапевтическим действием и минимальными побочными эффектами. Лишь недавно в педиатрической клинике появились альтернативные методы лечения препаратами нового класса, содержащими релиз-активные антитела, которые оказывают значимый терапевтический эффект и характеризуются хорошей переносимостью при отсутствии побочных явлений. Релиз-активность генерируется в ходе технологической обработки исходным веществом, но при этом не определяется его дозой, т.к. понятие «доза» подразумевает часть вещества, способную воспроизводить его базовые свойства. В связи с этим исторически возникшие определения сверхмалая или гомеопатическая доза неточно отражают сущности продуктов, полученных в ходе процесса многократного разведения, и их предложено называть релиз-активными средствами (препаратами). Релиз-активные препараты оказывают модифицирующее влияние на молекулы-мишени, против которых данные антитела образованы. К одним из таких препаратов относится тенотен, который содержит в качестве активных компонентов аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S100 (0,003 г). Данные литературы свидетельствуют, что применение антител к белку S100 в комплексном лечении соматических заболеваний оптимизирует основную терапию и повышает качество жизни пациентов [14]. Однако научные разработки в этом направлении единичны и вызывают огромный интерес.

Целью настоящего исследования послужила оценка клинической эффективности включения релиз-активного препарата аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S100 в комплексную реабилитацию детей раннего возраста, перенесших острую бронхиальную обструкцию на фоне легкого перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

Материал и методы

В исследование включено 210 детей в возрасте от 2 до 36 месяцев, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита (основной контингент). Контролем послужили данные обследования 74 здоровых детей аналогичного возраста. Основной контингент наблюдения на первом этапе был разделен на две группы:

1-я группа – 109 детей с отягощенным аллергоанамнезом (положительная наследственность по аллергическим заболеваниям);

2-я группа – 101 ребенок без отягощенного аллергоанамнеза.

Катамнез в течение 12–36 месяцев удалось проследить у 165 пациентов.

На втором этапе исследования из основного контингента были выделены 52 ребенка в возрасте 28–36 месяцев с выраженным преобладанием парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы по результатам оценки variability сердечного ритма. Эти пациенты методом попарного отбора были разделены на две подгруппы (длительность катамнестического наблюдения 12 месяцев):

подгруппа А – 26 детей, проходивших базисную реабилитацию: гипоаллергенные быт и диета, массаж, общий оздоровительный комплекс лечебной физкультуры; подгруппа Б – 26 детей, наряду с базисной реабилитацией получавших аффинно очищенные антитела к белку S100 («Тенотен детский» производства НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия: по одной таблетке три раза в день в течение месяца).

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 17.10.2013 г.). Обследование детей осуществляли с письменного информированного согласия одного из родителей.

Наряду с общеклиническими методами исследования (сбор анамнеза, осмотр, анкетирование родителей, клинический анализ крови, наблюдение неврологом, при необходимости – консультации специалистов) проводилось функциональное исследование дыхательной системы методом компьютерной бронхофонографии с помощью автоматизированного бронхофонографического диагностического прибора «Паттерн-01» с лицевой маской (МЭИ, Россия). Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка variability сердечного ритма посредством кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия). Вычисляли SDNN (среднее квадратическое отклонение синусовых N–N-интервалов от нормы, характеризующее вагусную регуляцию), RMSSD (среднеквадратичное различие между длительностью соседних R–R-интервалов) и другие показатели.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакетов компьютерных программ Statistica 7.0 и Med Calc 12.5.0.0. Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Для анализа нормально распределенных количественных признаков применялись параметрические методы с вычислением средних значений: средней арифметической (M) и ее средней ошибки (m). Анализ количественных признаков, характеризующихся ненормальным распределением, а также качественных признаков проводился непараметрическими методами:

вычисление медиан и интерквартильных интервалов между 25-м и 75-м процентилями. Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона, а двух независимых групп – критерии Манна-Уитни и χ^2 . Анализировали взаимосвязи между признаками при помощи метода ранговой корреляции по Спирмену. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Для характеристики вариации принимался доверительный интервал с вероятностью 99%.

Результаты исследования

При сравнительной оценке клинико-анамнестических данных у большинства детей с острым обструктивным бронхитом в раннем возрасте были определены отягощающие факторы биологического, генеалогического и социального анамнеза. Оказалось, что у детей 1-й группы чаще отмечалось неблагоприятное течение перинатального периода, и в анамнезе чаще регистрировались последствия перинатальных поражений ЦНС гипоксического генеза, 1-й степени тяжести. У детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС, выявлено более длительное течение бронхообструктивного синдрома. Острый обструктивный бронхит при наличии перинатальных поражений ЦНС чаще сопровождался дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Повторные эпизоды обструктивного бронхита также чаще отмечались у детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС (соответственно, у 70,2 против 35,6%).

В катамнезе почти у половины детей после перинатальных поражений ЦНС наблюдались повторные эпизоды острой бронхообструкции. Бронхиальная астма впоследствии была диагностирована у 40 пациентов, и только среди детей с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших перинатальные поражения ЦНС.

Сравнительный анализ функционального состояния респираторного тракта методом компьютерной бронхофонографии сразу после купирования бронхиальной обструкции у детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС, особенно с отягощенным аллергоанамнезом, продемонстрировал изменения показателей в виде высоких уровней акустических компонентов работы дыхания в полном и высокочастотном диапазонах. Помимо этого, у пациентов, перенесших перинатальные поражения ЦНС, была зарегистрирована высокая частота положительного бронходилатационного теста. Все вышеперечисленное свидетельствовало о наличии скрытой бронхиальной обструкции.

У детей после перинатальных поражений ЦНС при спектральном анализе variability сердечного ритма наблюдалось значимое повышение мощности быстрых (дыхательных) волн. У таких пациентов, особенно с отягощенным аллергоанамнезом, после эпизодов острого обструктивного бронхита прослеживались неспецифические изменения в регуляции сердечного ритма с преобладанием ваготонии, характеризующиеся

Таблица

Динамика клинической эффективности различных комплексов реабилитации (КР) детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения ЦНС ($M \pm m$)

Показатель ¹	Подгруппа А		Подгруппа Б ²	
	до КР	после КР	до КР	после КР
Кол-во перенесенных ОРИ, абс.	6,0±0,6	5,4±0,8	7,6±0,8	5,3±0,7
Продолжительность ОРИ, дни	10,9±0,8	11,5±0,9	11,8±1,0	8,4±0,7
Продолжительность БО, дни	3,3±0,3	3,3±0,3	2,8±0,1	1,5±0,2
Продолжительность КС, дни	8,1±1,4	8,7±1,3	11,4±1,7	6,4±1,1

¹ ОРИ – острая респираторная инфекция, БО – бронхообструкция, КС – кашлевой синдром.

² Различия всех показателей до и после КР в данной подгруппе по критерию Вилкоксона статистически значимы ($p < 0,05$).

снижением уровня соотношения мощности медленных и быстрых волн на кардиоинтервалограмме. Данные факты свидетельствуют о сохраняющихся нарушениях вегетативного статуса у детей, перенесших острую бронхиальную обструкцию, более значимых на фоне отягощенного аллергоанамнеза и перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

В результате 12-месячного катамнестического наблюдения у детей подгруппы Б выявлено достоверное снижение частоты и продолжительности острых респираторных заболеваний. При этом, по данным анкетирования родителей, улучшение общего состояния, выражавшееся в уменьшении частоты отрицательных эмоций и плаксивости. Нормализация засыпания и сна отмечена у 87% детей из подгруппы Б и только у 24% детей из подгруппы А. Также в подгруппе Б после комплексной реабилитации с включением антител к белку S100 выявлено снижение длительности бронхообструкции и кашлевого синдрома (таб.).

В динамике катамнестического наблюдения была проведена оценка параметров variability сердечного ритма, в результате которой выявлено, что у детей после комплексной реабилитации с включением тенотена отмечалось достоверное улучшение деятельности вегетативной нервной системы. Так, у детей подгруппы Б регистрировалось смещение парасимпатического тонуса в сторону нормотонии, о чем свидетельствовало значимое снижение уровней SDNN и RMSSD, восстановление баланса между центральным и автономным контурами регуляции сердечного ритма в виде увеличения индекса напряжения и снижения индекса централизации. При этом у представителей подгруппы А в динамике отмечалось усиление ваготонии, что подтверждалось статистически значимым повышением SDNN, RMSSD и доли пар N–N-интервалов с разницей более 50 мс (pNN50) при понижении амплитуды моды кардиоинтервалов. Рост реактивной напряженности вегетативной нервной системы характеризовался возрастанием уровня индекса напряжения и снижением соотношения мощности медленных и быстрых волн на кардиоинтервалограмме. Также усиливался дисбаланс автономной регуляции, характеризовавшийся повышением индекса централизации. Все это свидетельствовало о недостаточной эффективности базисной реабилитации.

Вероятные механизмы действия сверхмалых доз антител связаны с модификацией функциональной активности эндогенного белка S100 и его лигандов [11]. В результате реализуются его ГАМК-миметическое действие, восстановление ГАМК-ергической нейротрансмиссии и повышение порога тревожного реагирования в ЦНС. Анти-S100 модулируют нейробиохимические процессы в головном мозге, что способствует купированию невротических и невротоподобных состояний [15]. В то же время оказалось, что повторные эпизоды обструктивного бронхита одинаково часто встречались в подгруппах А и Б – у 52 и 53% детей, соответственно. При этом у пациентов с повторными обструктивными эпизодами по данным компьютерной бронхофонографии показатель акустического компонента работы дыхания в полном диапазоне исходно был выше, чем у детей без повторных обструкций: 18,9±9,6 и 7,9±2,8 мкДж ($p < 0,05$).

Отмечено, что среди пациентов подгруппы Б с повторными обструкциями в анамнезе отмечалась исходно более выраженная ваготония, в отличие от детей без повторных эпизодов обструкции после комплексного восстановительного лечения с включением тенотена: SDNN – 54,6±5,6 и 43,6±1,4 мс, RMSSD – 55,7±7,5 и 36,5±4,0 мс, pNN50 – 26,6±5,6 и 14,1±2,4%, соответственно ($p < 0,05$). В динамике терапии у пациентов с повторными обструкциями отмечен менее значимый положительный эффект с недостаточным восстановлением вегетативного баланса: SDNN 44,9±6,2 и 39,7±4,0 мс; мощность быстрых волн – 41,5±3,5 и 33,6±3,4%, pNN50 – 17,2±6,7 и 15,4±3,8%, соответственно ($p > 0,05$). Возможно, в этих случаях необходим более длительный курс вегетотропной терапии.

Обсуждение полученных данных

Данные литературы подтверждают, что сложность и многокомпонентность нарушений нейрогуморальной регуляции, а также известные ограничения экстраполяции экспериментальных данных на клиническую практику, в том числе при восстановительном лечении детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит и имеющих вегетативные нарушения, обуславливают актуальность и перспективность дальнейших исследований в данном направлении. Это

может способствовать профилактике формирования у таких детей бронхиальной астмы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об информативности функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной систем у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, для своевременной диагностики бронхиальной астмы, оценки прогноза планирования целенаправленных профилактических мероприятий. Дополнительное включение антител к белку S100 в комплекс восстановительного лечения пациентов, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатальных поражений ЦНС гипоксического генеза легкой степени, положительно влияет на вегетативный баланс, нейровегетативный компонент бронхообструкции, облегчая ее течение, хотя и не предупреждает появление повторных эпизодов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при острой респираторной инфекции у детей. *Земский врач*. 2010;3:5–10. [Mizernitsky YuL. Differential diagnosis and principles of differentiated treatment of bronchial obstructive syndrome in acute respiratory infections in children. *Zemsky doctor*. 2010;3:5–10. (In Russ.)]
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с. [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". 5th ed. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.)]
3. Арутюнян К.А. Прогнозирование развития, течения и исходов обструктивного бронхита у детей раннего возраста на фоне перинатальной энцефалопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2004. 25 с. [Arutyunyan KA. Predicting the development, course and outcomes of obstructive bronchitis in young children against the background of perinatal encephalopathy. Thesis PhD. Vladivostok; 2004. 25 p. (In Russ.)]
4. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М., 2001. 638 с. [Barashnev YuI. Perinatal neurology. M., 2001. 638 p. (In Russ.)]
5. Павленко В.А. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 22 с. [Pavlenko VA. Clinical and functional criteria for the prediction of bronchial asthma in young children. Thesis PhD. Moscow; 2016. 22 p. (In Russ.)]
6. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2017;9:70–5. [Pavlenko VA, Melnikova IM, Mizernitsky YuL. Clinical and diagnostic aspects of the forecast of bronchial asthma in young children. *Medical Council*. 2017;9:70–5. (In Russ.)]
7. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М.: ИКАР, 2006. 332 с. [Gomazkov OA. Neurotrophic regulation and brain stem cells. Moscow: ICAR; 2006. 332 p. (In Russ.)]
8. Lee TH, Jang AS, Park JS, Kim TH, Choi YS, Shin HR, et al. Elevation of S100 calcium binding protein A9 in sputum of neutrophilic inflammation in severe uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):268–75.
9. Xu YD, Yin LM, Wang Y. S100-A8 protein in inflammation. *Sheng Li Xue Bao*. 2012;64(2):231–7.
10. Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В. Применение препарата тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. *Российский психиатрический журнал*. 2008;3:48–52. [Amosov ML, Saleev RA, Zarubina EV, Makarova TV. The use of the drug tenoten in the treatment of emotional disorders in patients with transient disorders of cerebral circulation. *Russian Psychiatric Journal*. 2008;3:48–52. (In Russ.)]
11. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*. 2013;44(3): 54–76. [Epstein OI. The phenomenon of release activity and the hypothesis of "spatial" homeostasis. *Advances in Physiological Sciences*. 2013;44(3):54–76. (In Russ.)]
12. Xu YD, Wang Y, Yin LM, Park GH, Ulloa L, Yang YQ. S100A8 protein attenuates airway hyperresponsiveness by suppressing the contraction of airway smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;484(1):184–8.
13. Halayko AJ, Ghavami S. S100A8/A9: A mediator of severe asthma pathogenesis and morbidity? *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87(10):743–55.
14. Карпин В.А. Влияние тенотена на нейровегетативный статус и консолидацию ремиссии у больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Поликлиника*. 2010;1:130–5. [Karpin VA. The effect of tenoten on neurovegetative status and consolidation of remission in patients with chronic gastroduodenitis and duodenal ulcer. *Polyclinic*. 2010;1:130–5. (In Russ.)]
15. Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию. *Русский медицинский журнал*. 2007;24:1846–50. [Titova NV. Modern view of nootropic therapy. *Russian Medical Journal*. 2007;24:1846–50. (In Russ.)]

УДК 616.36/.61-053.2-089.843-06:616-022.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-47-51

Инфекционные осложнения у детей после трансплантации солидных органов

С.А. Лоскутова, Т.В. Белоусова, А.Б. Никулина

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Цель: оптимизация медицинского сопровождения детей после трансплантации печени и почек на основе анализа частоты, этиологии и характера инфекционных осложнений. **Материал и методы.** С 2007 по 2019 гг. 38 детям, проживавшим в Новосибирской области, в различных медицинских учреждениях было выполнено 40 трансплантаций солидных органов: 23 пересадки печени, 13 пересадок почки и 2 одноэтапные пересадки сектора печени и почки. Компонентами иммуносупрессивного протокола были лимфоцит-не-истощающие моноклональные антитела, глюкокортикостероиды, ингибитор кальциневрина, микофенолаты. Кроме иммуносупрессии сразу после трансплантации 78,9% пациентов получали валганцикловир в условиях стационара и 65,8% пациентов продолжили его прием на амбулаторном этапе, во всех случаях с профилактической целью применялись ко-тримоксазол и флуконазол. **Результаты.** Сразу после пересадки органов было выявлено 44 эпизода инфекционных осложнений различной этиологии. В раннем послеоперационном периоде диагностировано 39 инфекционных осложнений, в т.ч. 24 – после трансплантации печени, 15 – после трансплантации почки. В отдаленном периоде зарегистрировано 17 инфекционных осложнений, в большинстве случаев (64,7%) после трансплантации печени. В целом достоверной разницы по частоте осложнений после трансплантации разных органов не получено. **Заключение.** Пациентам, перенесшим трансплантацию солидных органов необходим динамический мониторинг маркеров различных инфекций. В связи с персистирующим характером инфекционных осложнений и высокой частотой их возникновения, особенно в первое полугодие после операции, пациенты нуждаются в профилактическом назначении валганцикловира и ко-тримоксазола, а также в предупреждении инфекции мочевой системы после трансплантации почки.

Ключевые слова: трансплантация печени и почек, иммуносупрессия, вирусные инфекции, микст-инфекции, оптимизация медицинского сопровождения

Поступила в редакцию 14.05.2019 г. Принята к печати 18.10.2019 г.

Для цитирования: Лоскутова С.А., Белоусова Т.В., Никулина А.Б. Инфекционные осложнения у детей после трансплантации солидных органов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:47–51. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-47-51

Для корреспонденции: Белоусова Тамара Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии НГМУ (630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52), ORCID: 0000-0002-4234-9353; e-mail: belousovav@ngs.ru

Infectious complications in children after transplantation of solid organs

S.A. Loskutova, T.V. Belousova, A.B. Nikulina

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Objective: The objective is an optimization of medical support of children after transplantation of liver and kidneys based on analysis of frequency, etiology and nature of infectious complications. **Methods:** From 2017 to 2019, 40 transplantations of solid organs were performed in various medical institutions at 38 children, having lived in Novosibirsk region: 23 liver transplantation, 13 kidney transplantation and 2 single-stage transplantation of a part of the liver and the kidney. Immunosuppressive protocol components were lymphocyte non-exhaustion monoclonal antibodies, glucocorticosteroids, calcineurin inhibitor, mycophenolates. Besides immunosuppression right after the transplantation, 78.9% of patients received Valgancyclovirum under inpatient treatment, and 65.8% of patients continued taking it under outpatient treatment. In all cases, patients received Co-trimoxazole and Fluconazole for preventive purposes. **Results:** Right after the organs transplantation 44 cases of infectious complications of different etiology were detected. 39 infectious complications were diagnosed during early post-operative period, including 24 – after the liver transplantation, 15 – after the kidney transplantation. 17 long-term infectious complications were registered, in most cases (64.7%) – after the liver transplantation. In general there is no significant difference in the frequency of complications after transplantations. **Conclusions:** Patients, having undergone the transplantation of solid organs, need a dynamic monitoring of markers of different infections. Taking into account persistent nature of infectious complications and high frequency of their occurrence, especially during the first six years, patients need a preventive prescription of Valgancyclovirum and Co-trimoxazole as well as prevention of urinary system infections after the kidney transplantation.

Keywords: liver and kidney transplantation, immunosuppression, viral infections, mixed-infections, optimization of medical support

Received: 14 May 2019; Accepted: 18 October 2019

For citation: Loskutova SA, Belousova TV, Nikulina AB. Infectious complications in children after transplantation of solid organs. *Pacific Medical Journal*. 2014;4:47–51. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-47-51

Corresponding author: Tamara V. Belousova, MD, PhD, professor, head of the Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU (52 Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation), ORCID: 0000-0002-4234-9353; e-mail: belousovav@ngs.ru

Трансплантация органов – единственный метод радикального лечения пациентов с терминальными нарушениями функции почек и печени [1]. При этом инфекционные заболевания у детей, перенесших трансплантацию солидных органов, – основная причина осложнений и летальных исходов, что обусловлено, в том числе, иммуносупрессивной терапией [2]. Неизбежным побочным эффектом используемой в настоящее время медикаментозной иммуносупрессии, необходимой для подавления реакции отторжения трансплантата, служит нарушение противомикробного и противоопухолевого иммунитета. Благодаря комплексному применению современных иммуносупрессантов, таких как такролимус, циклоспорин А, эверолимус, микофенолата мофетил, отмечено значительное снижение частоты потери трансплантатов вследствие реакций отторжения и увеличение продолжительности жизни больных [3]. Однако одновременно с этим зафиксировано уменьшение резистентности реципиентов аллогенных органов к оппортунистическим и другим инфекциям, повлекшее за собой рост числа инфекционных осложнений и изменение их спектра [4]. При этом, как в ближайшем раннем, так и в отдаленном посттрансплантационном периодах, возросло значение грибковых, бактериальных и вирусных инфекций [5].

Сегодня число пациентов детского возраста с трансплантированными солидными органами в Новосибирской области превысило 30 человек и продолжает увеличиваться, поскольку с 2014 г. в Государственной Новосибирской областной клинической больнице (ГНОКБ) выполняются пересадки печени и почек детям различных возрастных групп. В этой связи возникла необходимость провести анализ ближайших и отдаленных последствий, оказывающих влияние на выживаемость данной категории пациентов.

Цель исследования: оптимизация медицинского сопровождения детей после трансплантации печени и почек на основе анализа частоты, этиологии и характера инфекционных осложнений.

Материал и методы

С 2007 по 2019 гг. 38 детям, проживавшим в Новосибирской области, в различных медицинских учреждениях было выполнено 40 трансплантаций солидных органов: пересадки печени (12 мальчиков и 11 девочек), пересадки почки (9 мальчиков и 4 девочки) и одномоментные пересадки сектора печени и почки двум мальчикам (табл. 1). В том числе в Новосибирске первая трансплантация печени ребенку (девочке) от родственного донора (матери) была проведена в 2014 г., а первая трансплантация почки – в 2016 г. (мальчику в связи с врожденной аномалией почек). С тех пор в ГНОКБ детям выполнено 14 родственных трансплантаций и одна сплит-трансплантация печени, четыре родственных и пять кадаверных трансплантаций почки и одна кадаверная трансплантация комплекса «сегмент печени + почка».

Таблица 1

Характеристики материала исследования

Характеристика		Кол-во наблюдений, абс.	
Трансплантация	печени	23	
	почки	13	
	печени и почки	2	
Иммуносупрессивная терапия	1-й год	3-компонентная	20
		2-компонентная	18
	Последующая	3-компонентная	16
		2-компонентная	11
		1-компонентная	11
	Сопроводительная терапия (валганцикловир)	после операции	30
амбулаторно		25	

В целом поводом для пересадки печени во всех случаях был цирроз: в исходе билиарной атрезии (10 пациентов), цитомегаловирусного гепатита (4 пациента), болезни Кароли (4 пациента), синдрома Криглера–Найяра II типа (1 пациент) и остро не уточненного гепатита (1 пациент). Еще в трех наблюдениях цирроз печени был признан криптогенным. Трансплантация от родственного донора выполнена в 21 случае и от трупа – в двух случаях (в т.ч. одна сплит-трансплантация). Двум детям был пересажен комплекс «сегмент печени + почка».

Причиной для пересадки почки служила терминальная почечная недостаточность. В семи случаях к ней привели врожденные заболевания и аномалии развития: гипоплазия почек (2 пациента), вторичный нефроцирроз на фоне тазовых дисфункций при *spina bifida* (2 пациента), поликистозная болезнь почек (1 пациент) и цистиноз (1 пациент). Еще у двух детей причиной терминальной почечной недостаточности стал хронический гломерулонефрит.

Перед трансплантацией органов всем больным, согласно клиническим рекомендациям [6], выполнялся скрининг бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Особое внимание уделялось «цитомегаловирусному статусу» реципиента. При выявлении цитомегаловируса (ЦМВ) – у четырех детей с проявлениями ЦМВ-гепатита и у пяти с персистирующей ЦМВ-инфекцией – перед трансплантацией печени проводилась этиотропная терапия. Перед трансплантацией почки и сочетанной трансплантацией сектора печени и почки пациентам выполнялась вакцинация против туберкулеза, гепатита В, пневмококковой инфекции и столбняка. В то же время среди детей с циррозом печени лишь один был вакцинирован в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. В остальных случаях в родильном доме 22 детям были выполнены только прививки против туберкулеза и одному ребенку – против гепатита В.

За 13 лет наблюдения зарегистрированы три смерти (летальность – 7,9%). В двух случаях это произошло

после пересадки печени: через 8 месяцев на фоне рецидива первичного билиарного цирроза в трансплантате и через 20 месяцев вследствие генерализованной микстинфекции. Один летальный исход после пересадки почки был зафиксирован через 15 месяцев, непосредственной причиной смерти послужила генерализованная вирусно-бактериально-грибковая инфекция – в т.ч. ЦМВ и *Aspergillus fumigatus*.

Компонентами иммуносупрессивного протокола на начальном этапе служили лимфоцит-не-истощающие моноклональные антитела (базиликсимаб), глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус и такролимус пролонгированного действия – адваграф). После трансплантации почки и кадаверной трансплантации печени все дети принимали микофеналаты. В течение первого года после операции 20 пациентов получали трехкомпонентную и 18 – двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию. В дальнейшем и до настоящего времени 16 детей находятся на схеме трехкомпонентного лечения (14 пациентов с пересаженной почкой, один – после сплит-трансплантации и один – с трансплантатом печени после острого отторжения). Еще 11 человек получают двух- (такролимус и микофеналат/глюкокортикостероид/эверолимус) и 11 – однокомпонентную (такролимус) терапию. Кроме иммуносупрессии сразу после пересадки 30 детей принимали валганцикловир в условиях стационара, и 25 из них продолжили получать его непрерывно на амбулаторном этапе. Во всех 38 случаях с профилактической целью вводились ко-тримоксазол и флуконазол.

Результаты исследования

По времени возникновения инфекционных осложнений после органной трансплантации принято выделять три периода: ближайший (1-й месяц), ранний (с начала 2-го месяца до полугодия) и отдаленный (позднее первого полугодия). Такое разделение позволяет учесть влияние такого фактора, как источник инфицирования. Например, в ближайшем и раннем периодах можно ожидать осложнений, связанных с активацией инфекции реципиента, инфекцией, полученной с донорским органом, госпитальной инфекцией. Осложнения в отдаленном периоде обычно ассоциированы с внебольничным инфицированием. Также в этот период возникают изменения иммунологической толерантности, происходящие на фоне лекарственной иммуносупрессии.

На нашем материале в первый месяц после операции госпитальные пневмонии были диагностированы более чем в половине случаев. Инфекции системного кровотока возникли практически у трети пациентов. Все инфекции мочевых путей, зарегистрированные в ближайшем периоде, возникли после трансплантации почки и часто были связаны с имплантацией урологических стентов и катетеров. На фоне массивной

антибактериальной терапии в указанный период также развивался псевдомембранозный колит, а у детей, которым не проводилась профилактика с использованием виростатиков, – активная ЦМВ-инфекция (табл. 2).

С 1-го по 6-й месяц после трансплантации ЦМВ-инфекция была выявлена у 30 человек (78,9%), как в виде бессимптомной формы, так и в виде ЦМВ-синдрома (лихорадка, недомогание, лейкопения и/или тромбоцитопения, изолированное повышение уровня аланинаминотрансферазы) и ЦМВ-болезни (колит, гепатит, нефрит). Данное осложнение диагностировалось в полимеразной цепной реакции (ПЦР) по выделению ДНК вируса из крови, мочи и слюны. Следует заметить, что бессимптомная инфекция и ЦМВ-синдром были выявлены у 17 человек, которые получали валганцикловир в профилактической дозе. Остальные случаи ЦМВ-синдрома и ЦМВ-болезни пришлось на наблюдения, где виропрофилактика после выписки из стационара не проводилась из-за сложности получения препарата по месту жительства (табл. 2).

У 4 из 15 пациентов после трансплантации почки возник пиелонефрит пересаженного органа. В одном случае инфекция непрерывно рецидивировала, поскольку пересадка была выполнена на фоне нарушения функции тазовых органов и формирования мочевого пузыря из подвздошной кишки. У двух детей раннего возраста после трансплантации печени отмечались рецидивы гнойного холангита, который потребовал повторного оперативного вмешательства с наложением холангиостомы. Впоследствии одному ребенку холангиостома была успешно закрыта. Пациентам с документированной генерализованной вирусно-бактериально-грибковой инфекцией потребовалась длительная комплексная терапия: в одном случае положительная динамика достигнута через три месяца, во втором – 11-месячная терапия не дала результатов, наступил летальный исход. У одного пациента спустя три месяца после родственной пересадки почки выявлена дисфункция трансплантата, в связи с чем была проведена его пункционная биопсия, на основании которой документирована полиомавирусная инфекция (табл. 2). Ребенку уменьшены дозы иммуносупрессоров, после чего был достигнут положительный эффект.

В отдаленном периоде были выявлены следующие осложнения: герпетическая инфекция, купированная ацикловиром, у трех пациентов после трансплантации печени диагностирован холангит (который продолжал рецидивировать, при этом были исключены стриктуры желчных протоков). В одном случае через семь месяцев после родственной трансплантации сектора печени на фоне высокой концентрации такролимуса (более 30 нг/мл) диагностирован орофарингеальный кандидоз, что потребовало из-за прогрессирующей дыхательной недостаточности перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких (антимикотическая терапия привела к регрессу кандидоза). Еще в одном случае через 11 месяцев после родственной

Таблица 2
Осложнения после трансплантации солидных органов

Осложнение		Кол-во наблюдений	
		абс.	%
Ближайший период	Госпитальная пневмония	21	55,3
	Инфекции системного кровотока	11	28,9
	Инфекции мочевых путей	5	13,2
	Псевдомембранозный колит	2	5,3
	Активная ЦМВ-инфекция	5	13,2
Ранний период	Бессимптомная ЦМВ-инфекция	7	18,4
	ЦМВ-синдром	18	47,4
	ЦМВ-болезнь	5	13,2
	Пиелонефрит	4	10,5
	Гнойный холангит	2	5,3
	Генерализованная ВБГ-инфекция*	2	5,3
	Полиомирусная инфекция	1	2,6
Отдаленный период	Герпетическая инфекция	5	13,2
	Холангит	3	7,9
	Ветряная оспа	3	7,9
	Орофарингеальный кандидоз	1	2,6
	Эпштейна-Барр-инфекция (лимфома)	1	2,6
	Вирусный гепатит В <i>de novo</i>	3	7,9
	Гнойный пневмококковый менингит	1	2,6

* Вирусно-бактериально-грибковая инфекция.

трансплантации почки диагностирована забрюшинная лимфома, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр (табл. 2). Было проведено удаление забрюшинной опухоли, химиотерапия не назначалась, осуществлена конверсия иммуносупрессивной терапии со схемы «такролимуса + микофенолат + преднизолон» на схему «такролимус + эверолимус» (в течение двух лет функция трансплантата удовлетворительная, рецидива лимфопролиферативного заболевания нет).

За время наблюдения три пациента после трансплантации почки перенесли тяжелую ветряную оспу, по поводу чего получали парентеральные формы ацикловира (осложнений инфекции не выявлено, функции трансплантатов удовлетворительные). У трех детей после пересадки печени через 12 месяцев обнаружен вирус гепатита В *de novo*. По этому поводу дополнительно назначалась противовирусная терапия (в двух случаях энтекавир, в одном – ламивудин) с хорошей положительной динамикой: у двух пациентов установлена авиремия в течение 6 месяцев, у одного ребенка – значительное снижение вирусной нагрузки. Самое позднее инфекционное осложнение – гнойный пневмококковый менингит – зафиксировано после родственной трансплантации печени через 6,5 года после оперативного вмешательства (табл. 2). На время лечения инфекции была редуцирована доза такролимуса, ребенок получал комбинированную антибак-

териальную, противовирусную, антимикотическую терапию. Исход благоприятный, без неврологического дефицита.

Таким образом, сразу после выполнения трансплантации органов было выявлено 44 эпизода инфекционных осложнений различной этиологии. При этом после трансплантации печени возникло 25, а трансплантации почки – 19 осложнений. В раннем послеоперационном периоде определено 39 эпизодов инфекции, из них 24 после трансплантации печени и 15 после трансплантации почки. В отдаленном периоде зарегистрированы 17 инфекционных осложнений, из них 11 после трансплантации печени и 6 после трансплантации почки. При статистическом анализе по методу Пирсона достоверной разницы в частоте осложнений после пересадки разных органов не получено ($\chi^2 = 0,381$, $p > 0,05$).

Обсуждение полученных данных

Пациенты, перенесшие трансплантацию солидных органов, постоянно находятся в зоне высокого риска по оппортунистическим инфекциям. В этой связи им необходим динамический мониторинг маркеров различных инфекций, в частности, контроль в ПЦР к ДНК ЦМВ, вирусов простого герпеса, вируса Эпштейна-Барр, возбудителей вирусных гепатитов В и С. Кроме того, обязателен постоянный мониторинг бактериальных, грибковых и пневмоцистной инфекций. В связи с персистирующим характером инфекционных процессов и высокой частотой их возникновения, особенно в первое полугодие после трансплантации, пациенты нуждаются в профилактическом назначении валганцикловира и ко-тримоксазола, а также в профилактике инфекции мочевой системы после трансплантации почки.

Учитывая наличие медикаментозной иммуносупрессии, для данной категории пациентов очень важна своевременная вакцинация и иммунизация. Наиболее благоприятный вариант вакцинопрофилактики – ее проведение до оперативного вмешательства. Хотя, возможно, и необходимо осуществлять вакцинацию детей с использованием инактивированных/рекомбинантных вакцин и после трансплантации.

Заключение

Все вышеизложенное позволило, на основе утвержденного стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной почки и при наличии трансплантированной печени [7, 8], создать и внедрить в практику на территории Новосибирской области «Порядок наблюдения и обследования пациентов с трансплантированными органами», который включает в себя следующие положения:

1. Динамическое (диспансерное) наблюдение за ребенком врачом-педиатром областной консультативной поликлиники, педиатром по месту жительства. Контроль артериального давления с ведением дневника.

2. Контроль лабораторных показателей в первый год после трансплантации не менее одного раза в месяц: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Через год при удовлетворительной функции трансплантата допустим контроль один раз в 1,5–2 месяца.
3. Контроль один раз в три месяца (при необходимости чаще) в полимеразной цепной реакции ЦМВ, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна–Барр.
4. Контроль один раз в шесть месяцев в полимеразной цепной реакции вирусов гепатитов В и С. При документированном гепатите – определение вирусной нагрузки один раз в три месяца и назначение терапии врачом-инфекционистом
5. После трансплантации почки – определение уровня паратгормона один раз в шесть месяцев.
6. Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства с оценкой перфузии трансплантата один раз в три месяца в первый год после операции и далее – один раз в шесть месяцев.
7. Проба Манту два раза в год до 8-летнего возраста, далее – Диаскин-тест два раза в год (или рентгенограмма органов грудной клетки).
8. Электрокардиография – два раза в год.
9. Эхокардиоскопия – один раз в год (при необходимости чаще).
10. Осмотр стоматолога – 3–4 раза в год.
11. Посевы на микрофлору из зева и носа – один раз в шесть месяцев (при необходимости чаще).
11. Через год после пересадки солидных органов при удовлетворительной функции трансплантата – консультация специалиста с составлением индивидуального графика вакцинации.
12. Назначение с целью профилактики пневмоцистной пневмонии в течение шести месяцев после трансплантации ко-тримаксозола в возрастной дозировке.
13. Назначение валганцикловира с профилактической целью на 200 дней всем детям после трансплантации, а после ЦМВ-болезни – в полной дозе на шесть месяцев, далее – в профилактической дозе в течение 1,5–2 лет.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Хубутия М.Ш., Кабанова С.А. История отечественной трансплантологии, приоритеты и особенности развития. *Трансплантология*. 2011;1:55–64. [Khubutia MSh, Kabanova SA. The history of domestic transplantology, priorities and features of development. *Transplantology*. 2011;1:55–64 (In Russ.).]
2. Арзуманов С.В., Захаревич В.М., Ким И.Г. *Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей; под ред. С.В. Готье и Я.Г. Мойсюка. М.: Е-ноты, 2014. 432 с. [Arzumanov SV, Zaharevich VM, Kim IG. *Transplantology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for physicians. Moscow: E-noto; 2014. 432 p. (In Russ.).]**
3. Готье С.В. *Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов*. М.; Тверь: Триада, 2011. 610 с. [Gautier SV. *Immunosuppression in transplantation of solid organs. Moscow–Tver: Triada; 2011. 610 p. (In Russ.).]*
4. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мойсюк Я.Г., Ахаладзе Д.Г., Цирульникова И.Е., Силина О.В. и др. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;16(3):54–62. [Gautier SV, Tsiroulnikova OM, Moysyuk YG, Akhaladze DG, Tsiroulnikova IE, Silina OV, et al. Liver transplantation in children: Six-year experience analysis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014;16(3):54–62. (In Russ.).]
5. Цирульникова О.М., Жилкин И.В., Ахаладзе Д.Г. Клиническое значение цитомегаловирусной инфекции у детей после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(1):67–77. [Tsiroulnikova OM, Zhilkin IV, Akhaladze DG. Clinical significance of cytomegalovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(1):67–77. (In Russ.).]
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–85.
7. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной почки: приказ МЗ РФ от 28.12.2012 г. № 1575н. [About approval of the standard of primary health care in the presence of transplanted kidney: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 28, 2012, No. 1575n (In Russ.).]
8. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной печени: приказ МЗ РФ от 28.12.2012 г. № 1584н. [About approval of the standard of primary health care in the presence of transplanted liver: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 28, 2012, No. 1584n (In Russ.).]

УДК: 616-053.3-056.25/.43-079.4

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-52-55

Эпигенетические факторы и оптимизация алгоритма дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и интолерантности к лактозе у младенцев

Е.С. Зернова, Л.А. Григорян, С.Н. Шишацкая, Э.Ю. Катенкова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: анализ эпигенетических и клинических особенностей течения аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) и лактазной недостаточности (ЛН) у детей грудного возраста. **Материал и методы.** Оценивались факторы, способствующие формированию АБКМ и ЛН у детей с подсчетом коэффициента атрибутивного риска. Степень выраженности клинических симптомов измеряли инструментом CoMiSS. **Результаты.** Анализ по CoMiSS продемонстрировал наличие общих гастроинтестинальных симптомов у пациентов с АБКМ и ЛН. Оценка факторов атрибутивного риска позволила создать шкалу риска развития АБКМ. **Заключение.** Разработанная шкала поможет осуществлять отбор детей из групп риска и своевременно проводить комплекс профилактических мероприятий.

Ключевые слова: аллергия к белкам коровьего молока, лактазная недостаточность, атрибутивный риск

Поступила в редакцию 25.07.2019 г. Принята к печати 14.11.2019 г.

Для цитирования: Зернова Е.С., Григорян Л.А., Шишацкая С.Н., Катенкова Э.Ю. Эпигенетические факторы и оптимизация алгоритма дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и интолерантности к лактозе у младенцев. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:52–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-52-55

Для корреспонденции: Зернова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент Института педиатрии ТГМУ (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-0748-5819; e-mail: kate-zernova@mail.ru

Epigenetic factors and optimization of the algorithm of differential diagnostics of gastrointestinal form of food allergy and intolerance to lactose in infants

E.S. Zernova, L.A. Grigoryan, S.N. Shishatskaya, E.Yu. Katenkova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The objective is to analyze epigenetic and clinical features of course of the cow's milk protein allergy (CMPA) and lactase deficiency (LD) in infants. **Methods:** We have assessed the factors contributing to the formation of CMPA and LD in children with calculation of attributable risk rate. Intensity of clinical symptoms was measured with CoMiSS. **Results:** The analysis according to CoMiSS showed the presence of general gastrointestinal symptoms in patients with CMPA and LD. The assessment of attributable risk factors gave the opportunity to create a scale of CMPA development. **Conclusions:** The invented scale will help to extract infants from the risk group and take complex of preventive measures.

Keywords: cow's milk protein allergy, lactase deficiency, attributable risk

Received: 25 July 2019; Accepted: 14 November 2019

For citation: Zernova ES, Grigoryan LA, Shishatskaya SN, Katenkova EYu. Epigenetic factors and optimization of the algorithm of differential diagnostics of gastrointestinal form of food allergy and intolerance to lactose in infants. *Pacific Medical Journal*. 2014;4:52–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-52-55

Corresponding author: Ekaterina S. Zernova, MD, PhD, assistant, Institute of Pediatrics, PSMU (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-0748-5819; e-mail: kate-zernova@mail.ru

По данным ведущих исследовательских центров, в настоящее время аллергические заболевания встречаются почти у 20 % представителей детского населения планеты, и этот показатель с каждым годом лишь увеличивается [1–3]. Наиболее подвержены пищевой аллергии дети первого года жизни ввиду особенностей функционирования их иммунологического барьера. Существенное влияние на возникновение пищевой аллергии могут оказать незрелость пищеварительной системы грудных детей, нейро-иммунологические эффекты материнских гормонов, повышенная проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного

тракта, незрелость местной системы иммунитета, а также раннее и нерациональное введение прикормов [4–5].

Гастроинтестинальные симптомы, возникающие у детей грудного возраста, часто расцениваются специалистами первичного звена здравоохранения как «функциональные нарушения ЖКТ» вследствие незрелости иммунной системы. А между тем в соответствии с Римскими критериями–IV, функциональные нарушения ЖКТ считаются диагнозом исключения и могут быть верифицированы только после тщательного обследования ребенка [6]. Несмотря на общее

представление, закрепленное документально в Римском консенсусе о функциональных нарушениях ЖКТ, как о заболеваниях с благоприятным прогнозом [6, 7], их длительное течение может приводить к серьезным структурным изменениям и формированию хронической патологии, что в дальнейшем будет отрицательно влиять на рост и развитие ребенка.

Аллергия к белку коровьего молока (АБКМ) и лактазная недостаточность (ЛН) – самые распространенные заболевания пищеварительной системы у детей первого года жизни [2, 8, 9]. Несвоевременная их диагностика способствует возникновению полидефицитных состояний, отклонениям в физическом и нервно-психическом развитии.

Цель исследования: анализ эпигенетических и клинических особенностей течения АБКМ и ЛН у детей грудного возраста.

Материал и методы

Обследованы дети грудного возраста (от 1 до 12 мес.): 39 детей с АБКМ (1-я группа) и 35 детей со вторичной ЛН (2-я группа). Контролем послужили результаты обследования 20 здоровых детей аналогичной возрастной категории.

Проведен анализ эпигенетических факторов, способствующих формированию АБКМ и ЛН. Определены коэффициенты относительного и атрибутивного риска (АР) этих состояний. Конечным показателем для выделения факторов риска стала величина АР, выраженная в процентах. В зависимости от нее были выделены три степени риска: I степень (низкий риск) – АР до 30%; II степень (повышенный риск) – АР от 30,1 до 50%, III степень (высокий риск) – АР 50,1% и более. Оценка выраженности клинических симптомов осуществляли при помощи инструмента CoMiSS (Cow's Milk-related Symptom Score) [10]. Каждый из клинических симптомов, включенных в CoMiSS оценивали по 6-балльной шкале, кроме респираторных симптомов, где предусмотрена максимальная оценка 3 балла. Суммарная оценка по CoMiSS – от 0 до 33 баллов, при наличии 12 баллов и более, правомочен диагноз АБКМ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10 и Excel (Microsoft Office 2010). Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах вели с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Статистически значимое различие в независимых группах между количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному, при соблюдении условия равенства дисперсий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Если количественные признаки не подчинялись нормальному распределению, то оценка различий в этих группах давалась посредством непараметрических критериев Манна–Уитни

и Колмогорова–Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Deskриптивные статистики в работе представлены средней арифметической (M) и ее стандартной ошибкой (s).

Результаты исследования

Первые симптомы АБКМ у 30 пациентов 1-й группы (76,9%) были зарегистрированы до 3-месячного возраста (до введения в рацион прикормов). У большинства детей этой группы (89,7%) дебют заболевания совпал с введением в питание молочных смесей и проявлялся в виде кожных высыпаний или гастроинтестинальных симптомов (колики, срыгивания, неустойчивый стул). На момент обследования 14 детей (35,9%) находились на грудном, 6 (15,4%) – на смешанном и 19 (48,7%) – на искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями. Несмотря на то, что у всех представителей данной группы был отягощенный аллергологический анамнез, только 8 из 19 детей, находившихся на искусственном вскармливании, получали профилактические (гипоаллергенные) формулы с частичным гидролизом белка.

Первые симптомы ЛН у 28 детей из 2-й группы (80%) также появились до 3-месячного возраста. У всех пациентов с ЛН персистирующей диарее предшествовал эпизод острой кишечной инфекции. В 18 наблюдениях (51,4%) кишечная инфекция протекала с явлениями гастроэнтерита. Матери 16 детей 2-й группы (45,7%) указывали на кишечный синдром и терапию антибактериальными препаратами. На момент обследования 16 детей (45,7%) находились на грудном и 7 (20%) – на смешанном вскармливании, а 12 человек (34,2%) получали адаптированные молочные смеси.

Гастроинтестинальная симптоматика в виде жидкого стула длительностью более трех недель, не связанного с инфекционным процессом, регистрировалась у всех пациентов 1-й группы. Неустойчивый стул (чередование диареи и полуоформленного кала) при АБКМ отмечен в 22 случаях (56,4%). Нарушение дефекации, характеризовавшееся запорами до 36–48 часов с последующей обильной диареей, наблюдали у 10 (25,6%) пациентов. Кишечные колики и вздутие живота выявлены у 32 (82%), срыгивания – у 20 детей (51,2%).

У пациентов с ЛН обнаружены такие симптомы, как беспокойство после кормления (26 случаев – 74,2%), кишечные колики и вздутие живота (25 случаев – 71,4%), срыгивания (16 случаев – 45,7%). Водянистый пенный стул во 2-й группе отмечен у 26 детей (74,2%), нарушения дефекации с запорами до 36–48 часов, разрешавшимися обильной диареей, диагностированы у 9 человек (25,8%).

У детей с АБКМ, находившихся на грудном вскармливании, разжижение и учащение стула встречалось чаще, чем при использовании адаптированных смесей (62 и 28%, соответственно, $p < 0,05$). Чередование

запоров с диареей в этой группе достоверно реже регистрировалось среди детей на естественном вскармливании, чем при вскармливании молочными формулами (6,9 % и 60,7 %, соответственно, $p < 0,05$). Во 2-й группе достоверных различий по частоте последнего симптома в зависимости от вида вскармливания не установлено.

В соответствии с Бристольской шкалой (Bristol Stool Scale) [6], у 10 пациентов из 1-й группы (25,6 %) периодически наблюдали чередование запоров (1-й и 2-й типы формы кала) и диареи (6-й и 7-й типы формы кала). Стул только 6-го и 7-го типов отмечен у 29 детей (74,3 %). У 24 детей из 2-й группы регистрировались длительная диарея (6-й и 7-й типы кала), у 11 – запоры (1-й и 2-й типы формы кала), разрешавшиеся диареей через 36–48 часов. Представители контрольной группы на момент обследования имели 4-й и 5-й типы формы кала. При сравнительном анализе консистенции стула при АБКМ и ЛА на нашем материале достоверных различий ни по одному из параметров получено не было ($p > 0,05$).

Суммарная оценка по CoMiSS, продемонстрировала статистически значимые различия между группами наблюдения только по кожным и респираторным симптомам. Различия частоты таких клинических симптомов, как продолжительность плача, беспокойство после кормления, интенсивность срыгиваний, нарушения характера и частоты стула между 1-й и 2-й группами оказались недостоверными. Причем различия частоты встречаемости такого симптома как срыгивания оказались недостоверными, как между группами наблюдения, так и с контролем (табл. 1).

Высокий риск развития АБКМ у детей был связан с такими факторами, как отягощенный по атопическим заболеваниям семейный анамнез (АР=78,1 %), угроза прерывания беременности (АР=52,2 %), хроническая фетоплацентарная недостаточность (АР=85,4 %), обострение атопического дерматита во время беременности (АР=78,1 %), гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы у ребенка (АР=79,1 %), нерациональное вскармливание (АР=82,9 %), кожные симптомы в первые месяцы жизни (АР=90,2 %). Высокий риск развития ЛН имели пациенты с отягощенным аллергологическим анамнезом (АР=80,8 %), хронической фетоплацентарной недостаточностью во время беременности (АР=58,3 %), с частой сменой адаптированных смесей при искусственном вскармливании (АР=70,5 %), с наличием в анамнезе ребенка острых кишечных инфекций (АР=76,2 %).

Учитывая уровень АР при АБКМ, мы считаем целесообразным выделить отдельную шкалу оценки риска возникновения данного заболевания у младенцев (табл. 2).

Максимальная оценка в соответствии с предложенной шкалой – 7 баллов. В нашем исследовании среднее количество баллов у детей с подтвержденным диагнозом АБКМ составило $5,8 \pm 0,5$ балла.

Таблица 1

Оценка клинических симптомов у детей с АБКМ и ЛН с помощью инструмента CoMiSS

Проявления	Кол-во баллов, М±s		
	контроль (n=20)	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=35)
Плач/беспокойство	0,7±0,8	3,8±0,7 ^a	3,5±1,0 ^a
Срыгивания	0,9±0,8	1,5±1,1	1,3±1,1
Изменения стула	0,6±0,9	4,4±1,1 ^a	4,9±1,0 ^a
Кожные симптомы	0	3,0±1,2 ^{a, б}	0,4±0,2 ^a
Респираторные симптомы	0	0,2±0,05 ^{a, б}	0
<i>Всего:</i>	<i>2,7±1,4</i>	<i>12,9±2,3^a</i>	<i>10,1±1,8^a</i>

^a Разница с контролем статистически значима.

^б Разница со 2-й группой статистически значима.

Таблица 2

Шкала определения группы риска по развитию АБКМ у младенцев

№	Критерий	Оценка*
1	Отягощенность семейного аллергологического анамнеза	
2	Угроза прерывания беременности у матери	
3	Хроническая фетоплацентарная недостаточность во время беременности	
4	Наличие пищевой аллергии у матери	
5	Ишемически-гипоксическое поражение центральной нервной системы у ребенка	
6	Применение при вскармливании детей смесей на цельном коровьем белке	
7	Поражения кожи у ребенка в первые месяцы жизни	
<i>Общее количество баллов:</i>		

* ДА – 1 балл, НЕТ – 0 баллов.

При использовании этой шкалы на практике сумма 5 баллов и более свидетельствует о необходимости выделения ребенка в группу риска по пищевой аллергии. Таким детям своевременно необходимо проводить комплекс профилактических мероприятий, включающий гипоаллергенную диету для матери (при сохранении грудного вскармливания), назначение ребенку специализированных профилактических смесей на основе частичного гидролиза белка (при искусственном вскармливании), введение безмолочных гипоаллергенных монокомпонентных продуктов прикорма в соответствии с возрастом ребенка не ранее 4-го и не позднее 6-го месяцев жизни.

Обсуждение полученных данных

Как правило, в клинических условиях анализ изолированных гастроинтестинальных симптомов АБКМ довольно сложно использовать в качестве основного

дифференциально-диагностического критерия, здесь необходим комплексный подход. Оценка выраженности клинических симптомов у пациентов с АБКМ и ЛН с помощью инструмента CoMiSS показала на собственном материале наличие общих гастроинтестинальных симптомов, и лишь кожный и респираторный синдромы достоверно чаще встречались при АБКМ. По данным оценки АР многие факторы риска у детей с АБКМ и ЛН совпадают и, на наш взгляд, не могут служить основой для дифференциальной диагностики.

Разработанная шкала вероятности развития АБКМ позволит отбирать детей из групп риска и своевременно проводить им комплекс профилактических мероприятий. А ведущие симптомы АБКМ: вздутие живота, наличие кишечных колик, персистирующая диарея, не связанная с инфекционным процессом, кожные проявления, респираторные симптомы вне связи с респираторной инфекцией в комплексе с выделенными факторами высокого АР позволяют на ранних этапах АБКМ проводить адекватную патогенетическую терапию.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / Reference

1. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н., Модестов И.И. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;1:63–7. [Balabolkin II, Terletskaia RN, Modestov II. Allergic morbidity of children in modern environmental conditions. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2015;1:63–7 (In Russ.).]
2. Okada Y, Kumagai H, Moricawa Y, Akasawa A. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands. *Allergology International*. 2016;65(1):37–43.
3. Федорцов А.Е., Зейда Я.И., Шпаков А.И., Грищук Л.А. Результаты международного эпидемиологического исследования распространенности аллергических заболеваний у детей Восточной Европы. *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. 2015;3:115. [Fedorciv AE, Zejda YaI, Shpakov AI, Grischuk LA. Theresults of an international epidemiological study of the prevalence of allergic diseases in children in Eastern Europe. *Tuberkulez, legochnye bolezni, VICH-infekciya*. 2015;3:115 (In Russ.).]
4. Шуматова Т.А., Шишацкая С.Н., Зернова Е.С., Катенкова Э.Ю., Оденбах Л.А., Приходченко Н.Г. Современные маркеры в диагностике пищевой непереносимости у детей грудного возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;3:55–8. [Shumatova TA, Shishackaya SN, Zernova ES, Katenkova EYu, Odenbah LA, Prihodchenko NG. Modern markers in the diagnosis of food intolerance in infants. *Pacific Medical Journal*. 2015;3:55–8 (In Russ.).]
5. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *Journal Allergy Clinical Immunology Practice*. 2013;1(1):22–8.
6. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. *Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV)*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 160 с. [Belmer SV, Havkin AI, Pechkurov DV. *Functional disorders of the digestive organs in children. Principles of diagnosis and treatment (in light of the Rome IV criteria)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 160 p. (In Russ.).]
7. Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1377–556.
8. Vandenplas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015; 24(1):S19–3.
9. Филатова Т.А., Ипатов М.Г., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. Дифференцированный подход к лечению лактазной недостаточности и аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2016;15(2):24–30. [Filatova TA, Ipatova MG, Muhina YuG, Shumilov PV. Differentiated approach to the treatment of lactase deficiency and cow's milk protein allergy in young children. *Pediatric infections*. 2016;15(2):24–30. (In Russ.).]
10. Vandenplas Y, Dupont C., Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatrica*. 2015;104(4):334–9.

УДК 616.31:612.311.1:613.221(571.63)
DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-56-59

Влияние питания на прорезывание постоянных зубов у детей, проживающих во Владивостоке

А.К. Яценко, Л.В. Транковская, Ю.Ю. Первов, Е.А. Борисова, О.П. Грицина

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: анализ влияния фактора питания на процессы прорезывания постоянных зубов детей дошкольного и младшего школьного возраста. **Материал и методы.** Проведено исследование сроков прорезывания постоянных зубов детей, посещающих муниципальные бюджетные образовательные организации г. Владивостока. Выполнена гигиеническая оценка фактического питания. Проведена идентификация причинно-следственных связей между питанием и прорезыванием постоянных зубов. **Результаты.** Первые постоянные зубы начинали прорезываться у девочек в 4,5 года. Проведенный анализ показал неполноценность питания детей, несбалансированность нутриентного состава их рационов. Доля воздействия фактора питания на прорезывание постоянных зубов девочек дошкольного возраста составила $36,0 \pm 3,2\%$, мальчиков дошкольного возраста – $38,4 \pm 3,7\%$, девочек младшего школьного возраста – $36,0 \pm 4,4\%$, мальчиков младшего школьного возраста – $36,0 \pm 0,2\%$. **Заключение.** Нутриентный дефицит и несбалансированность питания ребенка служат факторами риска нарушений процесса прорезывания постоянных зубов. При составлении пищевых рационов детей важно учитывать их физиологические потребности в каждом возрасте с обязательным включением в фактические рационы продуктов, содержащих достаточное количество макро- и микроэлементов.

Ключевые слова: дошкольный и младший школьный возраст, постоянные зубы, пищевые рационы, нутриенты, сбалансированность питания

Поступила в редакцию 26.04.2019 г. Принята к печати 28.08.2019 г.

Для цитирования: Яценко А.К., Транковская Л.В., Первов Ю.Ю., Борисова Е.А., Грицина О.П. Влияние питания на прорезывание постоянных зубов у детей, проживающих во Владивостоке. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:56–9. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-56-59

Для корреспонденции: Яценко Анна Константиновна – канд. мед. наук, доцент института стоматологии ТГМУ (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0003-4326-1801; e-mail: annakonstt@mail.ru

Influence of nutrition on permanent dentition in children living in Vladivostok

A.K. Yatsenko, L.V. Trankovskaya, Yu.Yu. Pervov, E.A. Borisova, O.P. Gritsina

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The objective is to analyze the influence of nutrition on permanent dentition processes in children of early and middle childhood age. **Methods:** The study of the permanent dentition time periods in children going to municipal budgetary educational institutions of Vladivostok was performed. The sanitary audit of everyday nutrition was carried out. The cause-effect relations between nutrition and permanent dentition were identified. **Results:** First permanent teeth started erupting in girls in 4.5 y.o. The analysis showed children nutrition deficiency and imbalance in nutrient content of their diets. The portion of nutrition factor influence on permanent dentition in girls of early childhood age was $36.0 \pm 3.2\%$. Influence of nutrition on permanent dentition in children living in Vladivostok, in boys of early childhood age – $38.4 \pm 3.7\%$, in girls of middle childhood age – $36.0 \pm 4.4\%$, in boys of middle childhood – $36.0 \pm 0.2\%$. **Conclusion:** The nutrient deficiency and dietary imbalance of a child serves as risk factors of the permanent dentition disorders. Developing a diet for children it is important to consider their physiological requirements at each age with mandatory inclusion of products containing sufficient amount of macro- and microelements.

Keywords: early and middle childhood age, permanent teeth, diets, nutrients, dietary balance

Received: 26 April 2019; Accepted: 28 August 2019

For citation: Yatsenko AK, Trankovskaya LV, Pervov YuYu, Borisova EA, Gritsina OP. Influence of nutrition on permanent dentition in children living in Vladivostok. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:56–9. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-56-59

Corresponding author: Anna K. Yatsenko, MD, PhD, associate professor, Dental Institute, PSMU (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-4326-1801; e-mail: annakonstt@mail.ru

Питание – один из важнейших показателей, определяющих здоровье нации. Неполноценность и несбалансированность нутриентного состава пищевых рационов может быть сопоставима по своей значимости для развития и здоровья ребенка с ролью неблагоприятных генетических факторов и активных химических или инфекционных воздействий [1–4].

Доказано, что маркером физического здоровья в дошкольном и младшем школьном возрасте служат сроки прорезывания постоянных зубов [5–8]. По данным Всемирной организации здравоохранения, состояние здоровья человека лишь на 15 % зависит от организации медицинской службы, столько же приходится на генетические особенности, а 70 % определяется

образом жизни и питанием. Современные эпидемиологические исследования также указывают на актуальность изучения взаимосвязи питания детей и сроков прорезывания постоянных зубов [3, 7, 9].

Цель работы: анализ влияния фактора питания на процессы прорезывания постоянных зубов детей дошкольного и младшего школьного возраста.

Материал и методы

Проведено изучение сроков прорезывания постоянных зубов у 2239 детей 4,5–11 лет, постоянно проживающих и посещающих муниципальные бюджетные образовательные организации г. Владивостока. Все обследованные имели I и II группу здоровья и были разделены на возрастную-половую группы с диапазоном 6 месяцев в дошкольном возрасте и 12 месяцев – в младшем школьном возрасте. Программа исследования включала изучение прорезывания зубов по срокам их появления и количеству. Началом прорезывания считали момент перфорации зубом альвеолярной десны с обнажением одного бугра или режущего края [6, 8].

Гигиеническая оценка фактического питания детей дошкольного возраста выполнена путем определения среднего количества пищевых ингредиентов (белки, жиры, углеводы, полиненасыщенные жирные кислоты, кальций, магний, фосфор, витамин D, витамин C) и энергетической ценности рационов [10] по меню-раскладкам в течение месяца с учетом сезона года и по специально разработанным анкетам. Для детей младшего школьного возраста эта оценка осуществлялась путем анкетирования родителей (опекунов). Анализ суммарного суточного рациона питания выполнен согласно методическим рекомендациям МР 2.3.1.2432–08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

При статистической обработке результатов исследования сделано вычисление дескриптивных статистик для эмпирических выборок, критериальное оценивание эмпирического материала (t-критерия Стьюдента при $p \leq 0,05$), осуществлен частотный анализ данных и непараметрический корреляционный анализ Спирмена. При симметричном распределении признаков данные оценивались по средней арифметической (M) и ее средней ошибке (m). Определены связи между варьирующими признаками, их теснота и форма (линейная и нелинейная, положительная и отрицательная). Выполнен факторный подтверждающий анализ, при котором полученная интегральная оценка уровня детерминации для всех показателей здоровья составила не менее 98 %.

Результаты исследования

Первые постоянные зубы у девочек начинали прорезываться в 4,5 года. Первыми у детей обоего пола на нижней челюсти появляются центральные резцы,

Таблица 1
Сроки прорезывания постоянных зубов у детей
г. Владивостока

Челюсть	Номер зуба	Возраст прорезывания зуба, лет	
		Мальчики	Девочки
Верхняя	1.7, 2.7	11*	10*
	1.6, 2.6	5,5-8	5,5-7
	1.5, 2.5	9*	9*
	1.4, 2.4	8-11	8-11
	1.3, 2.3	9*	9*
	1.2, 2.2	7-10	7-10
	1.1, 2.1	6-9	5,5-9
Нижняя	3.1, 4.1	5-7	5-6
	3.2, 4.2	6-9	5,5-9
	3.3, 4.3	9*	8-11
	3.4, 4.4	8-11	8-11
	3.5, 4.5	9*	9*
	3.6, 4.6	5,5-8	5-7
	3.7, 4.7	10*	10*

* Возраст начала прорезывания зуба.

на верхней челюсти – первые моляры. На верхней челюсти центральные резцы прорезывались после первых моляров, а клыки – после вторых премоляров, на нижней челюсти первыми появлялись центральные резцы и клыки, предворяя первые моляры и вторые премоляры, соответственно. Гендерных различий в последовательности прорезывания постоянных зубов не отмечено (табл. 1).

У детей дошкольного возраста установлен дефицит потребления белков в среднем на 10 г от нормы физиологических потребностей, жиров – на 9 г, в то же время наблюдается избыточное поступление в рацион углеводов – на 36 г. Отмечена разбалансированность пищевых рационов по основным нутриентам (табл. 2).

Суточные рационы не соответствовали нормам насыщения организма микронутриентами. Фактическое количество витамина D в рационе таких детей составило 82,8 % от суточной нормы, в то время как явный дефицит витамина C не обнаружен (97,2 % от суточной нормы). Установлено недостаточное содержание кальция в пищевых рационах воспитанников дошкольных образовательных организаций, составлявшее 86,3 % от нормы физиологических потребностей. Зафиксировано недополучение дошкольниками нормы ежесуточного потребления фосфора (85,9 %) и в меньшей степени – магния (96,6 %). Оценка сбалансированности микронутриентного состава рациона осуществлена по величине соотношения «кальций : фосфор : магний» и составила 1:0,9:0,3, при оптимальном балансе для данного возраста – 1:0,9:0,2.

Выявлено нутриентное и энергетическое несоответствие пищевых рационов детей младшего школьного возраста гигиеническим нормам. Неполноценность

Таблица 2

Пищевая ценность среднесуточного рациона питания детей г. Владивостока (в среднем на одного ребенка)

Нутриенты	Дети 3–7 лет (n=1691)		Дети 7–11 лет (n=1148)	
	Фактическое содержание (M±m)	Норма потребностей	Фактическое содержание (M±m)	Норма потребностей
Белки, г	44,83±0,12	54	50,76±0,17	63
Жиры, г	51,40±0,19	60	60,66±0,24	70
НЖК ^a , г	17,42±0,08	<20	32,75±0,10	<23,3
ПНЖК ^b , % по ккал	5,71±0,01	5–14	5,71±0,01	5–14
Углеводы, г	296,76±0,58	261	408,60±0,84	305
Б: Ж: У ^b	1:1,15:6,62	1:1,1:4,8	1:1,19:8,05	1:1,1:4,8
Витамин D, мкг	8,30±0,01	10	8,28±0,01	10
Витамин С, мг	48,58±0,33	50	54,58±0,44	60
Кальций, мг	776,30±1,36	900	778,97±1,74	1100
Фосфор, мг	687,52±1,85	800	750,96±2,85	1100
Магний, мг	193,29±0,58	200	148,32±1,14	250

^a Насыщенные жирные кислоты.^b Полиненасыщенные жирные кислоты.^b Сбалансированность рациона: белки : жиры : углеводы.

макронутриентного состава была вызвана, прежде всего, недостатком в рационе белков (80,6 % от суточной нормы) и жиров (85,7 % от суточной нормы). Наблюдался выраженный избыток углеводов (133,97 % от суточной нормы). При рекомендуемой для данной возрастной группы сбалансированности белков, жиров и углеводов 1:1,1:4,8, установлено фактическое соотношение 1:1,19:8,05, что еще раз подчеркивает существование традиционной для детского населения углеводной направленности питания. Содержание микронутриентов (витаминов D и C) и минеральных веществ (кальция, фосфора, магния) в фактических рационах младших школьников также не соответствовало нормам физиологических потребностей. Выявлен недостаток потребления витаминов D (82,8 % от суточной нормы) и C (90,9 % от суточной нормы). Фактическое содержание кальция в суточном рационе детей младшего школьного возраста составило 70,8 %, фосфора – 68,3 %, магния – 59,3 %. Соотношение между кальцием, фосфором и магнием равнялось 1:0,96:0,19, при рекомендованной для данного возраста сбалансированности 1:1:0,23.

Среди воспитанников дошкольных образовательных организаций также выявлена неполноценность пищевых рационов в зимний период (по сравнению с годовым). Сохранялись углеводная направленность питания, дефицит рыбы и рыбопродуктов, молока и молокопродуктов. Исследование состава продуктового набора показало, что дошкольники получали рыбу и морепродукты в 1,6 раза меньше, молока и молокопродуктов – в 1,3 раза меньше, творога – в 2,1 раза меньше, сметаны – в 1,4 раза меньше, хлеба и хлебопродуктов – в 1,3 раза меньше, фруктов и ягод – в 1,6 раза меньше рекомендованной нормы (табл. 3). Отмечен недостаток поступления фруктов и ягод (в 9,6 раза меньше нормы), творога (в 4,2 раза меньше нормы), сметаны (в 3,5 раза меньше нормы).

Таблица 3

Потребление основных групп продуктов питания детским населением г. Владивостока (в среднем на одного ребенка)

Группы продуктов	Выполнение суточной нормы, %	
	Дети 3–7 лет (n=1691)	Дети 7–11 лет (n=1148)
Мясо и мясопродукты	91,4	94,3
Рыба и рыбопродукты	63,7	71,4
Молоко и молокопродукты	75,4	71,2
Творог	48,4	47,2
Сметана	69,8	66,0
Сыр	88,4	77,2
Яйца	87,3	84,7
Хлебопродукты	74,1	84,1
Картофель	96,2	96,7
Крупы ^a	97,8	94,8
Макаронные изделия	97,7	87,9
Овощи и бахчевые	88,8	89,6
Фрукты и ягоды	61,2	55,6
Кондитерские изделия ^b	97,1	80,1
Сахар	110,6	97,8
Масло сливочное	78,9	81,1

^a Рисовая, гречневая, пшеничная, овсяная.^b Конфеты, торты, шоколад.

Обеспеченность рационов воспитанников дошкольных образовательных организаций белком зимой оказалось на 12,5 %, а жиром – на 9,7 % меньше рекомендованной нормы. Вместе с тем отмечено превышение потребления углеводов (на 24,8 %), в основном за счет избыточного потребления каш (рисовая, гречневая, пшеничная, овсяная), макаронных и кондитерских изделий (в среднем в 1,4–1,8 раза больше суточной

нормы). Установлен дефицит микронутриентного состава рациона: содержание кальция было снижено на 31,3 %, фосфора – на 34,6 %, магния – на 18,2 %. Отмечено недостаточное поступление с пищей витамина С: в зимний период выполнено 86,7 % рекомендованной нормы, в то время как за год существенного дефицита в данном витамине не выявлено. При анализе питания за летнее время обнаружена неполноценность нутриентного состава рационов детей дошкольного возраста. Сохранялся дефицит рыбы и рыбопродуктов, молока и молокопродуктов, творога, сметаны на фоне увеличения (в 2,5–5,6 раза) потребления овощей и бахчевых культур, фруктов и ягод. Подчеркнуто недостаточное поступление в организм белков (в основном, животного происхождения) и жиров, несбалансированность их оптимального соотношения – 1:1,05:5,31. Сохранялся дефицит микронутриентов: фактическое потребление кальция составляло 79,5 %, фосфора – 77,1 %, магния – 90,7 % от рекомендованной нормы. Выявлено недостаточное потребление витамина D (83 % от суточной нормы).

Для младших школьников установлено, что частота приема пищи ребенком 2–3 раза в день соблюдалась в 40,8 %, 4 раза в день – в 58,5 % и 5 и более раз в день – в 0,7 % случаев. По сравнению с рекомендованной нормой выявлено уменьшение фактического потребления рыбы и морепродуктов в 1,4 раза, молока и молокопродуктов – в 1,4 раза, творога – в 2,1 раза, сметаны – в 1,5 раза, сыра – в 1,3 раза, фруктов и ягод – в 1,8 раза.

Обсуждение полученных данных

Проведенный анализ питания детей показал неполноценность и несбалансированность нутриентного состава их рационов, что способствует формированию дефицита в организме основных питательных веществ. Выявлены прямые очень слабые, слабые, умеренные, средние зависимости между сбалансированностью состава рационов питания детей и количеством постоянных зубов ($r=0,27-0,49$, $p<0,05$). Прямые высокодоверные корреляции ($r=0,26-0,74$, $p<0,01$) обнаружены с содержанием в фактических рационах дошкольников и младших школьников белков, полиненасыщенных жирных кислот ($r=0,28-0,69$, $p<0,01$), витамина D ($r=0,17-0,59$, $p<0,01$), витамина С ($r=0,21-0,70$, $p<0,01$), кальция ($r=0,21-0,69$, $p<0,01$), фосфора ($r=0,26-0,69$, $p<0,01$) и магния ($r=0,24-0,72$, $p<0,01$). Доля воздействия фактора питания на прорезывание постоянных зубов девочек дошкольного возраста составила $36,0\pm 3,2\%$, мальчиков дошкольного возраста – $38,4\pm 3,7\%$, девочек младшего школьного возраста – $36,0\pm 4,4\%$, мальчиков младшего школьного возраста – $36,0\pm 0,2\%$.

Заключение

Таким образом, нутриентный дефицит и несбалансированность питания ребенка служат факторами риска нарушений процесса прорезывания постоянных зубов.

При составлении пищевых рационов детей важно учитывать их физиологические потребности в каждом возрасте с обязательным включением в фактические рационы продуктов, содержащих достаточное количество макро- и микроэлементов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Akinbami BO, Didia BC. Analysis of body mass index, the mandible, and dental alveolar arch factors in prediction of mandibular third molar impaction: A pilot study. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2010;11:41–8.
2. Alvarez JO. Nutrition, tooth development, and dental caries. *Am J Clin Nutr*. 2009;61:410–6.
3. Старовойтова Е.Л., Антонова А.А. Современные тенденции прорезывания временных зубов у детей в г. Хабаровске. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015;2:52–5. [Starovoytova EL, Antonova AA. Current trends of prorezyvaniya of temporary teeth at children in Khabarovsk. *Far Eastern Medical Journal*. 2015;2:52–5 (In Russ.).]
4. Feraru IV, Răducanu AM, Feraru SE, et al. Sequence and chronology of the eruption of the permanent canines and premolars in Romanian children. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2011;3:37–44.
5. Крукович Е.В., Подкаура О.В., Ковальчук В.К. Характер питания и состояние здоровья подростков в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010;1:46–9. [Krukovich EV, Podkaura OV, Kovalchuk VK. Nutrition and health status of adolescents in Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2010;1:46–9 (In Russ.).]
6. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А., Дедков В.Ю., Федотов Д.М. Гигиеническая оценка влияния средовых факторов на функциональные показатели школьников. *Гигиена и санитария*. 2013;5:91–4. [Kuchma VR, Milushkina OYu, Bokareva NA, Dedkov VYu, Fedotov DM. Hygienic assessment of the influence of environmental factors on the functional performance of schoolchildren. *Hygiene and Sanitation*. 2013;5:91–4 (In Russ.).]
7. Бимбас Е.С., Сайпеева М.М., Шишмарева А.С. Сроки прорезывания постоянных зубов у детей младшего школьного возраста. *Проблемы стоматологии*. 2016;12(2):111–5. [Bimbass ES, Saypееva MM, Shishmareva AS. The time of eruption of permanent teeth in children between the ages of 7 and 8. *Actual problems in dentistry*. 2016;12(2):111–5 (In Russ.).]
8. Must A, Phillips SM, Tybor DJ, Lividini K, Hayes C. The association between childhood obesity and tooth eruption. *Obesity*. 2012;20(10):2070–4.
9. Тутельян В.А. *Химический состав и калорийность российских продуктов питания: справочник*. М.: ДеЛи плюс, 2012. 284 с. [Tutelyan V.A. *Chemical composition and caloric content of Russian food. A guide*. Moscow: DeLi Plus; 2012. 284 p. (In Russ.).]
10. Галонский В.Г., Радкевич А.А., Тарасова Н.В., Волынкина А.И., Шушакова А.А., Тумшевиц В.О., Теппер Е.А. Региональные особенности сроков прорезывания постоянных зубов у детей на территории Красноярска в современных условиях (Часть II). *Сибирский медицинский журнал*. 2012;2:162–6. [Galonsky VG, Radkevich AA, Tarasova NV, Volynkina AI, Shushakova AA, Tumshevits VO, Tepper EA. Regional features of terms for the eruption of permanent teeth in children on the territory of Krasnoyarsk in modern conditions (Part II). *Siberian Medical Journal*. 2012;2:162–6 (In Russ.).]

УДК 616.6-022: 579.842-053.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-60-65

Дифференцированные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей с учетом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*

Е.А. Мельникова^{1,2}, Е.А. Зайцева², В.Н. Лучанинова³, Е.В. Крукович², Т.С. Коменкова², Ю.В. Феоктистова^{1,2}

¹ Краевая детская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия; ² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: разработка алгоритма стартовой антибактериальной терапии инфекции мочевой системы (ИМС) с учетом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*, имеющего природную резистентность к цефалоспорином. **Материал и методы.** Проведен анализ 6438 результатов бактериологического исследования мочи детей с ИМС, получавших лечение в многопрофильной детской больнице за 9 лет, и клинических симптомов ИМС, ассоциированной с *E. faecalis* у 181 пациента. Дополнительно у 60 культур *E. faecalis* определена чувствительность к широкому спектру антибактериальных препаратов. **Результаты.** *E. faecalis* оказался вторым по значимости этиологическим фактором ИМС у детей и имел первостепенное значение в ее развитии у новорожденных. Выявленные диагностические маркеры ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*, и его антибиотикочувствительность представлены в разработанном авторами алгоритме стартовой антибактериальной терапии. **Заключение.** Алгоритм стартовой антибактериальной терапии ИМС, вызванной *E. faecalis*, поможет назначению рационального, своевременного антибактериального лечения на этапе идентификации микроорганизма.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, фекальный энтерококк, антибиотикорезистентность, антибактериальные препараты

Поступила в редакцию 18.07.2019 г. Принята к печати 14.10.2019 г.

Для цитирования: Мельникова Е.А., Зайцева Е.А., Лучанинова В.Н., Крукович Е.В., Коменкова Т.С., Феоктистова Ю.В. Дифференцированные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей с учетом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019;4:60–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-60-65

Для корреспонденции: Мельникова Елена Александровна – заведующая краевым детским уронефрологическим центром КДКБ № 1 (690078, Владивосток, пр-т Острякова, 27), ассистент Института педиатрии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-4253-2182; e-mail: melnikova.uro@yandex.ru

Differentiated approaches to the treatment of urinary tract infection in children taking into account the etiological factor *Enterococcus faecalis*

Е.А. Melnikova^{1,2}, Е.А. Zaitseva², V.N. Luchaninova³, E.V. Krukovich², T.S. Komenkova², Yu.V. Feoktistova^{1,2}

¹ Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Objective: The objective is to develop an algorithm of initial antimicrobial treatment of urinary tract infection (UTI) considering the etiological factor *Enterococcus faecalis*, having spontaneous resistance to cephalosporins. **Methods:** The analysis of 6438 results of urine bacteriological examination of children with UTI, having received the treatment in multi-field children's hospital for 9 years, and clinical manifestations of UTI associated with *E. faecalis* in 181 patients was carried out. Additionally, antimicrobial susceptibility testing was carried out in 60 cultures of *E. faecalis*. **Results:** *E. faecalis* is occurred to be the second etiological factor of UTI in order of importance in children and had high priority in its development in newborns. The detected diagnostic markers of UTI associated with *E. faecalis*, and its antimicrobial susceptibility are represented in the author-developed algorithm of the initial antimicrobial treatment. **Conclusions:** The algorithm of the initial antimicrobial treatment of UTI caused by *E. faecalis* will help to prescribe a sustainable, early antimicrobial treatment at the stage of microbe identification.

Keywords: urinary tract infection, *Enterococcus faecalis*, antibiotic resistance, antimicrobial drugs

Received: 18 June 2019; Accepted: 14 October 2019

For citation: Melnikova EA, Zaitseva EA, Luchaninova VN, Krukovich EV, Komenkova TS, Feoktistova YuV. Differentiated approaches to the treatment of urinary tract infection in children taking into account the etiological factor *Enterococcus faecalis*. Pacific Medical Journal. 2019;4:60–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-60-65

Corresponding author: Elena A. Melnikova, MD, head of the Regional Children's Urology Center, Children's Clinical Hospital No. 1 (27 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690078, Russian Federation); assistant of Pediatrics Institute, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4253-2182; e-mail: melnikova.uro@yandex.ru

Успех стартовой антибактериальной терапии инфекции мочевой системы (ИМС) во многом зависит от мониторинга ее этиологической структуры, антибиотикочувствительности и резистентности преобладающих уропатогенов в конкретном лечебном учреждении и/или отделении, в определенной возрастной группе пациентов. Своевременная рациональная антибактериальная терапия ИМС снижает риск прогрессирования заболевания и развития нефросклероза [1, 2].

Наиболее частыми возбудителями ИМС у детей служат грамотрицательные бактерии, среди которых преобладающим уропатогеном по-прежнему остается *Escherichia coli* (ее удельный вес колеблется от 31,8 до 80–90 %) [3–5]. Этиологическое значение при данной патологии кроме кишечной палочки имеют *Proteus* spp. (3,6–17,7 %), *Klebsiella* spp. (8,4–15,6 %), *Enterococcus* spp. (3,6–14,2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (2,4–21,2 %) [4]. Встречаются и такие возбудители, как *Enterobacter* spp. (9,1 %), *Citrobacter* spp. (1,8 %), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, грибы и вирусы [5]. Отмечена различная этиология ИМС в зависимости от возраста пациентов: так, у новорожденных ведущим патогеном служит кишечная палочка, которая выделяется в 34,7 % случаев [6–8]. Кроме нее этиологическое значение имеют бактерии родов *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* и *Enterococcus*, стрептококки группы В. У детей первого года жизни чаще, чем в других возрастных группах, выявляются *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. и *Pseudomonas* spp. [5].

В последние годы при ИМС у детей увеличилось этиологическое значение *Enterococcus faecalis* [9–12]. Это обусловлено многими причинами, в том числе его множественной антибиотикорезистентностью, особенно к цефалоспорином, широко применяемым для лечения ИМС у детей. В связи с этим целью настоящего исследования стала разработка алгоритма стартовой антибактериальной терапии ИМС с учетом этиологического фактора *E. faecalis*.

Материал и методы

Проведен анализ 6438 результатов бактериологического исследования мочи детей с ИМС, получавших лечение в многопрофильной детской больнице за девять лет с более детальным изучением 1300 результатов за три года, где был выделен *E. faecalis*. Клинический этап включал обследование 181 пациента с ИМС в возрасте от 3 дней до 17 лет, из мочи которых был выделен *E. faecalis*, анализ их историй болезни (форма № 003/у) с изучением результатов клинического, бактериологического и инструментального обследования. На лабораторном этапе изучено 60 культур *E. faecalis*, изолированных из мочи пациентов. Антибиотикочувствительность исследовали диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтон согласно МУК 4.2.1890–04 и клиническим рекомендациям

«Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2015).

Полученные данные подвергались статистической обработке с применением метода параметрического анализа. Из показателей описательной статистики рассчитывались средние арифметические и относительные значения, а также их ошибки. При описании временных рядов использовали показатели динамики и их средние (абсолютный прирост, темп роста и темп среднегодового прироста). Для каждого этиологически значимого уропатогена построены линии трендов с прогнозом на три года и определением величины достоверности аппроксимации (R). Для оценки степени взаимосвязи признаков проводился корреляционный анализ по методу Пирсона с расчетом коэффициента корреляции (r) и его достоверности корреляции.

Результаты исследования

Наиболее частым уропатогеном у детей с ИМС, получавших лечение в многопрофильной краевой детской больнице, была кишечная палочка. Обычно она выделялась у амбулаторных пациентов (в $62,9 \pm 1,2$ % случаев), реже в отделениях новорожденных ($33,9 \pm 1,7$ % случаев). Во всех отделениях, где получали лечение дети с ИМС, линия тренда *E. coli* имела восходящую тенденцию и положительные среднегодовые темпы прироста (3,5–9,3 %). Вторым по значимости этиологическим фактором ИМС оказался *E. faecalis*, удельный вес которого составил 16,1–32,5 %. В то же время в отделениях новорожденных этот микроорганизм имел первостепенное значение в развитии ИМС, выделяясь более чем в половине случаев (рис. 1). Частота встречаемости *E. faecalis* у новорожденных с ИМС на протяжении 9 лет исследования варьировала от 30,8 до 74,5 %, однако, в 2015 г. была отмечена тенденция к ее росту. Средний темп прироста составил 3,2 % с прогнозом увеличения частоты встречаемости в последующие три года ($R^2=0,1974$).

Кроме этого, при ИМС у детей отмечено увеличение этиологической значимости *Proteus* spp. У амбулаторных пациентов данный патоген выделялся чаще (11,38 %), чем в других возрастных группах, при этом в отделениях новорожденных – намного реже (0,8 %). В нефрологическом отделении его удельный

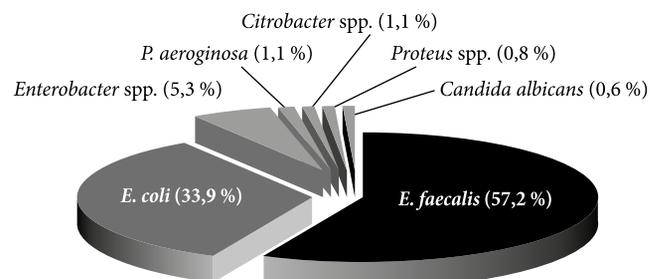


Рис. 1. Этиологическая структура ИМС у новорожденных.

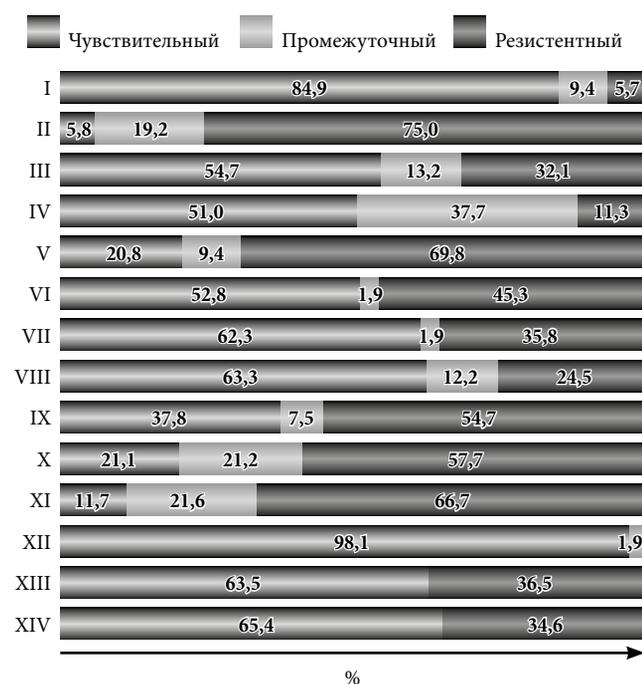


Рис. 2. Чувствительность *E. faecalis*, выделенных от детей с ИМС, к антимикробным препаратам:

I – фурадонин, II – эритромицин, III – хлорамфеникол, IV – доксициклин, V – тетрациклин, VI – гентамицин, VII – стрептомицин, VIII – линезолид, IX – левофлоксацин, X – норфлоксацин, XI – ципрофлоксацин, XII – ванкомицин, XIII – ампициллин, XIV – пенициллин.

вес при ИМС составил 4,7 % и здесь был отмечен самый высокий среднегодовой темп прироста – 15,4 %. Несмотря на меньшую этиологическую значимость *Enterobacter* spp. во всех группах (2,9–4,4 %), кроме новорожденных (5,3 %), выявлены его высокие темпы прироста – 12,8–22,3 %. Другие уропатогены встречались реже и не имели достоверных различий между группами по частоте регистрации. За 9-летний период *E. faecalis* чаще выделялся весной, особенно в апреле, и с большей частотой – у новорожденных и пациентов первого года жизни.

К диагностическим маркерам ИМС энтерококковой этиологии у детей можно отнести и такие анамнестические данные, как отягощенный перинатальный анамнез, связанный с антибактериальной терапией, стационарным лечением и ослаблением иммунологических барьеров, выявленный у 60 % новорожденных и детей первого года жизни. Так, внутриутробная инфекция, в том числе внутриутробная пневмония, были диагностированы у 33 детей (22 %), инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности отмечены у 31 матери (20,6 %), осложненные роды зарегистрированы в 14 случаях (9,3 %), урогенитальная инфекция была подтверждена у 16 (10,7 %), а воспалительные изменения отделяемого из влагалища – у 27 матерей (18 %). Среди всех обследованных ранее (в течение 3 месяцев до настоящей госпитализации) антибактериальную терапию получали 36 детей (19,9 %), у 2,8 % пациентов эта терапия сочеталась с иммуносупрессивным лечением. В анамнезе у 35

детей (19,3 %) имелось стационарное лечение в срок до 6 месяцев перед настоящей госпитализацией.

Снижение иммунобиологической реактивности, связанное с сопутствующей патологией, способствует и активизации условно-патогенной флоры. Чаще всего – у 35,9 % детей с ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*, – регистрировались сопутствующие острые респираторные вирусные инфекции. Пневмония (внутриутробная, поздняя неонатальная, внебольничная), по поводу которой проводилась длительная антибактериальная терапия, обычно цефалоспоридами, к которым с *E. faecalis* резистентен, диагностирована в 43 случаях (23,8 %). В целом коморбидная патология, требовавшая назначения антибактериальных препаратов, имелась у 49,2 % детей.

Доминирующими в клинической картине ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*, были интоксикационный синдром и лихорадка, которые выявлены у 83,4±2,8 и 55,2±3,7 % детей, соответственно. Интоксикационный синдром чаще встречался у новорожденных (96,9 %), но клинически был более выражен у детей первого года жизни. Фебрильная лихорадка отмечалась чаще, чем субфебрильная – в трети всех наблюдений (30,4 %). Другие клинические проявления встречались реже и соответствовали возрасту пациентов. Среди всех клинических симптомов можно выделить кислую реакцию инфицированной мочи, которую можно считать маркером ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*.

У штаммов энтерококков, выделенных из мочи детей с ИМС, наибольшая антибиотикорезистентность отмечена в отделениях новорожденных, наименьшая – среди амбулаторных пациентов (по данным мониторинга результатов бактериологического исследования мочи за 9 лет). Самая высокая и стабильная антибиотикочувствительность у штаммов фекального энтерококка выявлена к ванкомицину со стабильным устойчивым трендом – $R^2=0,1022$. Высокая чувствительность отмечена к фурадонину и доксициклину, меньшая – к пенициллину и ампициллину. Высокая резистентность регистрировалась к эритромицину, тетрациклину, а также к фторхинолонам II и III поколений (ципрофлоксацину, левофлоксацину, норфлоксацину), неиспользуемым в педиатрической практике (рис. 2). Хотя по анализу линий тренда по годам в нефрологическом отделении выявлена тенденция к снижению чувствительности энтерококка к нитрофурантоину, в урологическом отделении клиники, а также в отделениях новорожденных и у амбулаторных пациентов она повышалась. В динамике за 9 лет отмечался рост чувствительности ($R^2=0,6497$) к пенициллину и ампициллину у *E. faecalis*, выделенных от амбулаторных пациентов, и тенденция к ее увеличению в отделении новорожденных ($R^2=0,0035$) и нефрологическом отделении ($R^2=0,06$). В урологическом же отделении регистрировалась тенденция к снижению чувствительности ($R^2=0,0112$). По средним показателям антибиотикочувствительности по годам с учетом трендов



Рис. 3. Алгоритм стартовой антибактериальной терапии ИМС у детей с учетом этиологического фактора *E. faecalis*.

* Антибактериальные препараты, соответствующие клиническим рекомендациям Союза педиатров России (2017).

отмечено снижение чувствительности энтерококка к гентамицину в урологическом отделении ($R^2=0,9805$) и в отделениях новорожденных ($R^2=0,4284$).

Чувствительность *E. faecalis* к имипенему колебалась от 21 до 87% у новорожденных и от 50 до 100% у амбулаторных пациентов. По линиям тренда отмечалась тенденция к ее снижению в урологическом отделении и у амбулаторных пациентов ($R^2 - 0,0466$ и $0,0137$, соответственно) и к повышению – в нефрологическом отделении и отделениях новорожденных ($R^2 - 0,2203$ и $0,4874$, соответственно). Выявлены 24,5% культур, резистентных к препарату резерва – линезолиду, и 12,2% культур с промежуточной чувствительностью к этому лекарственному средству.

На основании анализа антибиотикочувствительности *E. faecalis*, с учетом литературных данных и обнаруженных маркеров ИМС, вызванной данным патогеном, включающих факторы риска заболевания, возраст пациентов и ряд других параметров, разработан алгоритм стартовой антибактериальной терапии ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*, у детей (рис. 3).

Обсуждение полученных данных

Одним из важных для клинической практики свойств уропатогенов считается антибиотикорезистентность, знание которой позволяет выработать тактику рациональной стартовой антибактериальной терапии. В результате настоящего исследования определено, что микробный спектр мочи у детей с ИМС, антибиотикочувствительность и резистентность уропатогенов зависят от профиля лечебного отделения и возраста пациентов. В профильных отделениях (урологическом и нефрологическом) получают лечение и проходят обследование дети с хроническими воспалительными заболеваниями почек на фоне функциональных нарушений уродинамики, дисметаболической нефропатии и пороков развития органов мочевыделительной системы. Таким пациентам часто проводится инвазивное обследование, и поэтому в данных клинических подразделениях регистрируется схожая этиологическая структура ИМС. Однако пациенты урологического отделения часто нуждаются в оперативной коррекции

порока развития и длительном дренировании мочевых путей и как следствие – в частых и длительных госпитализациях, что предполагает обсемененность мочевого тракта госпитальной флорой. Особенностью нефрологического отделения можно назвать то, что у части пациентов с нефротическим синдромом вторичная ИМС, связанная с условно-патогенной флорой, может возникать на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Поэтому удельный вес этиологического фактора *E. faecalis* в этом отделении был выше, чем урологическом: $32,5 \pm 1$ и $29,4 \pm 1$ %, соответственно.

Такие анамнестические факторы как ослабление иммунологических барьеров, предшествующая антибактериальная терапия и стационарное лечение способствуют развитию инфекции энтерококковой этиологии. Вследствие этого у новорожденных *E. faecalis* играет первостепенную роль в этиологии ИМС ($57,2 \pm 1,8$ %). Амбулаторные пациенты в отличие от стационарных не имеют длительного инфекционного анамнеза и эпизодов госпитализации, и этиологическая роль энтерококка в развитии ИМС у них менее выражена ($16,1 \pm 0,9$ %).

Полученные в ходе исследования данные по антибиотикочувствительности и резистентности *E. faecalis* в основном согласуются с литературными. Бензилпенициллин и ампициллин – наиболее активные β -лактамы против энтерококков – служат препаратами выбора для лечения вызванных ими инфекций. Из карбапенемов, относящихся также к β -лактамам, у *E. faecalis* отмечается чувствительность к имипенему и дорипенему, а к меропенему и эртапенему – резистентность. Аминогликозиды, в частности гентамицин, применяются в комбинированной терапии генерализованных энтерококковых инфекций, несмотря на природную устойчивость этих возбудителей к низким дозам аминогликозидов. Целесообразность таких схем лечения объясняется выраженным синергизмом между аминогликозидами и ампициллином или ванкомицином – препаратами, подавляющими синтез элементов клеточной стенки бактерий [13].

Резистентность энтерококков к тетрациклинам – природная, она связана с эффлюксом антибиотика и рибосомальной защитой [14]. Однако в нашем исследовании *E. faecalis* продемонстрировал высокую чувствительность к доксициклину (88,7 % культур).

Ванкомицин относится к группе гликопептидов, проявляет антибактериальную активность на начальных этапах синтеза пептидогликана и рекомендуется для лечения инфекций, вызванных штаммами, резистентными к β -лактамам и аминогликозидам. За девять лет было выделено два ванкомицин-резистентных штамма *E. faecalis* (в отделении новорожденных и урологическом).

Линезолид – препарат выбора для лечения инфекций, вызванных штаммами, устойчивыми к ванкомицину, также рассматривается в качестве альтернативы

этому антибиотику при выделении штаммов, устойчивых к β -лактамам и аминогликозидам [8, 13–15]. Но в отличие от литературных данных, чувствительными к линезолиду в нашем исследовании оказались только 75,5 % культур.

К фторхинолонам II поколения *E. faecalis* резистентен, за исключением офлоксацина и цiproфлоксацина, к которым штаммы могут иметь промежуточную чувствительность. Фекальные энтерококки также чувствительны к фторхинолонам III и IV поколений. Из антибактериальных препаратов других групп *E. faecalis* чувствителен к тигециклину, фосфомицину, нитрофуранам, триметроприму, фузидиевой кислоте. Имеются данные о его резистентности к триметроприму–сульфаметоксазолу за счет использования уже синтезированной фолиевой кислоты, что позволяет обойти нарушение синтеза фолатов [8, 12, 13, 15].

В проведенном исследовании отмечена высокая резистентность энтерококков к эритромицину, тетрациклину и фторхинолонам II и III поколений (рис. 2). Установлена связь между резистентностью *E. faecalis* к пенициллинам и фторхинолонам и данными перинатального анамнеза новорожденных и детей первого года жизни (перенесенная внутриутробная пневмония: $r=0,35-0,41$ при $p=0,02-0,04$; инфекционно-воспалительные заболевания матери во время беременности: $r=0,34-0,43$ при $p=0,01-0,04$), устойчивостью к ампициллину и стационарным лечением в анамнезе ($r=0,43$ при $p=0,01$). Предполагается возможность приобретения *E. faecalis* детерминант резистентности к антимикробным препаратам от микрофлоры матери и/или в результате стационарного лечения, что подтверждает важность антибактериального анамнеза на этапе стартовой противомикробной терапии.

Выявлена корреляция между резистентностью клинически значимых *E. faecalis* ко многим антибактериальным препаратам из групп пенициллинов (пенициллин, ампициллин), фторхинолонов (норфлоксацин, левофлоксацин), аминогликозидов (гентамицин) и линезолиду и интоксикационным синдромом ($r=0,34-0,41$ при $p=0,02-0,05$). Полученные результаты свидетельствуют и о том, что интоксикационный синдром отчасти может быть маркером антибиотикорезистентности энтерококков.

Заключение

Важную роль в этиологии ИМС наряду с грамотрицательными бактериями семейства Enterobacterales играют грамположительные *E. faecalis*, имеющие первостепенное значение у новорожденных. Особенность данного уропатогена – природная резистентность к цефалоспорином, широко используемым для лечения ИМС у детей. Разработанный алгоритм стартовой антибактериальной терапии ИМС энтерококковой этиологии поможет назначению рационального, своевременного антибактериального лечения на этапе идентификации микроорганизма.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Вялкова А.А., Грищенко В.А., Зыкова Л.С., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей в XXI веке. *Оренбургский медицинский вестник*. 2016;4(2):49–56. [Vyalkova AA, Gritsenko VA, Zyukova LS, Gordienko LM. Infection of the urinary system in children in XXI century. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2016;4(2):49–56 (In Russ.).]
2. Захарова И.Н., Горяйнова А.Н., Мумладзе Э.Б., Кучерова В.В., Дмитриева Ю.А. Новые подходы к диагностике и лечению инфекции мочевой системы у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;1:59–62. [Zakharova IN, Goryainova AN, Mumladze EB, Kucherova VV, Dmitrieva YuA. Novye podkhody k diagnostike i lecheniyu infektsii mochevoy sistemy u detey. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2012;1:59–62 (In Russ.).]
3. Безрук В.В. Инфекция мочевой системы у детей: этиологическая структура, возрастные и гендерные особенности. *Здоровье ребенка*. 2015;7:113–117. [Bezruk VV. Urinary tract infection in children: Etiological structure, age and gender characteristics. *Zdorovye Rebenka*. 2015;7:113–7 (In Russ.).]
4. Чугунова О.Л., Шумихина М.В., Думова С.В. Современные представления об инфекции мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;42:38–47. [Chugunova OL, Shumikhina MV, Dumova SV. Current overview of the urinary system infection in newborns and infants. *Effectivnaya Farmakoterapiya*. 2013; 42:38–47 (In Russ.).]
5. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365(3):239–50.
6. Эрман М.В. *Нефрология детского возраста*. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпецЛит, 2010. 683 с. [Erman MV. *Nefrologiya detskogo vozrasta*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2010. 683 p. (In Russ.).]
7. Cosentino S, Podda GS, Corda A, Fadda ME, Deplano M, Pisanò MB. Molecular detection of virulence factors and antibiotic resistance pattern in clinical *Enterococcus faecalis* strains in Sardinia. *J Prev Med Hyg*. 2010;51(1):31–6.
8. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev AntiInfect Ther*. 2014;12(10):1221–36.
9. Загрубина А.Н., Калмыкова А.С., Муравьева В.Н. Мониторинг чувствительности возбудителей инфекции мочевой системы у детей первых пяти лет жизни г. Ставрополя. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012;25(1):29–32. [Zagrubina AN, Kalmykova AS, Muravyova VN. Monitoring of antibiotic susceptibility of urinary system infective agents in younger children. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2012;25(1):29–32 (In Russ.).]
10. Леженко Г.А., Пашкова Е.Е., Петрашина Е.Н., Рудова Е.И. Исследование бактериального спектра возбудителей инфекции мочевыделительной системы как залог рациональной антибактериальной терапии у детей. *Здоровье ребенка*. 2016;7:35–40. [Lezhenko GA, Pashkova EE, Petrashina EN, Rudova EI. Investigation of bacterial spectrum of the agents of urinary tract infections in children as a key to rational antibacterial therapy. *Child's health*. 2016;7:35–40 (In Russ.).]
11. Мельникова Е.А., Зайцева Е.А., Лучанинова В.Н. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecalis*, выделенных из мочи новорожденных детей с инфекцией мочевыводящих путей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;3(прил.):44–5. [Melnikova EA, Zaitseva EA, Luchaninova VN. Antibiotikorezistentnost *Enterococcus faecalis*, vydelennykh iz mochi novorozhdennykh detey s infektsiyey mochevovodyashikh putey. *Pacific Medical Journal*. 2014;3(Suppl):44–5 (In Russ.).]
12. Скепьян Е.Н., Василевский И.В., Топтун П.Д. Анализ спектра возбудителей инфекции мочевыводящих путей и характеристика их чувствительности к противомикробным лекарственным средствам у детей на амбулаторном этапе. *Медицинская панорама*. 2013;8:35–8. [Skepyan EN, Vasilevsky IV, Toptun PD. Analiz spektra vzbuditeley infektsii mochevovodyashikh putey i kharakteristika ikh chuvstvitel'nosti k protivomikrobnym lekarstvennym sredstvam u detey na ambulatornom yetape. *Meditsinskaya panorama*. 2013;8:35–8 (In Russ.).]
13. *Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду*. Под ред. Д.Н. Гилберга, Г.Ф. Чемберса, Дж.М. Элиопулуса и др. М.: Гранат, 2016. 784 с. [Gilbert DN, Chambers GF, Eliopoulos JM, et al. eds. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Moscow: Granat; 2016. 784 p. (In Russ.).]
14. Padilla C, Lobos O. Virulence, bacteriocin genes and antibacterial susceptibility in *Enterococcus faecalis* strains isolated from water wells for human consumption. *Springerplus*. 2013;2(1):43–8.
15. Banerjee T, Anupurba Sh. Prevalence of virulence factors and drug resistance in clinical isolates of *Enterococci*: A study from North India. *J Pathogenes*. 2015; 2015. Article ID: 692612. doi: 10.1155/2015/692612

УДК 616-053.3:612.015.6/.017.1-02:618.3:616.4

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-66-69

Витамин D и провоспалительные цитокины у новорожденных от матерей с эндокринной патологией

И.Н. Захарова¹, В.А. Курьянинова², Н.Е. Верисокина^{2,3}, Р.А. Атанесян², Л.Я. Климов², Д.В. Бобрышев², Т.В. Железнякова³, Е.М. Кузьмина², А.В. Симонян², М.А. Петросян^{2,3}¹ Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Россия;² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия;³ Ставропольский краевой клинический перинатальный центр, Ставрополь, Россия

Цель: сравнительный анализ обеспеченности витамином D и уровня провоспалительных цитокинов у младенцев, рожденных от матерей с эндокринной патологией, и у детей от женщин с нормальной массой тела. **Материал и методы.** Проведено клинико-антропометрическое и лабораторное обследование 78 детей, рожденных в Ставропольском краевом клиническом перинатальном центре: 36 младенцев были рождены женщинами с ожирением и 18 – женщинами с гестационным сахарным диабетом на фоне ожирения, 24 – женщинами, не имевшими ожирения и признаков нарушения толерантности к глюкозе (контроль). В сыворотке крови определяли уровень кальцидиола и интерлейкинов 1β и 6. **Результаты.** Обеспеченность витамином D детей, родившихся от здоровых женщин, была выше, чем детей от матерей с эндокринной патологией. Младенцы, появившиеся на свет от матерей с ожирением, имели более высокий уровень провоспалительных цитокинов, чем в контроле. **Заключение.** Дети, рожденные от матерей с эндокринной патологией, имеют более низкий уровень кальцидиола и нуждаются в постнатальной профилактике гиповитаминоза D. Также с целью профилактики осложнений беременности, послеродового периода и патологии новорожденных необходим ежедневный прием витамина D женщинами во время беременности.

Ключевые слова: ожирение, гестационный сахарный диабет, кальцидиол, интерлейкин-1β, интерлейкин-6

Поступила в редакцию 05.06.2019 г. Принята к печати 04.09.2019 г.

Для цитирования: Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Верисокина Н.Е., Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Бобрышев Д.В., Железнякова Т.В., Кузьмина Е.М., Симонян А.В., Петросян М.А. Витамин D и провоспалительные цитокины у новорожденных от матерей с эндокринной патологией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:66–9. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-66-69

Для корреспонденции: Климов Леонид Яковлевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии СтГМУ (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310), ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Vitamin D and proinflammatory cytokines in newborns from mothers with endocrine disorders

I.N. Zakharova¹, V.A. Kuryaninova², N.E. Verisokina^{2,3}, R.A. Atanesyan², L.Ya. Klimov², D.V. Bobryshev², T.V. Zheleznyakova³, E.M. Kuzmina², A.V. Simonyan², M.A. Petrosyan^{2,3}¹ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia; ² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Centre, Stavropol, Russia

Objective: The objective is a comparative analysis of vitamin D content and level of proinflammatory cytokines in infants born by mothers with endocrine disorders, and in infants of women with normal body weight. **Methods:** The clinic-anthropometrical and laboratory observation of 78 children born in Stavropol Regional Clinical Perinatal Centre: 36 infants were born by women with obesity and 18 – by women with gestational diabetes mellitus associated with obesity, 24 – by women who did not have obesity and clinical and laboratory signs of intolerance to glucose (control group). The level of calcidiol and interleukin 1β and 6 were determined in blood serum. **Results:** The content of vitamin D in infants born by healthy women was higher than in infants born by mothers with gestational diabetes mellitus associated with obesity and by mothers with obesity. Infants born by mothers with obesity had higher level of proinflammatory cytokines than those of control group. **Conclusions:** Children, born by mothers with endocrine disorders, have lower level of calcidiol and require postnatal prevention of vitamin D deficiency. Also it is necessary to take vitamin D during the pregnancy to prevent complications in pregnancy and neonatal pathology.

Keywords: obesity, gestational diabetes mellitus, calcidiol, interleukin-1β, interleukin-6

Received: 5 June 2019; Accepted: 4 September 2019

For citation: Zakharova IN, Kuryaninova VA, Verisokina NE, Atanesyan RA, Klimov LYa, Bobryshev DV, Zheleznyakova TV, Kuzmina EM, Simonyan AV, Petrosyan MA. Vitamin D and proinflammatory cytokines in newborns from mothers with endocrine disorders. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:66–9. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-66-69

Corresponding author: Leonid Ya. Klimov, MD, PhD, associate professor, head of the Faculty Pediatrics Department, StSMU (310 Mira St., Stavropol, 355017, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Среди беременных женщин ожирение встречается с частотой от 15,5 до 26,9% [1]. Неуклонный рост рас- пространенности данной патологии в популяции приводит к закономерному увеличению числа женщин,

© Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Верисокина Н.Е., Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Бобрышев Д.В., Железнякова Т.В., Кузьмина Е.М., Симонян А.В., Петросян М.А., 2019

вступающих в детородный период с избыточной массой тела, что считается фактором риска бесплодия, а при наступлении беременности может сопровождаться рядом серьезных осложнений: привычным невынашиванием, гестационным сахарным диабетом (ГСД), преэклампсией [2]. Помимо повышенного риска осложнений беременности и родов материнское ожирение ассоциировано с увеличением частоты отклонений адаптации новорожденных в постнатальном периоде, в частности – с затяжным течением конъюгационной желтухи, появлением отеков и транзиторных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы [3]. Показано, что у женщин с ожирением по сравнению с женщинами, имеющими нормальный индекс массы тела (ИМТ), после родов чаще возникают проблемы с лактацией [4].

Наличие в адипоцитах рецепторов к витамину D и специфических ферментов, участвующих в его метаболизме, определяет взаимосвязь между уровнем кальцидиола и количеством жира в организме [5]. Холекальциферол (витамин D₃) – жирорастворимый витамин, он распределяется в жировой ткани, и при избыточной массе тела поглощается ею в больших объемах, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови [6]. Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D очевидна, однако причинно-следственные отношения между ними остаются не до конца изученными. В связи с этим дефицит витамина D может рассматриваться, с одной стороны, как следствие избыточной массы тела, а с другой – как фактор риска развития ожирения [7].

Одним из наиболее часто встречающихся нарушений обмена веществ во время беременности считается ГСД. Его распространенность в разных странах варьирует от 1 до 14% [8]. Увеличение ИМТ женщин репродуктивного возраста служит одним из существенных факторов риска ГСД наряду с наследственностью по сахарному диабету 2-го типа, возрастом, национальностью, многоплодием, мертворождением в анамнезе и др. [2]. В настоящее время частота этой эндокринной патологии растет параллельно с увеличением частоты ожирения. На каждую единицу повышения ИМТ заболеваемость ГСД увеличивается на 0,92% [9].

Плацента действует как естественный избирательный барьер между материнской кровью и кровью плода, поэтому высокий уровень глюкозы приводит к соответствующим адаптационным изменениям структуры и функции этого органа [8]. Патология плаценты при хронической гипергликемии характеризуется утолщением стенок сосудов, атеросклеротическим поражением спиральных артерий, фокальными некрозами, что ведет к хронической гипоксии плода [1]. Избыточное поступление глюкозы к плоду со II триместра беременности обуславливает гиперплазию β-клеток его поджелудочной железы и, соответственно, – фетальную гиперинсулинемию, чем в основном и объясняются дальнейшие патологические изменения. Фетальная гиперинсулинемия – основная причина макросомии, связанной со стимулированной активацией липогенеза [10].

Прием витамина D оказывает положительное влияние на секрецию инсулина, липидный профиль, уровни

глюкозы и С-пептида [11]. В исследовании С. Zhang et al. [12] у беременных с дефицитом витамина D на ранних сроках гестации установлено повышение риска развития ГСД в 2,66 раза по сравнению с беременными, имеющими оптимальный уровень этого витамина.

Жировая ткань – эндокринный орган, вырабатывающий целый ряд биологически активных веществ и адипоцитокинов, влияющих на иммунную, репродуктивную и другие системы организма [13]. Известно, что ожирение индуцирует хроническую воспалительную реакцию, которая считается одним из механизмов инсулинорезистентности [14]. Ожирение матерей через индуцируемое им воспаление и адипокины способно изменять эндокринный профиль жировой ткани у потомства. В частности, в экспериментах на овцах было установлено, что материнское ожирение индуцирует воспаление и инсулинорезистентность в мышцах плода в поздние сроки гестации [4]. Кроме того, в фетальной мышечной ткани наблюдается усиление адипогенеза. Показано, что при ожирении у матери в фетальных мышцах в два раза выше экспрессия Toll-подобного рецептора 4, увеличено содержание фактора некроза опухоли-α, активирован путь, связанный с ядерным фактором κВ, что подтверждает активацию провоспалительных процессов [15]. У детей от матерей с ожирением отмечается более высокая масса тела и плаценты при рождении, повышение уровня инсулина, глюкозы, лептина, интерлейкина-(ИЛ)-6 и С-реактивного белка в пуповинной крови [14]. Продукция ИЛ-6 стимулируется другими цитокинами: ИЛ-1, ИЛ-2, фактором некроза опухоли-α, а также интерфероном-α [14, 15].

Целью настоящего исследования послужил сравнительный анализ обеспеченности витамином D и уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-6) у младенцев, рожденных от матерей с эндокринной патологией (ожирением и ГСД на фоне ожирения), и у детей женщин с нормальной массой тела.

Материал и методы

Проведено клинко-антропометрическое и лабораторное обследование 78 детей, рожденных с января 2015 г. по июль 2017 г. в Ставропольском ККПЦ: 36 младенцев были рождены женщинами с ожирением и 18 – женщинами с ГСД на фоне ожирения, 24 – женщинами, не имевшими ожирения и клинко-лабораторных признаков нарушения толерантности к глюкозе (контроль). Забор крови у всех новорожденных осуществлялся из центральной вены на третьи сутки жизни. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и DIASource (Бельгия) определяли содержание ИЛ-1β, ИЛ-6 и кальцидиола (25-гидрокси-холекальциферол – 25(OH)D₃). Ожирение у матерей диагностировали до наступления беременности по ИМТ более 30 кг/м². Критериями ГСД считались уровни глюкозы во время беременности в плазме венозной крови натощак от 5,1 до 7 ммоль/л, через час в ходе перорального глюкозотолерантного

теста – 10 ммоль/л и более, а через два часа – 8,5 ммоль/л и более [8].

Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием пакета программ AtteStat. Для выяснения типа распределения данных применяли тест Шапиро–Уилка. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднее арифметическое, медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (Q_{25} – Q_{75}). Межгрупповые различия выявляли по U-критерию Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст матерей с ожирением равнялся 30,7 года, с ГСД на фоне ожирения – 34,2 года, в группе сравнения – 28 лет. Среди пациенток с ожирением 11 были первородящими, 25 – повторнородящими; более половины женщин из группы «ожирение + ГСД» – 15 человек – составили повторнородящие. В контроле первые роды зарегистрированы в 8, повторные – в 16 случаях. Медиана ИМТ до беременности у женщин с ожирением равнялась 32,7 кг/м² (Q_{25} – Q_{75} – 29,3–37,1 кг/м²), у женщин с ожирением и ГСД – 34,1 кг/м² (Q_{25} – Q_{75} – 32,0–37,8 кг/м²), достоверно превышая данный показатель в группе контроля: 22,7 кг/м² (Q_{25} – Q_{75} – 20,6–23,7 кг/м²). Также при ожирении регистрировалась высокая частота экстрагенитальной патологии (табл. 1).

У подавляющего большинства женщин с ожирением отмечено осложненное течение беременности (табл. 2).

В группе детей от женщин с ожирением медиана гестационного возраста была достоверно меньше, чем в контроле. Доношенными родились 27, недоношенными – 8 детей, 1 младенец появился на свет переношенным. Массу тела более 4000 г имели 7 новорожденных. У матерей с ожирением и ГСД 17 детей родились доношенными, 1 ребенок – недоношенным, 6 младенцев имели массу тела более 4000 г. Наиболее низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни отмечались в группе детей, рожденных от матерей с ожирением. Младенцы, появившиеся на свет от матерей с ГСД на фоне ожирения, имели более высокие массу, длину тела и окружность головы при рождении (табл. 3).

Таблица 1

Структура экстрагенитальной патологии среди женщин с эндокринной патологией

Экстрагенитальные заболевания	Количество наблюдений					
	Контроль (n=24)		Ожирение (n=36)		Ожирение + ГСД (n=18)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистой системы <i>в т.ч. артериальная гипертензия</i>	5	20,8	19	52,8	15	83,3
Мочевыделительной системы ^a	1	4,2	11	30,6	1	5,6
Щитовидной железы ^b	2	8,3	4	11,1	4	22,0

^a Хронические пиелонефриты и гломерулонефриты, нефропатия.

^b Диффузный или узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит.

Таблица 2

Патология беременности у женщин с эндокринной патологией

Патология беременности	Количество наблюдений					
	Контроль (n=24)		Ожирение (n=36)		Ожирение + ГСД (n=18)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфекции	4	16,7	3	8,3	1	5,6
Преэклампсия	–	–	11	30,6	1	5,6
Анемия	12	50,0	13	36,1	7	38,9
Угроза прерывания и преждевременных родов	11	45,8	16	44,4	6	33,3
Плацентарная недостаточность	9	37,5	19	52,8	10	55,6
Многоводие	4	16,7	7	19,4	4	22,2
Токсикоз	2	8,3	3	8,3	6	33,3

Таблица 3

Клинико-антропометрическая характеристика новорожденных от матерей с эндокринной патологией

Показатель при рождении	Количество наблюдений					
	Контроль (n=24)		Ожирение (n=36)		Ожирение+ГСД (n=18)	
	Me	Q_{25} – Q_{75}	Me	Q_{25} – Q_{75}	Me	Q_{25} – Q_{75}
Масса тела, г	3350	3060–3785	3045	2340–3860	3800	3180–4150
Длина тела, см	52,0	50,5–53,0	50,0	45,5–54,0	53,5	50,0–55,0
Окружность головы, см	35,0	35,0–36,0	35,0	32,0–36,0	37,0	35,0–38,0
ОША 1 ^a	8,0	7,0–8,0	7,0	7,0–7,0	7,0	7,0–8,0
ОША 5 ^b	9,0	8,0–9,0	8,0	8,0–8,0	8,0	8,0–9,0
Срок гестации, недели	39,5	38,5–40,0	38,0	37,0–39,0	38,0	37,0–39,0

^a Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни.

^b Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни.

Примечание: серым выделены ячейки со значениями, отличными от контрольных ($p < 0,01$)

Обеспеченность витамином D детей, рожденных здоровыми женщинами (Me – 10,1 нг/мл, Q_{25} – Q_{75} – 7,1–16,6 нг/мл) в среднем была выше, чем у детей от матерей с ожирением и ГСД (Me – 9,3 нг/мл, Q_{25} – Q_{75} – 4–20 нг/мл) и достоверно выше, чем в целом у детей, рожденных матерями с ожирением (Me – 6,1 нг/мл, Q_{25} – Q_{75} – 4–12 нг/мл). Дети, рожденные от матерей без эндокринной патологии, в половине случаев имели тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл), у детей от матерей с ожирением такой дефицит регистрировался в трех случаях из четырех. Дефицит кальцидиола (10–20 мг/мл) определен у 7 младенцев в контроле и у 4 и 3 новорожденных из групп «ожирение» и «ожирение + ГСД», соответственно (рис.).

Дети, рожденные от матерей с ожирением, имели уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови в 2,8 раза больший,

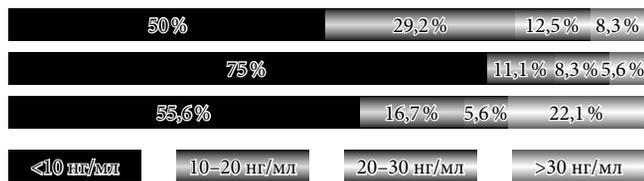


Рис. Уровень кальцидиола у детей, рожденных от женщин с эндокринной патологией:

I – контроль (n=24), II – женщины с ожирением (n=36), III – женщины с ГСД на фоне ожирения (n=18).

чем дети из группы контроля: Me – 23,7 (Q₂₅–Q₇₅ – 10,2–39,2) пг/мл и Me – 8,5 (Q₂₅–Q₇₅ – 3,3–46) пг/мл, соответственно. У младенцев от матерей с ГСД на фоне ожирения этот показатель был выше в 3,8 раза, чем в контрольной группе: Me – 32,1 (Q₂₅–Q₇₅ – 14,6–49,6) пг/мл. Медиана концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови детей, рожденных от здоровых матерей, равнялась 26,5 пг/мл (Q₂₅–Q₇₅ – 11,2–79,2 пг/мл). В группах с ожирением и с ожирением на фоне ГСД содержание ИЛ-6 в сыворотке крови младенцев оказалось выше более чем в 2,5 раза: Me – 70,6 (Q₂₅–Q₇₅ – 30,9–200,6) пг/мл и Me – 67,7 (Q₂₅–Q₇₅ – 50,4–168,6) пг/мл, соответственно.

Обсуждение полученных данных

Очевидно, что разнообразные метаболические нарушения в материнском организме не могут не отразиться на состоянии новорожденного. Показательно, что у детей, рожденных от матерей с эндокринной патологией, масса тела при рождении была выше, и они имели более низкую оценку по шкале Апгар.

Гиповитаминоз D не может считаться проблемой прошлого, так как известно, что данное состояние повышает риск неблагоприятного исхода беременности. Дети, рожденные от матерей с эндокринной патологией, имеют более низкий уровень кальцидиола и нуждаются в постнатальной профилактике гиповитаминоза D. Также с целью профилактики осложнений беременности, послеродового периода и патологии новорожденных, необходим ежедневный прием витамина D женщинами во время беременности.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках государственного задания «Анализ обеспеченности витамином D доношенных и недоношенных новорожденных детей, а также детей, рожденных от матерей с эндокринной патологией».

Литература / References

1. Brustman LE, Langer O, Bimson B, Scarpelli S, El Daouk M. Weight gain in gestational diabetes: the effect of treatment modality. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1025–9.
2. Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(1):3–8. [Gorbatenko NV, Bezhenar VF, Fishman MB. Influence of obesity on the development of reproductive dysfunction in women. *Obesity and metabolism.* 2017;14(1):3–8 (In Russ.).]
3. Chiswick CA, Reynolds RM, Denison FC, Whyte SA, Drake AJ,

- Newby DE, et al. Efficacy of metformin in pregnant obese women: A randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006854.
4. Mission JF, Marshall NE, Caughey AB. Pregnancy risks associated with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42(2):335–53.
5. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J Med Nutr Nutraceut.* 2012;1:17–26.
6. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(2):20–5. [Zaharova IN, Yablochkova SV, Dmitrieva YuA. Known and unknown effects of vitamin D. *Questions of Modern Pediatrics.* 2013;12(2):20–5 (In Russ.).]
7. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 1). *Педиатрия.* 2014;93(3):111–7. [Zaharova IN, Dmitriev AY, Vasiliev SV. What you need to know the pediatrician about vitamin D: New data on its role in the body (part 1). *Pediatrics.* 2014;93(3):111–7 (In Russ.).]
8. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет.* 2012;4:4–10. [Dedov II, Krasnopolskiy VI, Sukhikh GT. Russian national consensus “Gestational diabetes: diagnosis, treatment, post-natal care”. *Diabetes.* 2012;4:4–10 (In Russ.).]
9. Bozkurt L, Göbl CS, Pfligl L, Leitner K, Bancher-Todesca D, Lurer A, et al. Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1113–20.
10. Никитина И.Л., Конопля И.С., Полянская А.А., Лискина А.С., Попова П.В. Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2017;9:14–20. [Nikitina IL, Hemp IS, Polyanskaya AA, Liskina A.S, Popova P.V. Characteristics of physical and psychomotor development of children born from mothers with gestational diabetes mellitus. *Medical Council.* 2017;9:14–20 (In Russ.).]
11. Мальцева Л.И., Полукеева А.С., Гарифуллова Ю.В. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. *Практическая медицина.* 2015;1(86):26–31. [Maltseva LI, Polukeeva AS, Garifullova YV. The role of vitamin D in maintaining the health and reproductive capacity of women. *Practical medicine.* 2015;1(86):26–31 (In Russ.).]
12. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008;3(11):e3753.
13. Климов Л.Я., Алавердян Л.С., Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Атанесян Р.А., Железнякова Т.В. и др. Клинико-антропометрические и лабораторные показатели новорожденных от матерей с нарушениями метаболизма глюкозы. *Мед. вестник Северного Кавказа.* 2018;13(2):359–63. [Klimov LY, Alaverdyan LS, Verisokina NE, Kuryaninova VA, Atanesyan RA, Zheleznyakova TV, et al. Clinical-anthropometric and laboratory parameters in newborns of mothers with impaired glucose metabolism. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2018;13(2):359–63 (In Russ.).]
14. Климов Л.Я., Атанесян Р.А., Верисокина Н.Е., Шанина С.В., Долбня С.В., Курьянинова В.А. и др. Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей: современный взгляд в рамках концепции пищевого программирования (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2018;17:38–46. [Klimov LY, Atanesyan RA, Verisokina NE, Shanina SV, Dolbnya SV, Kuryaninova VA, et al. The role of endocrine pathology of the mother in the pathogenesis of disorders of intrauterine and postnatal development of children: A modern view in the framework of the concept of food programming (literature review). *Medical Council.* 2018;17:38–46 (In Russ.).]
15. Lockwood C, Yen C-F, Basar M, Kayisli UA, Martel M, Buhimschi I, et al. Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells. *Am J Pathol.* 2008;172(6):1571–9.

УДК 616.98:578.825.13-053.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-70-73

Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора

Г.П. Мартынова, Л.А. Иккес, Я.А. Богвилене

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Цель: анализ клинико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза (ИМ) в зависимости от этиологии заболевания. **Материал и методы.** Обследованы 102 ребенка с ИМ в возрасте от 1 до 15 лет. Для этиологической верификации заболевания использовались полимеразная цепная реакция и иммуноферментный анализ. **Результаты.** У пациентов с вирусом Эпштейна-Барр и микст-инфекцией определены максимально выраженные проявления лимфопролиферативного синдрома и тонзиллита, высокое содержание атипичных мононуклеаров в периферической крови. Клиническая картина ИМ цитомегаловирусной этиологии отличалась преобладанием интоксикационного синдрома при менее выраженных других клинико-лабораторных проявлениях болезни. **Заключение.** Выявленные особенности клинической картины ИМ в зависимости от этиологического фактора позволяют прогнозировать вариант и характер течения заболевания и своевременно оптимизировать его терапию.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, детский возраст, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа

Поступила в редакцию 21.03.2019 г. Принята к печати 27.09.2019 г.

Для цитирования: Мартынова Г.П., Иккес Л.А., Богвилене Я.А. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:70–3. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-70-73

Для корреспонденции: Мартынова Галина Петровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КрасГМУ (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), ORCID: 0000-0002-2014-0698; e-mail: doc-martynova@yandex.ru

Clinical features of infectious mononucleosis in children, depending on the etiological factor

G.P. Martynova, L.A. Ikkes, Ya.A. Bogvilene

Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Objective: The objective is to analyze clinical and laboratory features of infectious mononucleosis (IM) depending on disease etiology. **Methods:** 102 children with IM aged from 1 to 15 y.o. were examined. Polymerase chain reaction and immunoenzyme method were used to verify disease etiology. **Results:** In patients with Epstein-Barr virus and mixed infection, the most pronounced manifestations of lymphoproliferative syndrome and tonsillitis, high content of atypical mononuclear cells in peripheral blood are detected. Aspects of IM of cytomegaloviral etiology were notable for the prevalence of toxic syndrome along with other less pronounced clinical and laboratory manifestations of the disease. **Conclusions:** The detected features of the aspects of IM depending on etiological factor allow to prognosticate a variant and a character of the disease course and to early improve the therapy.

Keywords: infectious mononucleosis, childhood, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6

Received: 21 March 2019; Accepted: 27 September 2019

For citation: Martynova GP, Ikkes LA, Bogvilene YaA. Clinical features of infectious mononucleosis in children, depending on the etiological factor. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:70–3. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-70-73

Corresponding author: Galina P. Martynova, MD, PhD, professor, head of the Department of Children's Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2014-0698; e-mail: doc-martynova@yandex.ru

Герпесвирусные инфекции считаются актуальной проблемой современной медицины, что обусловлено их повсеместным распространением и этиологическим разнообразием циркулирующих возбудителей. По данным ВОЗ, до 80–90 % населения Земли инфицировано вирусами этого семейства. Установлено, что к исходу третьего года жизни более 80 % детей уже инфицированы различными видами герпесвирусов, у школьников

частота инфицирования достигает 90 %, а у взрослых превышает этот показатель [1, 2, 3]. В настоящее время известно более 80 представителей семейства герпеса (Herpesviridae), из которых восемь типов патогенны для человека: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, варицелла-зостер вирус, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), вирус хронической усталости, вирус,

ассоциированный с саркомой Капоши. Все эти типы возбудителей объединяет способность неопределенно долгое время и даже пожизненно сохраняться в организме человека, поражать практически все органы и системы, специфическая тропность к иммунокомпетентным клеткам, потенциальная онкогенность, а также трудности терапии и профилактики [2, 3, 4, 5].

Одна из наиболее частых клинических форм герпесвирусной инфекции – инфекционный мононуклеоз, который представляет собой неспецифическую клинически манифестную реакцию ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, развивающуюся при взаимодействии макроорганизма с различными патогенами. В свете современных представлений инфекционный мононуклеоз можно рассматривать как полиэтиологичное заболевание, к основным этиологическим факторам которого относятся ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, а также вирусы герпеса человека 7-го, 1-го и 2-го типов [2, 6–9]. В развитии инфекционного мононуклеоза не исключается также этиологическая значимость вирусов гриппа, кори, аденовирусов, токсоплазм и иных микроорганизмов [1, 3, 5]. В то же время, более чем у 30 % больных инфекционным мононуклеозом регистрируется сочетанная этиология заболевания с преимущественным лидерством ВЭБ [8–11]. Полиэтиологичностью инфекционного мононуклеоза во многом объясняется многообразие и вариабельность его проявлений. Клиническая картина определяется способностью возбудителей вызывать лимфопролиферативный процесс, следствием которого становится увеличение иммунокомпетентных органов и уровня субпопуляций лимфоцитов [1, 8, 10, 11]. Полиморфизм клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, зависящий от этиологического фактора, значительно затрудняет постановку диагноза в ранние сроки болезни, что в свою очередь отражается на адекватности терапии [2, 4, 9].

Целью настоящего исследования стал анализ клинико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологии заболевания.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 102 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет, госпитализированных в инфекционное отделение Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1 с диагнозом «инфекционный мононуклеоз» с 01.02.2018 г. по 01.02.2019 г. Критерии включения: пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания при наличии информированного согласия на участие в клиническом исследовании. Критерии исключения: «негладкое» течение инфекционного мононуклеоза (тяжелая нейтропения, тромбоцитопения и повышение аминотрансфераз более пяти норм), пациенты в возрасте до 1 года и старше 15 лет, дети с тяжелой сопутствующей патологией, обострением хронических

заболеваний, отсутствием маркеров ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 при обследовании, а также отказ от участия.

Этиологическая расшифровка инфекционного мононуклеоза проводилась методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Human (Германия) с определением в крови маркеров ВЭБ-инфекции (IgM VCA, IgG EBNA), ЦМВ-инфекции (IgM, IgG, авидность), вируса простого герпеса 1-го типа (IgM, IgG), ВГЧ-6 (IgG). Для выявления ДНК ВЭБ, ДНК ЦМВ, ДНК ВГЧ-6 использовали молекулярно-генетическое исследование: метод полимеразной цепной реакции с применением набора реагентов фирмы «ДНК-технологии» (Москва).

При поступлении в стационар всем пациентам назначалась терапия, включавшая в себя постельный режим на период лихорадки, а также в течение двух-трех дней нормальной температуры, диету № 15, этиотропную терапию препаратами рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$. По показаниям проводилось антибактериальное, дезинтоксикационное и десенсибилизирующее лечение, давались жаропонижающие средства.

Результаты исследования

Выделены патогномичные клинические симптомы заболевания (повышение температуры, генерализованная лимфоденопатия, увеличение размеров лимфатических узлов шейной группы с формированием «цепочек» или «пакетов», тонзиллит, аденоидит, гепатоспленомегалия), а также характерные гематологические изменения в виде умеренного лейкоцитоза, ускоренного СОЭ, наличия в крови атипичных мононуклеаров, позволяющие диагностировать инфекционный мононуклеоз. Большинство пациентов (46,1 % – 47 человек) были в возрасте от 1 года до 3 лет, на возраст 4–6 лет пришлось 34,3 % наблюдений (35 человек). Группу 7–15-летних сформировали 20 детей (19,6 % наблюдений).

На догоспитальном этапе диагноз инфекционного мононуклеоза был заподозрен только в 39 случаях, тогда как остальные дети поступали в стационар с направляемыми диагнозами «острая респираторная вирусная инфекция» (35,2 %) и «лакунарный тонзиллит» (26,6 %). Более половины больных (77,5 %) имели отягощенный преморбидный фон: частые острые респираторные вирусные инфекции (41 человек), аллергические заболевания (15 человек), хроническая патология ЛОР-органов (23 человека) и др. Преобладающая часть пациентов (80 детей) поступала в стационар в течение первой недели с момента начала заболевания, в остальных 22 случаях отмечена поздняя госпитализация.

У 69,6 % больных (71 ребенок) болезнь началась с подъема температуры тела до фебрильных цифр, появления симптомов интоксикации с развитием всего симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза

в течение последующих трех дней. В остальных наблюдениях заболевание развивалось постепенно под маской острой респираторной вирусной инфекции с появления субфебрильной температуры, недомогания, снижения аппетита, легкой катаральной симптоматики.

С учетом выраженности клинико-лабораторных проявлений у 68 пациентов диагностирована средняя форма инфекционного мононуклеоза, тяжелая форма болезни установлена у 34 человек. ВЭБ в качестве этиологического фактора выделен в 34 наблюдениях (33,4%), ЦМВ – в 22 (21,5%), ВГЧ-6 – в 14 (13,7%). Еще в 32 наблюдениях (31,4%) диагностирована микст-инфекция: ВЭБ плюс ЦМВ, ВЭБ плюс ВГЧ-6, ВЭБ плюс ЦМВ плюс ВГЧ-6.

У 25 из 34 детей с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии диагноз был подтвержден наличием в сыворотке крови специфических антител класса IgM к капсидному (VCA) антигену, а также анти-VCA IgG на диагностическом уровне в 100% случаев. ДНК ВЭБ из сыворотки крови выделена у 20, из слюны – у 31 ребенка. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с ВЭБ, включали повышение температуры тела (89%) и появление других симптомов интоксикации (67%), увеличение размеров всех периферических лимфоузлов (99%), особенно шейной группы, заложенность носа (89%), поражение ротоглотки и носоглотки (100%). Явления тонзиллита с наложениями на миндалины (лакунарная, пленчатая и пленчато-некротическая ангина) отмечались у 92% больных. Увеличение размеров печени, обнаруженное в 94% наблюдений, у половины больных сопровождалось повышением активности трансаминаз. Спленомегалия выявлена у большей части пациентов (70%). В 35% наблюдений вышеперечисленная симптоматика сочеталась с полиморфной сыпью аллергического характера. Клиническая картина сопровождалась характерными гематологическими изменениями в виде умеренного лейкоцитоза ($15-20 \times 10^9/\text{л}$), повышения СОЭ (до 20–30 мм/час), обнаружения не менее 10% атипичных мононуклеаров более чем у 97% пациентов.

У 22 больных диагностирован мононуклеозоподобный синдром, вызываемый герпесвирусом 5-го типа (ЦМВ). Как правило, развитие инфекционного мононуклеоза с такой этиологией связывают с первичным инфицированием. По результатам наших наблюдений, при определении индекса avidности специфических антител класса IgG к ЦМВ установлено, что у детей независимо от возраста типичный симптомокомплекс инфекционного мононуклеоза может развиваться как в результате первичной вирусной инфекции, так и ее реактивации. Анализ индекса avidности IgG к ЦМВ показал, что высокоавидные антитела этого класса выявлялись чаще, чем низкоавидные, что указывает на активацию ЦМВ-инфекции. Диагноз также подтверждался наличием анти-ЦМВ IgM в крови и обнаружением ДНК ЦМВ в трех биологических средах:

в слюне, моче и крови у 33,2, 51,4 и 12,1% больных, соответственно. Низкая частота верификации ДНК вируса в крови, вероятно, была связана с развитием заболевания вследствие реактивации инфекционного процесса.

Анализ клинических симптомов инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с ЦМВ, показал, что заболевание часто (92% наблюдений в данной группе) характеризовалось высокой лихорадкой (до 39–40°C), средняя продолжительность которой составила более двух недель. Повышение температуры в девяти случаях из десяти сопровождалось ознобом, миалгией и гепатоспленомегалией. Лимфопролиферативный синдром, изменения в ротоглотке по типу лакунарного и пленчатого тонзиллита у пациентов с инфекционным мононуклеозом ЦМВ-этиологии были менее выражены, чем при ВЭБ-инфекции. В крови регистрировался относительный лейкоцитоз с выявлением атипичных мононуклеаров у большей части пациентов этой группы (88%). Несмотря на как правило бурное развитие ЦМВ-мононуклеоз в отличие от ВЭБ-инфекции характеризовался более медленным купированием клинических проявлений.

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза, вызванного ВГЧ-6, была сходна с таковой при ВЭБ-инфекции, однако с меньшей частотой встречались такие симптомы, как ангина и спленомегалия: 42 и 36% случаев в данной группе, соответственно. В биохимическом анализе крови значительно реже (в 32% случаев) определялось повышение активности печеночно-клеточных ферментов и реже (40% случаев) выявлялись атипичные мононуклеары.

Клиническая симптоматика инфекционного мононуклеоза смешанной этиологии характеризовалась высокой частотой лихорадки (91%), лимфаденопатии (85%), затрудненным «храпящим» носовым дыханием (95%), развитием тяжелого (пленчатого и пленчато-некротического) тонзиллита (91%), гепато- (92%) и спленомегалией (69%), а также повышением уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови (22,8%). Изменения в гемограмме отличались выраженным лимфоцитозом и появлением атипичных мононуклеаров (более 10%) в каждом четвертом случае.

Обсуждение полученных данных

В этиологической структуре инфекционного мононуклеоза у детей преобладает ВЭБ (64,8%), при этом в трети случаев в сочетании с другими герпесвирусами. Удельный вес мононуклеозоподобного синдрома, вызываемого ЦМВ, у детей составляет 44% (в т.ч. 21,5% случаев – моно-, 22,5% случаев – микст-инфекция).

Как показал сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений инфекционного мононуклеоза, вызванного различными герпесвирусами (4-го, 5-го и 6-го типов), наиболее постоянными признаками заболевания, независимо от этиологического фактора,

были лихорадка, увеличение лимфоузлов, тонзиллит, гепато- и спленомегалия. В то же время существенные различия были отмечены по частоте встречаемости, выраженности и продолжительности этих симптомов.

Несмотря на то, что лихорадка регистрировалась у всех больных инфекционным мононуклеозом, наибольший уровень гипертермии отмечен при цитомегаловирусной и сочетанной этиологии заболевания. Изменения в ротоглотке также демонстрировали этиозависимость. Установлено, что с наибольшей частотой тяжелые формы пленчатого и пленчато-некротического тонзиллита развивались у больных с ВЭБ- (93 %) и микст-герпетическим (91 %) инфекционным мононуклеозом, в отличие от ЦМВ-заболевания (38 %). Увеличение печени также отмечалось практически у всех больных, однако степень гепато- и спленомегалии при ЦМВ-инфекции была менее выраженной, в отличие от инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с другими герпесвирусами. При анализе гемограммы с наибольшим постоянством определялось повышение уровня лимфоцитов и появление атипичных мононуклеаров. В то же время увеличение атипичных мононуклеаров более 10 % чаще встречалось при ВЭБ- (94 %) и микст-инфекции (77 %) и только у 40 и 22 % больных при ВГЧ-6- и ЦМВ-этиологии инфекционного мононуклеоза, соответственно.

Выявленные особенности клинической картины инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологического фактора позволяют прогнозировать вариант и характер течения заболевания и своевременно оптимизировать его терапию.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Боковой А.Г. *Герпесвирусные инфекции у детей и родителей:* учебное пособие. М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. 256 с. [Bokovoy AG. *Herpes virus infections in children and parents.* A textbook. Moscow: Tsentr Strategicheskoy Konyunktury; 2014. 256 p. (In Russ.)]
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпесвирусные инфекции человека:* руководство для врачей под ред. В.А. Исакова. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с. [Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. *Human herpesvirus infections.* A guide for doctors. Saint Petersburg: SpetsLit; 2013. 670 p. (In Russ.)]
3. Шамшева О.В., Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Молочкова О.В., Новосад Е.В., Симонова Е.В. и др. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова. *Детские инфекции.* 2017;16(2):5–12. [Shamsheva OV, Kharlamova FS, Yegorova NYu, Molochkova OV, Novosad EV, Simonova EV, et al. The results of a long-term study of herpes virus infection at the Department of Infectious Diseases in Children N.I. Pirogov. *Detskiye infektsii.* 2017;16(2):5–12. (In Russ.)]
4. Симонова А.В., Мазанкова Л.Н. *Алгоритмы диагностики и лечения герпесвирусных инфекций:* учебное пособие. М.: АПФ-трейдинг, 2016. 43 с. [Simonova AV, Mazankova LN. *Algorithms for the diagnosis and treatment of herpes virus infections.* A manual for students, pediatricians, infectious disease specialists, immunologists. Moscow: APF-treyding; 2016. 43 p. (In Russ.)]
5. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, Ide F, Kojima M, Kusama K. Epstein–Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity. *The Japanese Dental Science Review.* 2017;53(3):95–109.
6. Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). *Лечащий врач.* 2014;60(11):11–7. [Vashura LV, Savenkova MS. Herpes type 6 (epidemiology, diagnosis, clinic). *Lechashchiy vrach.* 2014;60(11):11–7. (In Russ.)]
7. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Щербак Л.Н., Гурцевич И.Э. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и у здоровых лиц. *Вопросы вирусологии.* 2015;60(2):11–7. [Goncharova EV, Senyuta NB, Smirnova KV, Shcherbak LN, Gurtsevich VE. Epstein–Barr virus (EBV) in Russia: Infection of the population and analysis of variants of the LMP1 gene in patients with EBV-associated pathologies and in healthy individuals. *Voprosy virusologii.* 2015;60(2):11–7. (In Russ.)]
8. *Детские инфекции:* справочник практического врача. Под ред. Л.Н. Мазанковой. 2-е изд. перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 304 с. [*Children's infections.* Reference practitioner / L.N. Mazankova (ed.). Moscow: MEDpress-inform; 2016. 304 p. (In Russ.)]
9. Андреева А.А., Иккес Л.А. Клинико-гематологическая характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, у детей первого года жизни. *Сибирское медицинское обозрение.* 2016;100(1):91–9. [Andreeva AA, Ikkes LA. Clinical and hematological characteristics of infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus in children of the first year of life. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye.* 2016;100(1):91–9. (In Russ.)]
10. Тимченко В.Н. *Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра:* руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2017. 527 с. [Timchenko VN. *Diseases of civilization (measles, VEB-mononucleosis) in the practice of pediatrician.* A guide for doctors. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. 527 p. (In Russ.)]
11. Goswami R, Shair KH, Gershburt E. Molecular diversity of IgG responses to Epstein–Barr virus proteins in asymptomatic Epstein–Barr virus carriers. *The Journal of General Virology.* 2017; 99(9):2343–50.

УДК 616-005.8/.009.72-085.825

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-74-77

Влияние кардиореабилитации на силу кистей рук, мышечную массу и дистанцию ходьбы у мужчин среднего возраста в зависимости от дебюта ишемической болезни сердца

А.А. Ефремушкина^{1,2}, Я.А. Кожедуб¹, А.А. Суворова²¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия;² Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия

Цель: оценка влияния кардиореабилитации (КР) в виде ходьбы под самоконтролем у мужчин среднего возраста с различным дебютом ишемической болезни сердца (ИБС) на силу кистей рук, мышечную массу и дальность 6-минутной ходьбы. **Материал и методы.** Обследованы 90 мужчин 45–65 лет с одинаковой давностью ИБС с различными дебютами: инфаркт миокарда (ИМ) – 56 человек, или стенокардия напряжения – 34 человека. После 9-месячной КР оценивали мышечную силу сгибателей кисти (МССК), проводили биоимпедансометрию и тест 6-минутной ходьбы, определяли уровень тестостерона в сыворотке крови. **Результаты.** У пациентов с дебютом ИБС в виде ИМ МССК увеличилась в среднем с 43 до 49 ДаН на правой и с 41 до 46 ДаН – на левой руке, долевое соотношение мышечной ткани возросло с 48,4 до 48,8%, расстояние 6-минутной ходьбы – с 450 до 500 м. У пациентов с дебютом ИБС в виде стенокардии напряжения доля мышечной ткани уменьшилась с 48,2 до 47,3%, дальность 6-минутной ходьбы – с 405 до 400 м без достоверной динамики МССК. **Заключение.** 9-месячная КР у пациентов после ИМ оказывала позитивный эффект на МССК, мышечную ткань и выносливость при ходьбе, в отличие от пациентов со стенокардией напряжения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, мышечная сила сгибателей кисти, биоимпедансометрия, 6-минутная ходьба, кардиореабилитация

Поступила в редакцию 24.05.2019 г. Принята к печати 19.08.2019 г.

Для цитирования: Ефремушкина А.А., Кожедуб Я.А., Суворова А.А. Влияние кардиореабилитации на силу кистей рук, мышечную массу и дистанцию ходьбы у мужчин среднего возраста в зависимости от дебюта ишемической болезни сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;4:74–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-74-77

Для корреспонденции: Ефремушкина Анна Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования врачей АГМУ (656038, Барнаул, пр-т Ленина, 40), ORCID: 0000-0003-4688-0739; e-mail: sunsun3@yandex.ru

The influence of cardiac rehabilitation on the muscular strength of the hand flexors, muscle mass and walking distance in middle-aged men, depending on the onset of coronary heart disease

А.А. Efremushkina^{1,2}, Ya.A. Kozhedub¹, A.A. Suvorova²¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russia; ² Altai Regional Cardiological Clinic, Barnaul, Russia

Objective: The objective is to assess the influence of cardiac rehabilitation (CR), represented by self-controlled walking in middle-aged men with different onsets of coronary heart disease (CHD), on the muscular strength of the hand flexors, muscle mass and 6-minute walking distance. **Methods:** 90 men aged from 45 to 65 with the same prescriptive CHD with different onsets: myocardial infarction (MI) – 56 patients, or stable angina – 34 patients were examined. After 9 months of CR we have assessed the muscular strength of the hand flexors (MSHF), have run the bioelectrical impedance analysis and 6-minute walking test, have determined the level of testosterone in blood serum. **Results:** In patients with CHD with MI as an onset, MSHF of the right hand increased from 43 to 49 DAN at the average, and from 41 to 46 DAN – of the left hand; equity proportion of muscle tissue increased from 48.4 to 48.8%, 6-minute walking distance – from 450 to 500 meters. In patients with CHD with stable angina as an onset, the proportion of muscle tissue decreased from 48.2 to 47.3%, 6-minute walking distance – from 405 to 400 meters without significant improvement of MSHF. **Conclusions:** 9-month CR in patients after MI had a positive effect on MSHF, muscle tissue and stamina as opposed to the patients with stable angina.

Keywords: myocardial infarction, stable angina, muscular strength of the hand flexors, bioelectrical impedance analysis, 6-minute walking, cardiac rehabilitation

Received: 24 May 2019; Accepted: 19 August 2019

For citation: Efremushkina AA, Kozhedub YaA, Suvorova AA. The influence of cardiac rehabilitation on the muscular strength of the hand flexors, muscle mass and walking distance in middle-aged men, depending on the onset of coronary heart disease. *Pacific Medical Journal.* 2019;4:74–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-74-77

Corresponding author: Anna A. Efremushkina, MD, PhD, professor, Department of Therapy and General Medical Practice, ASMU (40 Lenina Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-4688-0739; e-mail: sunsun3@yandex.ru

Измерение мышечной силы сгибателей кисти (МССК) – простая методика для оценки результата кардиореабилитации (КР) после инфаркта миокарда (ИМ). Свидетельство ассоциации силы сжатия кисти со смертностью от всех причин было количественно обобщено в мета-анализе, опубликованном R. Cooper и R. Hardy в 2010 г. [1], объединившем 580 806 пациентов среднего возраста и 18 460 смертей. D.P. Leong et al. [2] отмечено 9%-ное увеличение риска смертности от всех причин при снижении силы кисти на 5 кг. МССК у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) отражает состояние общей мышечной силы. Динамика МССК, массы мышечной ткани и скорости походки могут быть маркерами эффективности КР мужчин с ИБС.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния КР в виде ходьбы под самоконтролем у мужчин среднего возраста с различным дебютом ИБС на силу кистей рук, мышечную массу и дальность 6-минутной ходьбы.

Материал и методы

Обследованы 90 мужчин 45–65 лет с одинаковой давностью ИБС с различными дебютами: ИМ или стенокардия напряжения (табл. 1). Все пациенты были «правшами». Критерии включения: мужской пол, средний возраст, отсутствие ожирения и информированное согласие на КР в амбулаторных условиях. Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология (онкологические заболевания, инсулинзависимый сахарный диабет, нарушения ритма сердца и проводимости), расстройства мозгового кровообращения в анамнезе. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия ИМ: основная группа – 56 человек после ИМ (не менее чем через 3 месяца), группа сравнения – 34 человека без ИМ. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета (№ 12 от 12.11.2015 г.).

Все пациенты в момент включения в исследование и через девять месяцев проходили общеклиническое обследование, им измерялась МССК с помощью электронного динамометра ДМЭР-120-0,5 в положении стоя с одномоментным измерением артериального давления и частоты сердечных сокращений. Выполнялись биоимпедансометрия и тест 6-минутной ходьбы. Иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке венозной крови, взятой натощак, определялся уровень тестостерона: нормальными считались показатели от 8,6 до 23,4 нмоль/л [3].

Статистический анализ выполняли в пакете программ Statistica 5.0 и в Microsoft Office Excel. Количественные показатели проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. При наличии нормального распределения статистическую значимость различий определяли при помощи критерия Стьюдента. Для каждой из величин, имевших нормальное распределение, приведено среднее значение (M) и его стандартное отклонение (SD). При обнаружении распределений, отличных от нормальных, применяли непараметрические методы обработки данных. Для таких величин указана медиана (Me) и интерквартильный размах между 25-й и 75-й процентилями ($Q_{25}-Q_{75}$). В этом случае сравнение независимых групп выполнялось с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных признаков проведено с помощью таблиц сопряженности 2×2, проверка гипотез – по критерию χ^2 . Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность события (p) была не более 0,05.

Результаты исследования

В момент формирования групп они были сопоставимы по возрасту, давности ИБС, наличию сахарного диабета 2 типа, частоте и анамнезу курения, индексу массы тела, соотношению «талия: бедро», стадии и функциональному классу хронической сердечной недостаточности. Гипертоническая болезнь значимо чаще диагностировалась у пациентов группы сравнения при

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС

Показатель	Основная группа (n=56)	Группа сравнения (n=34)	p
Возраст (M±SD), лет	56,7±6,8	60±4,6	0,07
ГБ, абс. (%)	50 (89)	34 (100)	0,05
Анамнез ГБ, Me ($Q_{25}-Q_{75}$), мес.	28 (22,5–68,7)	132 (49–192)	0,00001
СД, n (%)	8 (14)	3 (9)	0,4
Анамнез СД, Me ($Q_{25}-Q_{75}$), мес.	12 (9,7–27)	12 (10–19)	0,9
Табакокурение, абс. (%)	14 (25)	9 (26)	0,9
Анамнез курения (M±SD), лет	19,9±1,0	23,0±1,3	0,07
Индекс пачко-лет, Me ($Q_{25}-Q_{75}$)	17,5 (12,2–23,7)	18 (12–24)	0,66
Анамнез ИБС, Me ($Q_{25}-Q_{75}$), мес.	3 (3–3)	3,9 (2–6,5)	0,8
Стенокардия напряжения, абс. (%)	1-й ФК	1 (3)	0,2
	2-й ФК	9 (25)	0,001
	3-й ФК	5 (15)	0,001
Локализация ИМ, абс. (%)	передне-боковой	–	0,0001
	задний	–	0,002
	нижний	–	0,0001
Стентирование КА, абс. (%)	41 (73)	8 (24)	0,0001
ХСН I стадия, абс. (%)	56 (100)	34 (100)	>0,05
ХСН ФК (M±SD)	1,3±0,5	1,6±0,5	0,08
Наследственность по ССЗ, абс. (%)	5 (9)	8 (24)	0,05
ИК, Me ($Q_{25}-Q_{75}$), баллы	3 (2–4)	2 (2–2)	0,005

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь; ИК – индекс коморбидности; КА – коронарная артерия; СД – сахарный диабет 2-го типа; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Показатели пациентов с ИБС до и после КР

Показатель		Основная группа (n=56)	Группа сравнения (n=34)	P _{гр}	
Индекс массы тела (M±SD), кг/м ²	до КР	28,9±4,5	29,2±3,6	0,8	
	после КР	29,7±4,7	30,1±3,7	0,6	
	P _{кр}	0,2	0,2	–	
Соотношение «талия : бедро», Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	до КР	0,94 (0,92–0,98)	0,94 (0,9–0,98)	0,7	
	после КР	0,95 (0,92–0,99)	0,97 (0,93–0,99)	0,3	
	P _{кр}	0,25	0,42	–	
Тест 6-минутной ходьбы, Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), м	до КР	450 (400–500)	405 (381–450)	0,003	
	после КР	500 (450–500)	400 (350–400)	0,0003	
	P _{кр}	0,004	0,04	–	
Биоимпедансометрия	Мышечная ткань, Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), %	до КР	48,4 (47,7–49)	48,2 (47,5–50)	0,2
		после КР	48,8 (48,2–50)	47,3 (46–48)	0,003
		P _{кр}	0,03	0,02	–
	Жировая ткань, Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), %	до КР	25 (19,8–29)	25 (23,4–29)	0,7
		после КР	25,1 (20,3–29)	25,7 (24,5–28,9)	0,2
		P _{кр}	0,9	0,2	–
Динамометрия	Правая рука, Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), даН	до КР	43 (36–48)	46 (36–49)	0,8
		после КР	49 (45–57)	42 (37–47)	0,001
		P _{кр}	0,0006	0,7	–
	Левая рука, Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), даН	до КР	41 (33–45)	39,5 (32–48)	0,8
		после КР	46 (42–53)	38 (33–43)	0,001
		P _{кр}	0,0009	0,5	–
Тестостерон, Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), нмоль/л	до КР	10,9 (8,9–12,9)	11,3 (8,8–14,7)	0,5	
	после КР	11,1 (9–14,2)	11,1 (8,6–13,2)	0,4	
	P _{кр}	0,3	0,8	–	

Примечание: p_{кр} – значимость различий до и после КР, p_{гр} – значимость различий между группами пациентов.

более длительном анамнезе. Стенокардия напряжения 2-го и 3-го функциональных классов имела только у пациентов группы сравнения. Стентирование коронарных артерий при остром коронарном синдроме чаще выполнялось в основной группе. У пациентов группы сравнения обычно встречалась отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям. Мужчины с ИМ в анамнезе имели более высокий индекс коморбидности по Чарльсону [4] (табл. 1). Лекарственная терапия включала основные группы препаратов: антитромбоцитарные, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона и не различалась по группам.

Амбулаторно-поликлинический этап КР состоял из программы модификации факторов риска и программы физических тренировок, выполняемых в домашних условиях под самоконтролем. Физическая нагрузка заключалась в дозированной ходьбе, подсчитываемой по формуле:

$$TX = 0,042 \times M + 0,15 \times ЧСС + 65,5,$$

где TX – искомый темп ходьбы (шагов в минуту), M – максимальная нагрузка при велоэргометрической пробе (нагрузка в ваттах, умноженная на 6), ЧСС – число сердечных сокращений при максимальной

нагрузке во время велоэргометрической пробы [5]. Рекомендуемый темп ходьбы составил 87,7±2,0 шага в основной группе и 87,9±1,4 шага – в группе сравнения (p=0,67).

Во время КР пациенты вызывались на прием раз в три месяца: оценивались клинические проявления ИБС, приверженность к лечению (по дневникам самоконтроля), выполнение рекомендованной физической нагрузки (табл. 2).

Индекс массы тела, как и соотношение «талия : бедро», исходно не различались у пациентов обеих групп, и после 9-месячной КР динамики данных параметров как внутри, так и между группами не наблюдалось. Также не было исходных различий между группами по процентному соотношению мышечной и жировой масс, но после КР у пациентов, перенесших ИМ, доля мышечной массы значительно увеличилась, а у пациентов группы сравнения – уменьшилась, что отразилось и на межгрупповых различиях. Соотношение жировой ткани в группах динамически не изменилось, различий между ними по этому параметру не было (табл. 2).

Пациенты основной группы при включении в исследование значимо

быстрее выполняли тест 6-минутной ходьбы и после КР демонстрировали значимый рост этого показателя. У пациентов же группы сравнения дистанция ходьбы уменьшилась. После этапа реабилитации статистически значимые различия по данному тесту сохранились: представители основной группы проходили его на 20 % быстрее. Показатели динамометрии в начале исследования между группами не различались. После КР в основной группе МССК значимо увеличилась, а у пациентов группы сравнения практически не изменилась. Уровни тестостерона в сыворотке крови в обеих группах на протяжении всего исследования оставались пределах нормы (табл. 2). За время наблюдения один человек из основной и один – из группы сравнения были госпитализированы по поводу развития нестабильной стенокардии.

Обсуждение полученных данных

Известно, что мышечная сила у мужчин зависит от индекса массы тела и уровня тестостерона [3]. На фоне КР динамических изменений индекса массы тела, соотношения «талия : бедро» и уровня тестостерона у лиц с разными вариантами течения ИБС на нашем материале не зарегистрировано. Однако у пациентов с дебютом болезни в виде ИМ значимо увеличились

объем мышечной ткани относительно жировой, сила рук и скорость походки. В результате перенесенного инфаркта происходит снижение перфузии миокарда, и развивается сердечная недостаточность, что ведет к ухудшению кровоснабжения скелетной мускулатуры. Процессы катаболизма в мышечной ткани начинают превалировать над анаболизмом, и это в сочетании с угнетением вазодилатации повышает утомляемость скелетных мышц и ведет к снижению мышечной силы. Физические нагрузки, как компонент КР, способствуют улучшению периферического кровообращения путем увеличения сосудистой плотности и активизации процессов фосфорилирования в митохондриях, тем самым улучшая метаболизм в миоцитах и способствуя увеличению силы и мышечной массы [6].

У пациентов с дебютом ИБС без ИМ на нашем материале, напротив, зарегистрировано снижение мышечной массы и скорости походки без значимой динамики силы кистей рук. Это можно объяснить и отсутствием приверженности к КР из-за низкой мотивации при хроническом течении ИБС. Известно, что функциональные возможности сердца у лиц с ИБС могут быть сильно ограничены в отношении силы сокращения и насыщенности крови кислородом. Это обуславливает снижение окислительного потенциала, а значит и энергетических запасов за счет ухудшения кровоснабжения периферической мускулатуры [7].

В ряде исследований было показано, что уменьшение мышечной силы – более важный фактор риска смерти, чем снижение мышечной массы [8]. Периферическая мышечная сила может рассматриваться как индикатор общей мышечной силы. Показатель силы кистей рук прост в измерении и умеренно коррелирует с другими мерами прочности, такими как максимальная изометрическая сила в туловище, спине, коленных разгибателях и сгибателях локтя, его можно определять у разных групп пациентов, в том числе и у ослабленных больных в любой ситуации [4]. Кардиореспираторная выносливость и сила мышц относятся к важным предикторам летального исхода и установленным целям для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Выводы

1. При одинаковой давности ИБС и при дебюте заболевания в виде стенокардии напряжения у мужчин среднего возраста чаще встречается гипертоническая болезнь с более длительным анамнезом, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, стенокардия напряжения 2-го и 3-го функциональных классов и низкий индекс коморбидности по Чарльсону, чем при дебюте ИБС в виде ИМ.
2. КР в течение 9 месяцев в виде дозированной ходьбы без различий по количеству шагов под самоконтролем оказалась эффективнее у пациентов, перенесших ИМ, чем у пациентов с дебютом ИБС в виде стенокардии напряжения. Это выразилось в увеличении дистанции 6-минутной ходьбы, процентного

соотношения мышечной и жировой тканей и силы сгибателей кистей рук.

3. Пациенты со стабильной стенокардией были менее привержены КР, чем пациенты с дебютом ИБС в виде ИМ, что было обусловлено отсутствием в их анамнезе такого коронарного события как ИМ. Кроме того, существовали ограничения исследования в отношении данной группы пациентов: они вызывались на прием для оценки клинических проявлений, приверженности к лечению, выполнения рекомендованной физической нагрузки в 1,4 раза реже, чем пациенты основной группы.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Cooper R, Hardy R. Objectively measured physical capability levels and mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:44–67.
2. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopes-Jaramillo P, Avezum Jr A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266–73.
3. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. *Практическая андрология*. М.: Практическая медицина, 2009. 399 с. [Kalinichenko SYu, Tyuzikov IA. *Practical andrology*. Moscow: Practical Medicine; 2009. 399 p. (In Russ.)]
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373–83.
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничение в состоянии здоровья: методические рекомендации. *Кардиосоматика*. 2016;7(1):5–50. [Bubnova MG, Aronov DM. Ensuring the physical activity of citizens who have a restriction in the state of health: Methodological recommendations. *Journal of Cardiosomatics*. 2016;7(1):5–50. (In Russ.)]
6. Kim JH, Lim S, Choi SH, Kim KM, Yoon JW, Kim KW, et al. Sarcopenia: An independent predictor of mortality in community-dwelling older Korean men. *The Journal of Gerontology: Series A*. 2014;69(10):1244–52.
7. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation*. 2011;123:1377–83.
8. Dallan L, Jatene FB. Myocardial revascularization in the XXI century. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2013;28(1):137–44.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29): 2315–81.
10. Kishimoto H, Hata J, Ninomiya T, Nemeth H, Hirakawa Y, Yoshida D, et al. Midlife and late-life handgrip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2014;68:663–8.

УДК 616.24-002-02:579.862-053.2-036.22(571.13/.55)

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-78-82

Эпидемиология серотипов пневмококка у детей с внебольничной пневмонией и носителей в г. Красноярске

И.Н. Протасова, Н.А. Ильенкова, Е.С. Соколовская

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Ясенецкого, г. Красноярск, Россия

Цель: анализ сероэпидемиологии и резистентности *Streptococcus pneumoniae* у детей старше 5 лет. **Материал и методы.** Обследовано 57 больных пневмонией и 186 здоровых детей. Культуральными и молекулярными методами исследовались индуцированная мокрота и мазки из носоглотки. **Результаты.** Частота встречаемости *S. pneumoniae* среди здоровых детей составила 15,1%. Серотиповой пейзаж был представлен 4 серотипами и 6 серогруппами с преобладанием 19F, 37 (по 17,8%), 6ABC, 3 (по 10,7%). Устойчивость к антибиотикам проявляли 17,8% штаммов, из них четыре относились к серотипу 19F, а один – к 6-й серогруппе. Все они были мультирезистентными: к макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, цефалоспорином II поколения при умеренной устойчивости к пенициллину. У детей с пневмонией пневмококк был выделен в 24,6% случаев: серотипы 19F (64,3%), 19A (21,4%), 23F (14,3%). 57,1% штаммов обладали мультирезистентностью и относились к серотипам 19F и 19A. Фенотип резистентности был идентичен вышеописанному за исключением чувствительности к амоксициллину: все штаммы были к нему резистентны. К цефтриаксону все данные изоляты были умеренно устойчивы. **Заключение.** Серотиповой пейзаж пневмококков у здоровых детей школьного возраста отличался значительным разнообразием с высокой частотой встречаемости «мукоидных» серотипов 3 и 37 (28,6%). При пневмонии достоверно чаще обнаруживались пневмококки типов 19F и 19A. Основным резистентным серотипом *S. pneumoniae* в обеих группах оказался 19F со сниженной чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, носительство, резистентность, внебольничная пневмония

Поступила в редакцию 14.12.2018 г. Принята к печати 06.09.2019 г.

Для цитирования: Протасова И.Н., Ильенкова Н.А., Соколовская Е.С. Эпидемиология серотипов пневмококка у детей с внебольничной пневмонией и носителей в г. Красноярске. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:78–82. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-78-82

Для корреспонденции: Протасова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии КрасГМУ (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), ORCID: 0000-0001-6521-8615; e-mail: ovsyanka802@gmail.com

Epidemiology of pneumococcal serotypes in children with outpatient pneumonia and carriers in Krasnoyarsk

I.N. Protasova, N.A. Ilyenkova, E.S. Sokolovskaya

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; Krasnoyarsk, Russia

Objective: The objective is to analyze the seroepidemiology and resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children over 5 y.o. **Methods:** 57 patients with pneumonia and 186 healthy children were examined. The induced sputum and nasopharyngeal swabs were analyzed with culture and molecular assays. **Results:** *S. pneumoniae* incidence among healthy children was 15.1%. Serotype flora was represented by 4 serotypes and 6 serogroups with prevalence of 19F, 37 (for 17.8% each), 6ABC, 3 (for 10.7% each). 17.8% of strains were antibiotic resistant, four of them was 19F serotype, and one was of the 6th serogroup. All of them were multiresistant: to macrolides, lincosamides, tetracyclines, cephalosporins of II generation along with moderate resistance to penicillin. In children with pneumonia, pneumococcus was detected in 24.6% of cases: serotypes 19F (64.3%), 19A (21.4%), 23F (14.3%). 57.1% of strains were multiresistant and was of 19F and 19A serotypes. Phenotype of the resistance was identical to the described above except the resistance to amoxicillin: all strains were resistant to it. All given isolates were moderately resistant to ceftriaxone. **Conclusions:** Serotype flora of pneumococci in healthy children of school age was distinct in significant variety with high incidence of 'mucoid' serotypes 3 and 37 (28.6%). In pneumonia, pneumococci of 19F and 19A types occurred significantly frequently. The main resistant serotype of *S. pneumoniae* in both groups was 19F with lowered sensitivity to beta-lactam antibiotics.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, carriage, resistance, outpatient pneumonia

Received: 14 December 2018; Accepted: 6 September 2019

For citations: Protasova IN, Ilyenkova NA, Sokolovskaya ES. Epidemiology of pneumococcal serotypes in children with outpatient pneumonia and carriers in Krasnoyarsk. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:78–82. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-78-82

Corresponding author: Irina N. Protasova, MD, PhD, associate professor, Microbiology Department, KrasSMU (1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6521-8615; e-mail: ovsyanka802@gmail.com

Заболевания, вызванные пневмококком, считаются сегодня одной из серьезных проблем здравоохранения

[1–11]. Пневмококковые инфекции ежегодно служат причиной гибели 1,6 млн человек [2]. Среди

детей в возрасте до 5 лет ежегодно регистрируется около 14,5 млн случаев тяжелых пневмококковых заболеваний, таких как бактериемическая пневмония, менингит и сепсис [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, более двух миллионов детей, не достигших пятилетнего возраста, ежегодно погибает от пневмонии [3, 11]. В Российской Федерации заболеваемость пневмониями составляет 10–30 на 1000 детей, и в большинстве случаев возбудителем здесь выступает *Streptococcus pneumoniae*. При долевой пневмонии частота выявления *S. pneumoniae* доходит до 78 %, а при бронхопневмонии – до 13 % [6].

Пневмококки различных серотипов могут бессимптомно существовать на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, обладая патогенным потенциалом, как для самого носителя, так и для окружающих. Пневмококковая инфекция передается воздушно-капельным путем от больных и здоровых людей [1, 9, 11]. Одним из главных резервуаров *S. pneumoniae* служат дети раннего возраста, что часто и приводит к распространению указанного заболевания в возрастной группе до 5 лет [1, 5]. Значительную эпидемиологическую роль здесь играют социальные факторы, особенно нахождение в организованных коллективах, для которых характерно быстрое распространение *S. pneumoniae* (включая антибиотикорезистентные штаммы) [5]. По некоторым данным [10], уровень носительства пневмококков среди детей в возрасте до 5 лет, посещающих детские сады, достигает 78 %. В начальной школе частота носительства уменьшается до 35 %, а в старших классах – до 25 % [4].

Серотиповой пейзаж пневмококков, вызывающих неинвазивные заболевания (средний отит, синусит и пневмонию) у детей до 5 лет, разнообразен. В Российской Федерации преобладают серотипы 19F, 6B, 23F, 14, 6A и 3 [9]. Инвазивные инфекции в основном вызываются микроорганизмами серотипов 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F и 23F [8]. Некоторые антигенные варианты пневмококков (6B, 14, 19A, 19F и 23F) часто характеризуются устойчивостью к антибактериальным препаратам [5].

Данных по серотиповому пейзажу *S. pneumoniae* у детей старше 5 лет недостаточно. В то же время, в этой возрастной группе внебольничная пневмония – достаточно часто встречающееся заболевание. Также возможны региональные особенности антигенного разнообразия пневмококков. Целью данного исследования стал анализ сероэпидемиологии и резистентности пневмококков у детей старше 5 лет.

Материал и методы

Серотиповой спектр и резистентность пневмококков были изучены у 57 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст – 11,2 года), жителей Красноярска, госпитализированных в Красноярскую межрайонную

клиническую больницу № 20 имени И.С. Берзона по поводу внебольничной пневмонии. Группу сравнения сформировали 186 детей в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст – 12,7 года) – учащихся общеобразовательных школ Красноярска. Обследование проводилось с 2015 по 2018 гг.

Материалом для бактериологического исследования послужили индуцированная мокрота и мазки из носоглотки. Для взятия последних использовались транспортные системы со средой Эймса (HiMedia, Индия). Для выделения чистых культур пневмококков применяли колумбийский агар (bioMerieux, Франция) с добавлением 5 % бараньей крови. Культивирование проводилось при температуре 35 °С и повышенной концентрации CO₂ (газогенерирующие пакеты «Кампилогаз», Россия) в течение 24 часов. Культуры идентифицировались на основании морфо-тинкториальных и культуральных свойств, чувствительности к желчи и оптохину.

Выделение ДНК из чистых культур *S. pneumoniae* осуществлялось с помощью наборов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ИнтерЛабСервис, Россия). Серотипирование возбудителей выполнялось с помощью традиционной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией на приборе Applied Biosystems. В реакциях использовали 40 пар праймеров (табл. 1) [12]. Для подтверждения видовой принадлежности выявляли фрагменты *cps*-генов, имеющиеся у всех капсульных штаммов *S. pneumoniae* (95 °С – 2 мин.; 95 °С – 15 с, 56 °С – 10 с, 72 °С – 15 с, 35 циклов; 72 °С – 10 мин.; 4 °С – хранение). Серогруппы/серотипы определяли в мультиплексной ПЦР (95 °С – 2 мин.; 95 °С – 15 с, 56 °С – 10 с, 72 °С – 15 с, 35 циклов; 72 °С – 10 мин.; 4 °С – хранение). Детекция осуществлялась в 1,5 % агарозном геле (Sigma, США) с последующей визуализацией бромистым этидием (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) при ультрафиолетовом излучении ($\lambda=310$ нм) в трансиллюминаторе Molecular Imager Gel Doc XR System (Bio-Rad, США). Размеры ПЦР-продуктов определяли сравнением с маркером молекулярного веса ДНК (100 bp DNA Ladder; Евrogen, Россия). Чувствительность к антибактериальным препаратам исследовали диско-диффузионным методом. Для штаммов, проявляющих резистентность, вычисляли минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков с помощью Е-тестов (bioMerieux, Франция) на агаре Мюллера–Хинтона с добавлением 5 % бараньей крови согласно инструкциям производителя. Результаты определения МПК интерпретировали согласно критериям EUCAST [13].

Статистическая обработка материала выполнена в программах Microsoft Excel и Statistica 6.0. Вычислялись средние арифметические (M) и их стандартные ошибки (s). Для проверки гипотез использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Таблица 1

Праймеры, используемые для проведения ПЦР-серотипирования

Сер ^a	Праймер ^b	Номер в GeneBank	Последовательность 5' → 3'	Ген	Размер продукта ^b
1	23F-f	CR931685	GTAACAGTTGCTGTAGAGGGAATTGGCTTTTC	wzy	384
	23F-r		CACAACACCTAACACTCGATGGCTATATGATTC		
	6A/6B/6C-f	CR931639	AATTTGTATTTTATTCATGCCTATATCTGG	wciP	
	6A/6B/6C-r		TTAGCGGAGATAATTTAAAATGATGACTA		
	19A-f	CR931675	GAGAGATTCATAATCTTGCACTTAGCCA	wzy	
19A-r	CATAATAGCTACAAATGACTCATCGCC				
2.1	19F-f	CR931678	GTTAAGATGCTGATCGATTAATTGATATCC	wzy	
	19F-r		GTAATATGTCTTTAGGGCGTTTATGGCGATAG		
	23A-f	CR931683	TATTCTAGCAAGTGACGAAGATGCG	wzy	
	23A-r		CCAACATGCTTAAAAACGCTGCTTTAC		
2.2	3-f	CR931634	ATGGTGTGATTTCTCCTAGATTGAAAAGTAG	galU	
	3-r		CTTCTCCAATGCTTACCAAGTGAATAACG		
	9V/9A-f	CR931648	GGGTTCAAAGTCAGACAGTGAATCTTAA	wzy	
	9V/9A-r		CCATGAATGAAATCAACATTGTCAGTAGC		
3.1	14-f	CR931662	GAAATGTTACTTGGCGCAGGTGTCAGAATT	wzy	
	14-r		GCCAATACTTCTTAGTCTCTCAGATGAAT		
	15A/15F-f	CR931663	ATTAGTACAGCTGCTGGAATATCTCTTC	wzy	
	15A/15F-r		GATCTAGTGAACGTAATTTCCAAAC		
3.2	18A/18B/18C/18F-f	CR931673	CTTAATAGCTCTCATTATCTTTTTTAAGCC	wzy	
	18A/18B/18C/18F-r		TTATCTGTAAACCATATCAGCATCTGAAAC		
	35A/(35C/42)-f	CR931704	ATTACGACTCCTTATGTGACGCGCATA	wzx	
	35A/(35C/42)-r		CCAATCCCAAGATATATGCAACTAGGTT		
4.1	1-f	CR931632	CTCTATAGAATGGAGTATATAAACTATGGTTA	wzy	
	1-r		CCAAAGAAAATACTAACATATCACAATATTGGC		
	4-f	CR931635	CTGTTACTTGTCTGGACTCTCGATAATTGG	wzy	
	4-r		GCCCACTCCTGTAAAAATCCTACCCGCAATTG		
4.2	9L/9N-f	CR931647	GAAGTGAATAAGTCAGATTTAATCAGC	wzx	
	9L/9N-r		ACCAAGACTGACGGGCTAATCAAT		
	10A-f	CR931649	GGTGTAGATTTACCATTAGTGTGCGCAGAC	wcrG	
	10A-r		GAATTTCTTCTTTAAGATTCCGATATTTCTC		
5	5-f	CR931637	ATACCTACAACTTCTGATTATGCCTTTGTG	wzy	
	5-r		GCTCGATAAACATAATCAATATTTGAAAAAGTATG		
	7F/7A-f	CR931643	CCTACGGGAGGATATAAAAATTATTTTGAG	wzy	
	7F/7A-r		CAAATACACCACTATAGGCTGTTGAGACTAAC		
	11A/11D-f	CR931653	GGACATGTTCAAGTGATTTCCCAATATAGTG	wzy	
	11A/11D-r		GATTATGAGTGTAATTTATTCCAACCTCTCCC		
	13-f	CR931661	TACTAAGGTAATCTCTGAAATCGAAAGG	wzx	
	13-r		CTCATGCATTTTATTAACCGCTTTTGTTC		
6	2-f	CR931633	TATCCCAGTTCAATATTTCTCCACTACACC	wzy	
	2-r		ACACAAAATATAGGCAGAGAGAGACTACT		
	12F/(12A/44/46)-f	CR931660	GCAACAAACGGCGTGAAAGTAGTTG	wzx	
	12F/(12A/44/46)-r		CAAGATGAATATCACTACCAATAACAAAAC		
	17F-f	CR931670	TTCGTGATGATAATTCCAATGATCAAACAAGAG	wciP	
	17F-r		GATGTAACAAATTTGTAGCGACTAAGGTCTGC		
	20-f	CR931679	GAGCAAGAGTTTTTCACCTGACAGCGAGAAG	wciL	
20-r	CTAAATTCCTGTAATTTAGCTAAAACCTTATC				
7	8-f	CR931644	GAAGAAACGAACTGTCAGAGCATTACAT	wzy	
	8-r		CTATAGATACTAGTAGAGCTGTCTAGTCT		
	15B/15C-f	CR931665	TTGGAATTTTTAATTAGTGGCTTACCTA	wzy	
	15B/15C-r		CATCCGCTTATTAATTGAAGTAATCTGAACC		
	22A/22F-f	CR931682	GAGTATAGCCAGATTATGGCAGTTTATTGTGTC	wcvV	
	22A/22F-r		CTCCAGCACTTGCGCTGGAACAACAGACAAC		
	33F/(33A/37)-f	CR931702	GAAGGCAATCAATGTGATTGTGTCGCG	wzy	
33F/(33A/37)-r	CTTCAAAAATGAAGATTATAGTACCCTTCTAC				

Таблица 1 (окончание)

Сер ^а	Праймер ^б	Номер в GeneBank	Последовательность 5' → 3'	Ген	Размер продукта ^в		
8	16F-f	CR931668	CTGTTTCAGATAGGCCATTACAGCTTTAAATC	wzy	988		
	16F-r		CATTCCCTTTGTATATAGTGCTAGTTCATCC				
	21-f	CR931680	STATGGTTATTTCAACTCAATCGTCACC	wzx			
	21-r		GGCAAACCTCAGACATAGTATAGCATAG				
	35B-f	CR931705	GATAAGTCTGTTGTGGAGACTTAAAAAGAATG	wcrH			
	35B-r		CTTTCCAGATAATTACAGGTATTCTGAAGCAAG				
	38/25F-f	CR931710	CGTTCTTTTATCTCACTGTATAGTATCTTTATG	wzy			
	38/25F-r		ATGTTTGAATTAAGCTAACGTAACAATCC				
9	7C/(7B/40)-f	CR931642	STATCTCAGTCATCTATTGTTAAAGTTTACGACGGGA	wczL	260		
	7C/(7B/40)-r		GAACATAGATGTTGAGACATCTTTTGTAAATTC				
	24A/24B/24F-f	CR931688	GCTCCCTGCTATTGTAATCTTTAAAGAG	wzy			
	24A/24B/24F-r		GTGTCTTTTATTGACTTTATCATAGGTCGG				
	31-f	CR931695	GGAAGTTTCAAGGATATGATAGTGGTGGTGC	wzy			
	31-r		CCGAATAATATATCAATATATTCCTACTC				
	34-f	CR931703	GCTTTTGTAAGAGGAGATTATTTTACCCAAAC	wzy			
	34-r		CAATCCGACTAAGTCTTCAGTAAAAAACTTTAC				
	10	10F/(10C/33C)-f	CR931652	GGAGTTTATCGGTAGTGCTCATTTTAGCA		wzx	248
		10F/(10C/33C)-r		CTAACAAAATTCGCAACACGAGGCAACA			
23B-f		CR931684	CCACAATTAGCGCTATATTCATCAATCG	wzx			
23B-r			GTCCACGCTGAATAAAAATGAAGCTCCG				
35F/47F-f		CR931707	GAACATAGTCGCTATTGTATTTATTTAAAGCAA	wzy			
35F/47F-r			GACTAGGAGCATATTCTAGAGCGAGTAAACC				
39F-f		CR931711	TCATTGTATTAACCCATGCTTTATTGGTG	wzy			
39F-r			GAGTATCTCCATTGTATTGAAATCTACCAA				
cpsA	cpsA-f	CR931662	GCAGTACAGCAGTTTGTGGACTGACC	wzg	160		
	cpsA-r		GAATATTTTCATTATCAGTCCCAGTC				

^а Реакция мультиплекс.

^б Указаны серотипы/серогруппы (f – forward, r – reverse).

^в Пар нуклеотидов.

Результаты исследования

Частота встречаемости *S. pneumoniae* среди здоровых детей (табл. 2) составила 15,1 % (n=28); средний возраст, в котором был выявлен пневмококк, равнялся 10,5±2,8 года. Анализ антибиотикорезистентности штаммов, выделенных от детей данной группы, показал наличие устойчивости к антибактериальным препаратам в 17,9% случаев (пять штаммов), при этом четыре изолята относились к серотипу 19F, а один – к 6-й серогруппе (6ABC). Все устойчивые штаммы характеризовались мультирезистентностью, т.е. устойчивостью к макролидам (МПК>256 мг/л), линкозамидам (МПК>256 мг/л), тетрациклинам (МПК=8–32 мг/л), цефалоспорином II поколения (МПК цефуроксима=1,5–3 мг/мл) при наличии умеренной устойчивости к пенициллину (МПК=1–1,5 мг/л). Один изолят серотипа 19F проявлял устойчивость к амоксициллину (МПК=4 мг/л), остальные были умеренно резистентны к данному препарату (МПК=1–2 мг/л). К цефалоспорином III поколения (цефтриаксону) продемонстрировали чувствительность (МПК=0,5 мг/л) три штамма из пяти, а умеренную устойчивость (МПК=0,75 мг/л) – два штамма.

У детей, госпитализированных по поводу пневмонии, пневмококк был обнаружен у 14 человек – 24,6% случаев (табл. 2). Восемь штаммов (57,1% изолятов),

обладали мультирезистентностью и относились к серотипам 19F и 19A. Фенотип резистентности был идентичен таковому у изолятов, выделенных от здоровых детей, за исключением чувствительности к амоксициллину: все выделенные штаммы обнаруживали резистентность к этому препарату (МПК=3 мг/л). К цефтриаксону все данные микроорганизмы оказались умеренно устойчивыми (МПК=0,75 мг/л).

Таблица 2

Характеристика штаммов *S. pneumoniae* от 14 детей с внебольничной пневмонией (ВВП) и 28 здоровых детей (ЗД)

Серотип / серогруппа	ВВП, абс.	ЗД, абс.	χ^2	p
19F	9	5	3,94	<0,05
19A	3	0	6,46	<0,05
23F	2	1	1,62	>0,05
3+37	0	8	4,94	<0,05
6ABC	0	3	1,62	>0,05
9LN	0	3	1,62	>0,05
7C(7B/40)	0	1	1,62	>0,05
35AC/42	0	1	0,51	>0,05
18ABCF	0	1	1,62	>0,05
15BC	0	1	1,62	>0,05
Нетипируемые	0	4	2,21	>0,05
Мультирезистентные	8	5	6,74	<0,01

Обсуждение полученных данных

Анализируя серотиповой пейзаж пневмококков у больных и здоровых детей, необходимо отметить то, что в группе сравнения он отличался значительным разнообразием: у здоровых детей обнаружено четыре серотипа и шесть серогрупп *S. pneumoniae*, в то время как у детей с внебольничной пневмонией – лишь три серотипа (табл. 2). При этом пневмококки типов 19F и 23F выявлялись и в мокроте больных, и в носоглотке здоровых детей, что подтверждает факт аутоинфицирования микроорганизмами, персистирующими в верхних дыхательных путях [1, 10]. В то же время, при внебольничной пневмонии достоверно чаще обнаруживались представители типов 19F и 19A, что свидетельствует о более высокой их вирулентности.

Также обращает на себя внимание присутствие в большом числе случаев (28,6%) в носоглотке здоровых детей пневмококков 3-го и 37-го серотипов (табл. 2). Их представители имеют выраженную полисахаридную капсулу, способствующую адгезии и длительной персистенции микроорганизмов на поверхности слизистых оболочек. Они способны вызывать тяжелые инвазивные заболевания (менингиты), а носители данных серотипов могут представлять эпидемиологическую опасность [9, 14]. Серотиповое соответствие антигенному составу 13-валентной пневмококковой вакцины у здоровых детей составило 46,5%, а у детей с пневмонией – 100%, что подтверждает целесообразность вакцинации детского населения против пневмококковых инфекций [11]. Заслуживает внимания и то, что у здоровых детей (хотя и реже, чем у больных) регистрировалось носительство пневмококков с усиленным сопротивлением антибактериальным препаратам. Основным устойчивым типом на нашем материале и у здоровых, и у больных оказался *S. pneumoniae* 19F.

Резистентность к макролидам с высокой МПК не позволяет рекомендовать препараты данной группы для лечения пневмококковой пневмонии. Результаты исследования свидетельствуют также о нецелесообразности назначения цефуроксима при внебольничной пневмонии у детей. Учитывая сниженную чувствительность изолятов пневмококка к пенициллину и амоксициллину, нужно обращать внимание на дозировку амоксициллина, которая, согласно российским рекомендациям, при МПК этого антибиотика более 2 мг/л может быть увеличена до 90 мг/кг в сутки [7]. Полученные нами данные подтверждают тем, что в 77,8% детям, у которых были выделены резистентные штаммы пневмококка, назначались цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) ввиду недостаточной клинической эффективности амоксициллина в дозе 50 мг/кг/сутки.

Таким образом, серотиповой пейзаж пневмококков у здоровых детей школьного возраста значительно отличается от такового у детей в возрасте до 5 лет, в то время как при внебольничной пневмонии подобных отличий не наблюдается [5, 9, 10]. Выявленные особенности устойчивости клинических штаммов

пневмококков к антибиотикам обуславливают необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Возможной мерой предотвращения распространения резистентности возбудителя следует считать вакцинопрофилактику пневмококковых инфекций.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015. 64 с. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines. Moscow: Original-Maket; 2015. 64 p. (In Russ..)]
2. Pneumonia: WHO Fact Sheet (November 7, 2016). URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (Accessed: December 6, 2018).
3. Children: Reducing mortality. WHO Fact Sheet (October 31, 2017). URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (Accessed: December 6, 2018).
4. Герпе Н.А., Малахов А.Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте: практическое руководство для врачей. М., 2005. 84 с. [Gerpe NA, Malakhov AB. Pneumococcal infection of the respiratory system in childhood. Practical guidelines for doctors. Moscow; 2005. 84 p. (In Russ..)]
5. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск, 2010. 128 с. [Kozlov RS. Pneumococci: Lessons from the past – a look into the future. Smolensk; 2010. 128 p. (In Russ..)]
6. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.: Миклош, 2006. 279 с. [Samsygina GA. Infections of the respiratory tract in young children. Moscow: Miklosh; 2006. 279 p. (In Russ..)]
7. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского и Т.В. Спичак. М.: Престо, 2014. 121 с. [Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Russian practical recommendations. Eds: Yakovleva SV, Sidorenko SV, Rafalskiy VV, Spichak TB. Moscow: Presto Publishing House; 2014. 121 p. (In Russ..)]
8. Ferreira M, Oliveira H, Costa e Silva N, Januário L, Rodrigues F. Paediatric invasive pneumococcal disease before universal vaccination: 1995–2015. *Acta Med Port.* 2017;30(6):457–62.
9. Mayanskiy N, Alyabieva N, Ponomarenko O, Lazareva A, Katosova L, Ivanenko A, et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis.* 2014;20:58–62.
10. Verstrheim DF, Høiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains colonizing children attending day-care centers in Norway. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2508–18.
11. Webster J, Theodoratou E, Nair H, Ang C, Zgaga L, Huda T, et al. An evaluation of emerging vaccines for childhood pneumococcal pneumonia // *BMC Public Health.* 2011;11(Suppl 3):S26.
12. PCR deduction of pneumococcal serotypes. URL: <https://www.cdc.gov/streplab/pcr.html> (Accessed: October 6, 2018).
13. EUCAST. Clinical breakpoints – bacteria (2017). URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (Accessed: November 6, 2018).
14. Sheppard CL., Kapatai G, Broughton K, Schaefer U, Hannah M, Litt DJ, Fry NK. Clinical streptococcal isolates, distinct from *Streptococcus pneumoniae*, but containing the β -glucosyltransferase *tts* gene and expressing serotype 37 capsular polysaccharide. *PeerJ.* 2017;5:e3571.

УДК 613.95:614.8.026.1:61:34

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-83-87

Особенности состояния здоровья школьников, нуждами которых пренебрегают

А.В. Ковалев¹, Н.А. Скоблина², Ю.В. Кеменова³

¹ Российский центр судебно-медицинской экспертизы, Москва, Россия;

² Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³ Бюро судебно-медицинской экспертизы Оренбургской области, Оренбург, Россия

Цель: разработка методики производства судебно-медицинских экспертиз в случаях пренебрежения нуждами детей. **Материал и методы.** Изучены 70 судебно-медицинских экспертиз в отношении детей и подростков, чьи законные представители обвинялись в том, что они пренебрегали потребностями своих воспитанников. Анализировались уголовные дела и медицинские документы. **Результаты.** Школьники, нуждами которых пренебрегали, имели низкий уровень нервно-психического развития, высокий уровень тревожности, негативный эмоциональный статус, обнаруживали неудовлетворенность семейной ситуацией. Структура их заболеваемости характеризовалась нарушениями психологического развития, запущенными формами патологии органов дыхания, кариесом, анемиями, потенциальной возможностью заражения туберкулезом. 40% детей имели дефицит массы тела, 28,6% – отставали в биологическом развитии, у 44,3% – была снижена мышечная сила. **Заключение.** Выделены две группы риска детей по пренебрежению их нуждами – дети из многодетных неполных семей и дети, чьи матери уклонялись от медицинского наблюдения во время беременности. Выявлен ряд факторов, характеризующих пренебрежение нуждами: ненадлежащее питание, несоблюдение правил гигиенического ухода и санитарных норм в месте проживания, необеспечение медицинской помощью, непредоставление адекватных условий проживания и развивающей среды, пренебрежение безопасностью и надзором, отсутствие режима. Комплексная оценка состояния здоровья детей в рамках судебно-медицинских экспертиз с учетом полученных данных позволит правоприменителю принять обоснованное решение при расследовании преступлений, ответственность за которые предусмотрена статьей 156 УК РФ.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, пренебрежение нуждами ребенка, физическое развитие, состояние здоровья

Поступила в редакцию 17.05.2019 г. Принята к печати 25.09.2019 г.

Для цитирования: Ковалев А.В., Скоблина Н.А., Кеменова Ю.В. Особенности состояния здоровья школьников, нуждами которых пренебрегают. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:83–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-83-87

Для переписки: Кеменова Юлия Викторовна – судебно-медицинский эксперт отдела сложных судебно-медицинских экспертиз БСМЭ Оренбургской области (460000, г. Оренбург, ул. Кирова, 40), ORCID: 0000-0002-4208-8771; e-mail: ykemeneva@gmail.com

Characteristics of health of neglected schoolchildren

A.V. Kovalev¹, N.A. Skoblina², Yu.V. Kemeneva³

¹ Russian Centre for Forensic Medical Expertise, Moscow, Russia; ² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³ Bureau of Forensic Medical Expertise, Orenburg, Russia

Objective. The objective is to develop methods of a process of forensic medical examinations in neglected schoolchildren cases. **Methods:** 70 forensic medical examinations of children and adolescents were studied, whom legal representatives were accused of neglecting needs of their foster children. Criminal cases and medical documents were analyzed. **Results:** Neglected schoolchildren had low neuropsychic development, high level of anxiety, negative emotional state, were dissatisfied with family situation. The structure of their disease was characterized by impaired psychological development, advanced stage of pulmonary diseases, dental caries, anemia, potential risk of tuberculosis infection. 40% of children had weigh deficit, 28.6% were retarded, and 44.3% had decreased muscle strength. **Conclusions:** Children were divided into two risk groups depending on neglecting of their needs: children from multiple children single parenting families and children whose mothers avoided medical observation during pregnancy. The range of factors indicating needs neglecting were detected: malnutrition, disregard of hygiene care and sanitary regulations at home, lack of medical care, lack of appropriate living conditions and learning environment, disregard of safety and supervision, absence of day regimen. The comprehensive assessment of children health condition under forensic medical examinations with account of obtained data will allow an enforcer to make a well-founded decision when investigating crimes, which are punishable under Criminal Rule 156 of the Russian Federation.

Keywords: forensic medical examination, child neglect, physical development, health assessment

Received: 17 May 2019; Accepted: 25 September 2019

For citation: Kovalev AV, Skoblina NA, Kemeneva YuV. Characteristics of health of neglected schoolchildren. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:83–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-83-87

Corresponding author: Yuliya V. Kemeneva, MD, judicial medical expert, Bureau of Forensic Medical Expertise (40 Kirova St., Orenburg, 460000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4208-8771; e-mail: ykemeneva@gmail.com

Демографическое будущее России зависит от численности детского населения. Медианные значения аналитического прогноза предсказывают падение числа женщин репродуктивного возраста в нашей стране на 30 % с 2003 г. (достигнутый максимум) по 2043 г. (минимум для первой половины XXI века), в связи с чем избежать сокращения детского населения невозможно даже при росте рождаемости, наблюдаемом в последнее время [1]. Сложившаяся ситуация диктует необходимость в улучшении мер профилактического характера, направленных на сохранение здоровья детей и снижение детской смертности.

Состояние здоровья ребенка зависит не только от организации, уровня и качества медицинской помощи. Усилия медицинских работников могут быть напрасными, если законные представители халатно относятся к здоровью несовершеннолетнего вопреки нормам Семейного кодекса РФ, в 63-й статье которого указано, что родители обязаны заботиться о здоровье, физическом, психическом, духовном и нравственном развитии своих детей.

Проблема отсутствия внимания и заботы к ребенку, пренебрежения его нуждами со стороны ответственных лиц существует во всем мире. Согласно определению, пренебрежение основными потребностями ребенка (небрежное отношение к нему, заброшенность, англ. – neglect) – постоянное или периодическое неисполнение родителями или лицами, их заменяющими, своих обязанностей по удовлетворению потребностей ребенка в развитии и заботе, пище и крове, медицинской помощи и безопасности, приводящее к ухудшению состояния его здоровья, нарушению развития или получению травмы [2]. По данным тех стран, где ведется статистический учет всех видов жестокого обращения с детьми, пренебрежение их нуждами встречается чаще всего [3]. Неестественная детская смертность и травматизм за рубежом расцениваются преимущественно как результат пренебрежения нуждами ребенка – преступной халатности, в то время как в России такие инциденты в основном относятся к категории несчастных случаев. Несмотря на то, что диагноз «заброшенность» или «пренебрежение нуждами» (neglect) существует в XIX классе Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра под кодом T74.0 и представляет собой подрубрику синдрома жестокого обращения, в связи с неосведомленностью медицинских работников и отсутствием четких критериев, он устанавливается крайне редко [4]. В свете повышенного внимания к качеству оказания медицинской помощи населению этот пробел имеет отрицательные правовые последствия в первую очередь для самих медицинских работников и медицинских организаций [5].

Уголовно-правовой нормой, имеющей профилактическое значение, предупреждающей безнадзорность и преступность среди несовершеннолетних, а также совершение более тяжких преступлений в их отношении, служит статья 156 УК РФ, предусматривающая уголовную ответственность за ненадлежащее исполнение

обязанностей по воспитанию несовершеннолетнего. Согласно сложившейся в отечественном уголовном судопроизводстве практике в рамках предварительного расследования преступлений по статье 156 УК РФ назначается судебно-медицинская экспертиза. Определение степени тяжести вреда здоровью, причиненного телесными повреждениями, установление механизма и давности телесных повреждений у детей имеют свои особенности, однако в целом не вызывают существенных трудностей. Между тем, до настоящего времени не разработан алгоритм, и отсутствуют методические рекомендации по судебно-медицинской экспертизе состояния здоровья несовершеннолетних, чьими нуждами пренебрегают, проживающих в условиях непредоставления необходимого питания, жилья, развивающей среды, ухода и т. п., чем они, в силу своего возраста, не могут обеспечить себя самостоятельно.

Цель исследования: разработка методики производства судебно-медицинских экспертиз в случаях пренебрежения нуждами детей.

Материал и методы

Материалом для исследования стали 70 судебно-медицинских экспертиз по уголовным делам, возбужденным по статье 156 УК РФ, и данные проверок по подозрению в неисполнении обязанностей по воспитанию несовершеннолетних, соединенного с жестоким обращением. Все экспертизы были проведены в 2012–2017 гг. отделом сложных судебно-медицинских экспертиз Бюро судебно-медицинской экспертизы Оренбургской области в отношении несовершеннолетних (7–17 лет) – 39 мальчиков и 31 девочки. Изучались материалы уголовных дел, медицинская документация, начиная с беременности матери до момента экспертизы, описания осмотров несовершеннолетних экспертными комиссиями, в состав которых входили врачи-педиатры, психологи, гигиенисты, детские хирурги и другие специалисты. Во время осмотров с помощью стандартной антропометрической методики анализировалось физическое развитие детей: измерялись длина и масса тела, функциональные показатели – жизненная емкость легких и мышечная сила кистей рук. По шкале Таннера оценивались показатели полового развития, составлялась зубная формула. Анализ физических параметров проводился по региональным нормативам, функциональные показатели сопоставлялись с возрастными половыми стандартами [6, 7].

Нервно-психическое здоровье исследовалось с использованием экспресс-методов при профилактических медицинских осмотрах, психологических и социологических методик [8]. Уровень тревожности оценивался по тестам «Красивый рисунок» и «Выбери нужное лицо» Р. Тэмбла, М. Дорки, В. Амена, шкале явной тревожности – C-MAS (The Children's Form of Manifest Anxiety Scale), опроснику Спилберга (выбор зависел от возраста ребенка и уровня его развития). Для определения эмоционального состояния проводился цветовой тест М. Люшера. Семейные взаимоотношения

в восприятии ребенка анализировались по методикам Рене-Жиля и «Рисунок семьи» К. Рассела и С. Ширна. Для оценки умственного развития, уровня интеллекта, познавательных психологических процессов (внимания, восприятия, памяти, мышления и речи), выявления педагогической и социальной запущенности, патологических привычных действий, девиантного и делинквентного поведения выполнялось анкетирование учителей. Структура заболеваемости на момент обследования ребенка оценивалась по данным обращаемости, профилактических осмотров и госпитализаций.

Работа выполнена с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинской декларации и директивах Европейского сообщества (8/609 ЕС).

Результаты исследования

Из анализируемого контингента несовершеннолетних в городах Оренбургской области проживали 33 ребенка (47,1%), сельского населения было незначительно больше – 52,9% (37 детей). 35,7% детей исследуемой группы были из неполных многодетных семей, что намного превышало данные по региону – в Оренбургской области доля неполных многодетных семей в 2012–2018 гг. составляла 0,8% [9]. У 45 несовершеннолетних (64,2%) законные представители были зависимы от алкоголя, наркотиков или сект, что превышало количество семей, где родители не имели синдрома зависимости. По данным материалов дел было установлено, что почти в половине случаев (42,9%) дети подвергались психологическому (унижения, оскорбления), в 37,1% – физическому, трое школьников (4,3%) – сексуальному насилию (учитывались только доказанные факты). У трех мальчиков среднего и старшего школьного возраста (4,3% наблюдений) были зафиксированы попытки суицида.

Анализ материалов проверок и медицинской документации позволил выделить ряд ведущих факторов, неблагоприятно влияющих на детей. Ненадлежащее питание установлено у большинства несовершеннолетних – 67 человек (95,7%). В месте проживания детей отсутствовали продукты, готовые к употреблению, учащиеся не питались в школе по причине отказа их законных представителей от оплаты, питание было нерегулярным, недостаточным и несбалансированным.

Несоблюдение правил гигиенического ухода и санитарных норм в месте проживания отмечено в 94,3% случаев. Дети нерегулярно купались, у них отсутствовали средства личной гигиены (зубная щетка, полотенце и пр.), постельное белье было грязным или отсутствовало и т.п. Санитарное состояние жилого помещения, где они проживали, было неудовлетворительным: наблюдалась грязь, пыль, насекомые и т.п. Непредоставление адекватных условий проживания с нарушением организации пространства (беспорядок), отсутствием необходимой мебели (спальное место, письменный стол, шкаф для одежды и пр.) и нарушением воздушно-теплого режима установлено для 61 ребенка (87,1%).

Пренебрежение безопасностью отмечено в 84,3% случаев: несовершеннолетние бесконтрольно проводили время на улице, в жилых помещениях была неисправна электропроводка и дымоизвещатели. В зонах, доступных детям, в силу своего возраста не осознающим опасности последствий, находились кипящие жидкости, лекарственные препараты, алкогольные напитки, провода под электрическим напряжением, острые предметы. Сочетание пренебрежения безопасностью среды и надзором также включало нахождение детей без наблюдения взрослых на балконах и подоконниках, возле открытых водоемов. В 80% случаев зарегистрировано непредоставление режима сна и бодрствования, соответствующего возрасту.

Не были обеспечены медицинской помощью в должном объеме 53 ребенка (75,7%). Дети несвоевременно обращались за медицинской помощью при заболеваниях средней тяжести, что ухудшало их состояние и приводило к рецидивам заболеваний, зафиксированы отказы от госпитализации при наличии тяжелых заболеваний, угрожающих жизни и здоровью детей. Пренебрежение здоровьем будущего ребенка проявлялось у матерей и во время беременности – 33 женщины (47,1%) в период беременности уклонялись от обследования, 27,1% из них не состояли на учете в женской консультации, 14,3% состояли, но уклонялись от обследования, в 5,7% случаев была зарегистрирована поздняя первая явка. Следует отметить, что, по данным Министерства здравоохранения Оренбургской области (сводный отчет «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам»), доля родильниц, проживающих в регионе, не состоявших на учете в женской консультации во время беременности в 2012–2017 гг., находилась в пределах 1%.

Непредоставление развивающей среды установлено в 61,4% случаев. Дети не учились в школе, или пропускали занятия по неуважительным причинам, несвоевременно начинали учебу, не посещали дополнительные секции и кружки, в жилых помещениях, где они проживали, отсутствовали развивающие материалы, соответствующие возрасту.

Результаты исследования несовершеннолетних всех возрастных групп показали, что только 38,6% из них имели нормальное физическое развитие, в 40% наблюдений зарегистрирован дефицит массы тела. Резко дисгармоничное развитие отмечено у 13 несовершеннолетних (18,6%). По уровню биологического развития почти у трети детей (28,6%) была установлена задержка: на момент обследования они отставали от паспортного возраста. Детей с ускоренным биологическим развитием в исследуемой группе выявлено не было. У 27 школьников (44,3%) была снижена мышечная сила кистей рук, у 6 (8,6%) – жизненная емкость легких (ниже средней).

По данным обследования, проведенного в рамках комплексных экспертиз с участием педагога-психолога, сведениям из медицинских документов, результатам анкетирования учителей, у 64 школьников (91,4%) наблюдалось снижение уровня познавательных

психологических процессов, отмечались недостаточные сведения об окружающем мире и педагогическая запущенность. У 20 детей (28,6%) диагностированы речевые нарушения. У большинства несовершеннолетних (88,6%) отмечался высокий уровень тревожности. В 85,7% случаев зафиксированы отклонения в эмоциональном статусе, которые проявлялись неустойчивым эмоциональным состоянием, наличием раздражительного, возбужденного либо подавленного настроения. Лишь у 14,3% детей преобладали положительное эмоциональное состояние и настроение. 84% несовершеннолетних отразили в тестах, что воспринимают семейную ситуацию как неблагоприятную: регистрировались конфликтность, чувство неполноценности, неудовлетворение сложившейся ситуацией. У 12 школьников (17,1%) выявлены психосоматические заболевания и патологические привычные действия (кардиалгии, цефалгии, онихофагия, трихотилломания и пр.). У 7 подростков (10%) наблюдалось делинквентное поведение.

В структуре заболеваемости на первом месте (24,6% случаев) располагались психические расстройства и расстройства поведения (класс V МКБ-10). Данный класс болезней в 60,2% случаев был представлен смешанными специфическими нарушениями психологического развития (F80–F89): расстройствами речи и языка (F80), расстройствами развития учебных навыков (F81). 23,3% школьников с психическими расстройствами и расстройствами поведения имели диагноз «умственная отсталость», 10% – «неорганический энурез». На втором месте (18% случаев) находились болезни органов пищеварения (класс XI МКБ-10), среди которых преобладал кариес (84,1%). На третьем месте (10,3% случаев) стояли болезни органов дыхания (класс X МКБ-10), половина из которых была представлена бронхитами и пневмониями, что, вероятно, связано с несвоевременным обращением за медицинской помощью по поводу легких форм острых респираторных заболеваний. Четвертое место (9% случаев) заняли травмы, которые в 80% наблюдений были представлены поверхностными повреждениями от воздействия тупых твердых предметов (кровоподтеки, ссадины, ушибы мягких тканей, поверхностные раны). На пятом месте (7,8% случаев) оказалась потенциальная опасность для здоровья, связанная с инфекционными болезнями (Z20–Z29; класс XXI МКБ-10). Все эти дети имели контакт с больными туберкулезом (тубконтакт). Во всех наблюдениях, по данным материалов уголовных дел и проверок, в местах проживания несовершеннолетних санитарно-эпидемиологическая обстановка была неблагоприятной, не выполнялись требования врачей-фтизиатров по проведению необходимых профилактических мероприятий. Шестое место (5,3% случаев) принадлежало заболеваниям крови – анемиям, связанным с недостаточным питанием (D50–D53 МКБ-10). Во всех случаях, по данным материалов уголовных дел и проверок, питание школьников было ненадлежащим.

Обсуждение полученных данных

Проведенное исследование позволило выявить условия жизни школьников, нуждами которых пренебрегают, по наиболее объективным данным – сведениям из материалов уголовных дел и проверок (акты обследования жилищных условий несовершеннолетних, свидетельские показания соседей, родственников и учителей). Семь ведущих неблагоприятных факторов регистрировались в совокупности и характеризовались бездействием со стороны законных представителей ребенка: 1) ненадлежащее питание, 2) несоблюдение правил гигиенического ухода и санитарных норм в месте проживания, 3) обеспечение медицинской помощью, 4) непредоставление адекватных условий проживания, 5) непредоставление развивающей среды, 6) пренебрежение безопасностью, 7) отсутствие режима.

Особенностями детей, нуждами которых пренебрегают, можно назвать дисгармоничность физического и задержку биологического развития, сниженную мышечную силу. В то же время жизненная емкость легких, в отличие от мышечной силы, не отражала негативного влияния социальных факторов при индивидуальной оценке физического развития, что подтверждают результаты исследования функциональных показателей современных школьников, свидетельствующие о том, что респираторные резервы преобладают над резервами мышечной системы [6]. Нервно-психическое здоровье несовершеннолетних отличалось снижением уровня познавательных процессов, педагогической запущенностью, высокой тревожностью, отклонениями в эмоциональном статусе, неудовлетворенностью в восприятии семейной ситуации. Структура заболеваемости школьников характеризовалась нарушениями психологического развития, запущенными формами заболеваний органов дыхания, кариесом, анемиями, потенциальной возможностью заражения туберкулезом. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования состояния здоровья и психологического состояния детей из социально-неблагополучных семей, воспитанников детских домов и учреждений закрытого типа [10, 11, 12].

Несмотря на обилие иностранной литературы по диагностике признаков жестокого обращения, состояние здоровья детей, нуждами которых пренебрегают, изучено мало, так как система профилактики в западных странах устроена таким образом, что дети изымаются из неблагоприятных условий даже при подозрении на насилие и пренебрежение нуждами. Тем не менее опубликованные ранее результаты исследований зарубежных ученых также свидетельствуют о задержке физического и нервно-психического развития у детей, подвергающихся жестокому обращению, о психических расстройствах, дефицитных анемиях, запущенных заболеваниях полости рта и риске заражения туберкулезом [13, 14].

Результаты исследования позволили выделить группы риска несовершеннолетних, подверженных

пренебрежению нуждами: дети, проживающие в неполных многодетных семьях и родившиеся от матерей, уклоняющихся от обследования во время беременности.

Заключение

Производство судебно-медицинских экспертиз по материалам уголовных дел, возбужденных по статье 156 УК РФ и по материалам проверок по фактам ненадлежащего воспитания, сопряженного с жестоким обращением с несовершеннолетним, должно иметь комплексный характер. Такие экспертизы необходимо осуществлять с участием педиатра, педагога-психолога и других профильных специалистов в зависимости от обстоятельств дела. Оценка состояния здоровья детей должна включать исследование физического развития, нервно-психического здоровья и заболеваемости. Задача экспертной комиссии – выявление негативного влияния на состояние здоровья условий и обстоятельств, описанных в уголовном деле. Особенности здоровья школьников, нуждами которых пренебрегают, установленные в рамках настоящего исследования, должны определять направление диагностического поиска.

Физическое развитие ребенка служит не только показателем состояния его здоровья на момент обследования, но и характеризует процесс морфологического развития, в том числе отражает продолжительность воздействия неблагоприятных факторов, что чрезвычайно важно для доказывания объективной стороны преступления – систематичности (единичные эпизоды неудовлетворения отдельных потребностей и интересов несовершеннолетнего к рассматриваемой категории преступлений не относятся) [15]. Комплексное изучение здоровья детей в рамках судебно-медицинских экспертиз в случаях ненадлежащего воспитания, соединенного с жестоким обращением, позволит правоприменителю принять обоснованное решение, руководствуясь объективными данными, а также повысить выявляемость одного из наиболее труднодоказуемых преступлений.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. Состояние здоровья детей современной России. Выпуск 20. М.: ПедиатрЪ, 2018. 120 с. [Baranov AA, Albitskiy VYu, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN. The state of health of children in modern Russia. Moscow: Pediatr; 2018. 120 p. (In Russ..)]
2. Цымбал Е.И. Жестокое обращение с детьми: причины, проявления, последствия. М.: Российский благотворительный фонд НАН, 2010. 272 с. [Tsymbal EI. Child abuse: Causes, signs, consequences. M.: Russian Charity Fund NAN; 2010. 272 p. (In Russ..)]
3. Joffe MD, Giardino AP, O'Sullivan AL. Neglect and abandonment. *Child maltreatment: A clinical guide and reference*. St. Luis: G.W. Medical publishing, Inc.; 2005:153–93.
4. Григович И.Н., Мокуров С.М. «Синдром жестокого обращения с ребенком» – медицинский диагноз. *Детская больница*. 2012;3:9–13. [Grigovich IN, Mokurov SM. "Child abuse syndrome" – the medical diagnose. *Children clinic*. 2012;3:9–13. (In Russ..)]
5. URL: <http://www.kirov.sledcom.ru/news/item/1303689> (Accessed: March 17, 2019).
6. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А. Морфофункциональное развитие современных школьников. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 352 с. [Kuchma VR, Milushkina OYu, Skobolina NA. Morphofunctional development of modern schoolchildren. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 352 p. (In Russ..)]
7. Универсальная оценка физического развития младших школьников: пособие для медицинских работников. Под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучмы, Л.М. Сухаревой и др. М.: НЦЗД РАМН, 2010. 34 с. [Universal assessment of physical development of elementary school children. Baranov AA, Kuchma VR, Sukhareva LM, et al. (eds). Moscow: NTsZD RAMN; 2010. 34 p. (In Russ..)]
8. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Храмов П.И., Рапопорт И.К., Звездина И.В., Соколов С.Б. и др. Руководство по гигиене детей и подростков, медицинскому обеспечению обучающихся в образовательных организациях: модель организации, федеральные рекомендации оказания медицинской помощи обучающимся. М.: НЦЗД, 2016. 610 с. [Kuchma VR, Sukhareva LM, Khramtsov PI, Rapoport IK, Zvezdina IV, Sokolov SB, et al. Guidance manual of hygiene in children and adolescents, medical care of students in educational organization: pattern of organization, federal recommendation for medical care of students. Moscow: NTsZD; 2016. 610 p. (In Russ..)]
9. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/motherhood/# (Accessed: January 15, 2019).
10. Болотников И.Ю. Комплексное медико-социальное исследование состояния здоровья подростков, оставшихся без попечения родителей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Мю, 2008. 46 с. [Bolotnikov IYu. Complex medical and social study of the health of adolescents left without parental care: Author's abstract of a doctoral thesis in medical science. Moscow; 2008. 46 p. (In Russ..)]
11. Дашкина И.В. Медико-социальный статус воспитанников учреждений закрытого типа для подростков с девиантным поведением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с. [Dashkina IV. Medical and social status of adolescents with deviant behavior kept in special custodial institutions: Author's abstract of a candidate's thesis in medical science. Moscow; 2005. 25 p. (In Russ..)]
12. Милушкина О.Ю. Санитарно-эпидемиологическое благополучие учреждений для детей-сирот и его взаимосвязь с физическим развитием и состоянием здоровья воспитанников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 23 с. [Milushkina OYu. Sanitary and epidemiological well-being of orphan children's institutions and its correlation with children's health and physical development: Author's thesis of candidate's dissertation of medical science. Moscow, 2002. 23 p. (In Russ..)]
13. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001349.
14. Wright CM. What is weight faltering (failure to thrive) and when does it become a child protection issue? *Child neglect: Practice issues for health and social care*. London: J. Kingsley Publishes; 2005:168–87.
15. Мусейбов А.Г. Неисполнение обязанностей по воспитанию несовершеннолетнего (квалификация и расследование): учебно-методическое пособие. М.: ВНИИ МВД России, 2011. 69 с. [Museibov AG. Failure to fulfill the duties of raising a minor (subsumption and investigation): Study guide. Moscow: VNIИ MVD of Russia; 2011. 69 p. (In Russ..)]

УДК 616-053.36-056.25/.43-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-88-90

Совершенствование диагностического алгоритма при гастроинтестинальной форме пищевой аллергии у младенцев

М.Ю. Денисов, Е.В. Гильд

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Цель: усовершенствовать неинвазивный диагностический алгоритм (НДА) выявления пищевой аллергии (ПА) у детей первых месяцев жизни. **Материал и методы.** Проведено клинико-anamnestическое обследование и последующее динамическое наблюдение за 26 детьми в возрасте от 1 недели до 9 месяцев, поступивших с жалобами на колики, диарею, вздутие живота и кожные высыпания. Первичный скрининг проведен по системе CoMiSS, далее целенаправленно собраны данные анамнеза согласно НДА. **Результаты.** У 34,6% младенцев, благодаря усовершенствованному НДА, на раннем этапе диагностирована ПА. Динамическое наблюдение позволило говорить о наличии ПА у 46,1% пациентов. **Заключение.** Опросник показал высокую клиническую эффективность и специфичность, превышающую существующие аналоги для неинвазивной диагностики синдрома мальабсорбции у младенцев.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, непереносимость лактозы, неинвазивный диагностический алгоритм

Поступила в редакцию 20.03.2019 г. Принята к печати 08.08.2019 г.

Для цитирования: Денисов М.Ю., Гильд Е.В. Совершенствование диагностического алгоритма при гастроинтестинальной форме пищевой аллергии у младенцев. *Тихоокеанский мед. журнал.* 2019;4:88–90. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-88-90

Для корреспонденции: Денисов Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии НГУ (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1), ORCID: 0000-0003-1173-7553; e-mail: mi.den@mail.ru

Improved diagnostic algorithm for gastrointestinal food allergy in infants

M.Yu. Denisov, E.V. Gild

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Objective: The objective is to improve non-invasive diagnostic algorithm (NDA) to identify food allergy (FA) in infants since their first months of live. **Methods:** We have done clinical and anamnestic examination and subsequent follow-up of 26 infants aged from 1 week old to 9 months old having admitted with complaints about colics, diarrhea, abdominal distension and skin rashes. Primary screening was performed using CoMiss tool, then anamnesis data was collected according NDA. **Results:** FA was diagnosed in 34.6% of infants due to improved NDA. Case follow-up suggested the presence of FA in 46.1% of patients. **Conclusions:** The questionnaire showed a high clinical effectiveness and uniqueness, exceeding current alternatives for non-invasive diagnostics of malabsorption syndrome in infants.

Keywords: children, food allergy, lactose intolerance, non-invasive diagnostic algorithm

Received: 20 March 2019; Accepted: 8 August 2019

For citation: Denisov MYu, Gild EV. Improved diagnostic algorithm for gastrointestinal food allergy in infants. *Pacific Medical Journal.* 2019;4:88–90. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-88-90

Corresponding author: Mikhail Yu. Denisov, MD, PhD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medicine and Psychology of NSU (1 Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russian Federation), ORCID: 0000-0003-1173-7553; e-mail: mi.den@mail.ru

Аллергические заболевания – одна из актуальных проблем современной медицины. Аллергия на белок коровьего молока (АБКМ), наряду с аллергией на куриный белок – наиболее распространенные варианты пищевой аллергии (ПА) у детей всех возрастных групп. Известно, что аллергическая патология в младенческом возрасте в большинстве случаев связана с употреблением коровьего молока. Аллергия на белок куриных яиц, соевый белок и орехи у пациентов первых месяцев жизни фактически не встречается. После введения прикормов ПА имеет четкую связь с определенными продуктами, но по проявлениям мало отличается от АБКМ. Картина ПА при приеме смеси на основе соевого белка идентична АБКМ, единственная разница здесь состоит в триггерном белке [1, 2, 3]. В данном исследовании у детей первых месяцев жизни в первую очередь будет рассматриваться диагностика АБКМ. Истинная аллергия на этот животный белок встречается у 2–7,5% представителей

указанной возрастной категории, однако клиническая картина, по которой можно заподозрить АБКМ, встречается значительно чаще – в 10–15% случаев [3, 4, 5, 6].

Основными факторами дебюта этой ПА служат генетическая предрасположенность, долактационное и раннее искусственное вскармливание, незрелость желудочно-кишечного тракта, некоторые условия окружающей среды. Было установлено, что при наличии аллергической патологии у одного родителя риск АБКМ для ребенка возрастает до 20–40%, а в ситуации, когда оба родителя имеют отягощенный анамнез по аллергической патологии степень этого риска увеличивается вдвое [6]. Ситуация ухудшается при вскармливании цельномолочной смесью, раннем введении прикормов (особенно в условиях незрелого пищеварительного тракта, когда энтероциты обладают повышенной проницаемостью, и макромолекулы белков животного молока усваиваются в малоизмененном виде).

Энтероцеллюлярная незрелость возникает вследствие множества акушерско-гинекологических проблем: преэклампсия, перенесенные во время беременности инфекции, дефицит в питании фолиевой кислоты, магния и полиненасыщенных жирных кислот. В постнатальный период использование в питании матери и ребенка некачественной воды, воздействие загрязненного воздуха, например, в мегаполисах, курение родителей повышают сенсбилизацию детского организма [3, 4, 7, 8].

При иммуноглобулин-Е-опосредованном патогенезе сроки развития аллергических реакций после попадания белков в пищеварительный тракт могут варьироваться от нескольких минут до 2–3 часов. При не-иммуноглобулин-Е-опосредованном механизме они, как правило, развиваются через 7–14 дней. Реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов могут сочетаться у одного и того же пациента [3, 9].

Клинические проявления АБКМ разделяют на гастроинтестинальные, респираторные, дерматологические и генерализованные. Гастроинтестинальные симптомы встречаются у 50–60 % детей раннего возраста, и их связывают с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта и аллергическим воспалением. Симптомы данной формы ПА разнообразны: упорные срыгивания, рвота, колики и метеоризм, диарея. Отмечаются дистальные кишечные микрокровоотечения, чаще неявного характера.

Несмотря на яркие проявления, постановку диагноза АБКМ нельзя назвать тривиальной задачей. Неспецифическую гастроинтестинальную симптоматику в первые недели жизни следует дифференцировать с транзиторной лактазной недостаточностью, которая также протекает со схожей симптоматикой (колики, метеоризм, диарея) и неопределенными дерматологическими проявлениями из-за бродильной диспепсии [3, 9].

Ранее европейскими гастроэнтерологами представлена система CoMiSS (the Cow's Milk-related Symptom Score) [11]. Она в ряде случаев помогает осуществить первичный скрининг АБКМ. Однако данная оценка оказалась несовершенной, так как CoMiSS не учитывает ряд чрезвычайно важных для дифференциальной диагностики моментов, таких как отягощенный акушерский анамнез, характер долактационного питания новорожденного, аллергологический анамнез родителей [12]. Из-за несовершенства клинико-анамнестических параметров этой шкалы предпринимались попытки повысить качество диагностики АБКМ биохимическими тестами испражнений [13]. Программа с этими тестами сложна и дорогостояща, что не позволяет внедрить ее в повседневную клиническую практику, несмотря на высокую эффективность. Мы считаем, что первичный клинико-анамнестический поиск здесь должен быть уточнен рядом «усиливающих моментов». Поэтому целью исследования стала оценка возможностей усовершенствованного неинвазивного диагностического алгоритма (НДА) в отношении ПА на белок коровьего молока у пациентов младенческого возраста со специфическим гастроинтестинальным симптомокомплексом.

Материал и методы

Проведено клинико-анамнестическое обследование с последующим наблюдением в течение нескольких месяцев после рождения за 26 детьми в возрасте от 1 недели до 9 месяцев, родители которых обратились на прием к гастроэнтерологу с жалобами на колики, диарею, вздутие живота и кожные высыпания. В начале родителей анкетировали по CoMiSS, в результате чего выделялись дети с достоверными симптомами ПА. При сборе дополнительного анамнеза уточнялись следующие положения: аллергологический анамнез обоих родителей, начиная с раннего возраста, по возможности оценка младенческих фотографий родителей для выявления признаков «аллергического диатеза» (характерные высыпания на лице), соматический и акушерско-гинекологический статус матери до беременности (период бесплодия, аборты, прерванные и замершие беременности и др.), особенности беременности и родов (преэклампсия, плацентарная недостаточность, тромбофилии, угроза прерывания, кесарево сечение и др.), лекарственная терапия в период беременности и родов, срок гестационного возраста, антропометрические показатели новорожденного, его соматический статус, характер вскармливания в долактационный период и последующие недели. Если родители затруднялись ответить на поставленные вопросы, то приступали к анализу медицинской документации – карты беременной и выписки из истории родов. В последующем все полученные при опросе и анализе документации данные сопоставлялись, и принималось решение о наиболее вероятной гипотезе заболевания. Окончательное подтверждение той или иной патологии осуществлялось на основании динамического наблюдения за младенцами до истечения девятимесячного возраста.

Все родители подписали информированное согласие на участие в научном исследовании, копии документов хранятся в первичной медицинской документации.

Результаты исследования

В результате анкетирования по системе CoMiSS выявлено 9 младенцев с признаками ПА на белок коровьего молока. Остальные 17 детей предварительно были классифицированы как лица с первичной транзиторной непереносимостью лактозы (ТНЛ) и/или с другими вариантами мальабсорбции. На втором этапе в ходе детализированного анализа всей совокупности данных, изложенных выше, пациенты были разделены на четыре группы: 1-я – 5 детей с гастроинтестинальной формой ПА, диагностированной на основе CoMiSS и НДА; 2-я – 5 детей, диагноз ПА установлен только на основе CoMiSS (вероятный диагноз – ТНЛ); 3-я – 4 ребенка, у которых гастроинтестинальная форма ПА диагностирована по данным НДА (результаты по CoMiSS негативные); 4-я – 12 детей с ТНЛ (АБКМ не подтверждена обоими способами).

Уточнению диагноза способствовали сведения, полученные в ходе дополнительного анкетирования и анализа медицинской документации. Девятимесячное наблюдение за всеми детьми позволило говорить о высокой валидности НДА (специфичность – 92,3 %). К сожалению, сбор уточненных сведений крайне сложен, занимает много времени и может быть рекомендован только для гастроэнтерологов и заинтересованных педиатров. Так, все 9 детей с ПА, диагностированной по уточненному НДА (1-я и 3-я группы), имели упорное течение аллергического процесса, несмотря на все предпринимаемые меры, включая вскармливание лечебными гидролизованными и аминокислотными смесями. Дети, находившиеся на грудном вскармливании (6 из этих 9 пациентов), при введении прикорма продемонстрировали классическую картину атопического дерматита. С другой стороны, младенцы с транзиторной непереносимостью лактозы (4-я группа) находились в благоприятной клинической ситуации: у них к 5–6-му месяцам жизни полностью или частично нивелировалась гастроэнтерологическая симптоматика. Однако трое из 17 пациентов с ТНЛ к периоду освоения 2–3-го прикормов и провокации со стороны родителей в отношении молочной продукции (кефир, творог) сформировали клинику аллергической патологии с пищеварительными и дерматологическими симптомами. То есть оказалось, что 12 из 26 пациентов (46,1 %), наблюдаемых с рождения до 9 месяцев жизни, страдали именно ПА с поражением органов пищеварения и кожи.

Обсуждение полученных данных

Наш многолетний опыт показывает, что гастроинтестинальная ПА практически никогда не встречается в изолированной форме, обычно диагностируется множественная симптоматика поражения тех или иных органов. Респираторные симптомы в младенческом возрасте редки, в то время как дерматологические признаки в форме папулезных высыпаний, мокнущей экземы и даже ангионевротического отека наблюдаются в подавляющем большинстве случаев. Для последующих лет жизни доказана высокая роль АБКМ в генезе «атопического марша» – последовательном развитии дерматита, бронхиальной астмы и поражения других систем [10].

По опроснику CoMiSS оцениваются частота криков младенца, а также частота стула и плотность каловых масс, наличие кожных и респираторных аллергических реакций [11]. Безусловно, это очень важные симптомы, но окончательный диагноз ПА не может базироваться исключительно на них. Так, скрининговый тест CoMiSS в четырех случаях на нашем материале оказался неэффективен, продемонстрировав отрицательные результаты у детей с развернутой в последующем клиникой ПА.

В уточненном НДА существенное внимание уделено анализу множественной информации. Диагноз ТНЛ базируется на таких фактах, как нарушения соматического и акушерско-гинекологического здоровья матери до зачатия и в ходе беременности и родов, укороченный

срок гестации, пограничные антропометрические показатели, другие признаки незрелости желудочно-кишечного тракта (например, конъюгационная желтуха более двух недель). Ошибочный диагноз пищевой аллергии по CoMiSS (по сравнению с нашим алгоритмом) мог быть установлен у трети младенцев.

Заключение

Уточненный алгоритм диагностики пищевой аллергии у младенцев первых месяцев жизни показал свою высокую практическую эффективность и специфичность, превышающую существующие аналоги для неинвазивной диагностики синдрома мальабсорбции той или иной этиологии. Несмотря на всю сложность исследования, данный тип оценки всей совокупности клинико-anamnestических данных может быть использован гастроэнтерологами и педиатрами.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Elbert NJ, Kiefte-de Jong JC, Voortman T. Allergenic food introduction and risk of childhood atopic diseases. *PLoS One*. 2017; 12(11):e0187999.
2. Goldsmith AJ, Koplin JJ, Lowe AJ, et al. Formula and breast feeding in infant food allergy: A population-based study. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(4):377–84.
3. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–9.
4. Heine RG. Gastrointestinal food allergies. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:1–80.
5. Mousan G, Kamat D. Cow's milk protein allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(11):1054–63.
6. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, et al. Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(2):61–73.
7. Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):394–9.
8. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:25–44.
9. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642–72.
10. Roberts G, Lack G. Food allergy and asthma – what is the link? *Paediatr Respir Rev*. 2003;4(3):205–12.
11. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):334–9.
12. Prescott SL. Allergic disease: Understanding how in utero events set the scene. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):366–72.
13. Шуматова Т.А., Катенкова Э.Ю., Зернова Е.С. и др. Особенности метаболизма эндогенных пептидов у детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии. *Вопр. детской диетологии*. 2016;14(2):13–7. [Shumatova TA, Katenkova EYu, Zernova ES, et al. Specificities of metabolism of endogenous peptides in children with gastrointestinal food allergy. *Pediatric Nutrition*. 2016;14(2):13–7 (In Russ).]

УДК 616-053.2-089.168.1-06:340.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-91-94

«Ятрогенные преступления» и осложнения реанимации в педиатрии

О.А. Дмитриева¹, А.В. Голубева¹, Б.В. Шерстюк², Е.Д. Косинская¹

¹ Приморское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, Владивосток, Россия;

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В последнее время врачи и лечебные учреждения все чаще оказываются в сфере внимания правоохранительных органов, растет количество уголовных дел против врачей и случаев привлечения медицинских организаций к гражданско-правовой ответственности. Несмотря на то, что дефекты оказания медицинской помощи выявляются в половине случаев, прямая причинно-следственная связь и определение степени тяжести вреда здоровью – в единичных. Правильная юридическая оценка действия (бездействия) медицинского работника в конкретной ситуации может быть дана при условии методологически правильно выполненной экспертизы.

Ключевые слова: осложнения реанимации, судебно-медицинская экспертиза, педиатрия, ятрогенная

Поступила в редакцию 16.04.2019 г. Принята к печати 21.08.2019 г.

Для цитирования: Дмитриева О.А., Голубева А.В., Шерстюк Б.В., Косинская Е.Д. Ятрогенные преступления» и осложнения реанимации в педиатрии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:91–4. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-91-94

Для корреспонденции: Косинская Евгения Дмитриевна – канд. мед. наук, судебно-медицинский эксперт ПКБ СМЭ (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 61в), ORCID: 0000-0003-2694-1450; e-mail: kosinskaya1@mail.ru

“Iatrogenic crimes” and complications of intensive care in pediatrics

O.A. Dmitrieva¹, A.V. Golubeva¹, B.V. Sherstyuk², E.D. Kosinskaya¹

¹ Primorsky Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Vladivostok, Russia;

² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: In recent years doctors and medical institutions are increasingly in the focus of law enforcement bodies, the number of criminal cases against doctors and the number of cases bringing to administrative responsibility of medical institutions is growing. Despite the fact that defects in the provision of medical care are detected in half of the cases, a direct cause-effect relation and the determination of the severity of harm to health are detected in isolated cases. The right legal evaluation of action (inaction) of a medical worker in a specific situation can be given under methodologically correctly performed examination.

Keywords: complications of intensive care, forensic examination, paediatrics, iatrogenic

Received: 16 April 2019; Accepted: 21 August 2019

For citation: Dmitrieva OA, Golubeva AV, Sherstyuk BV, Kosinskaya ED. “Iatrogenic crimes” and complications of intensive care in pediatrics. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:91–4. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-91-94

Corresponding author: Eugene D. Kosinskaya, MD, PhD, judicial medical expert, Primorsky Regional Bureau of Forensic Medical Examination (61v Russkaya St., Vladivostok, 690105, Russian Federation), ORCID: 0000-0003-2694-1450; e-mail: kosinskaya1@mail.ru

Президент Союза медицинских сообществ «Национальная медицинская палата» Леонид Рошаль высказал особую озабоченность увеличением количества «врачебных дел», в том числе и в отношении педиатров: «... Все чаще мы становимся жертвами так называемого пациентского экстремизма, когда перед жалобщиками стоит единственная задача – получить деньги, и с помощью юристов они начинают искать ошибки и поводы для судебных исков там, где их нет. Как следствие, медицинские организации и врачи оказываются в сфере внимания правоохранительных органов, а количество уголовных дел против врачей и случаев привлечения медицинских организаций к гражданско-правовой ответственности растет...». Против медицинских работников возбуждается достаточно большое количество уголовных дел. Наиболее часто встречаемые преступления в сфере медицины – это 109-я и 118-я статьи Уголовного кодекса – причинение смерти по

неосторожности и причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности.

Впервые судебно-медицинская экспертная деятельность по «врачебным делам» была регламентирована в 2015 г. методическими рекомендациями МЗ РФ «Порядок проведения судебно-медицинской экспертизы и установления причинно-следственных связей по факту неоказания или ненадлежащего оказания медицинской помощи». В 2017 г. данные рекомендации были переработаны и дополнены, при этом унифицировано следующее определение ятрогении: «Ятрогения – это любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или смерти; осложнения медицинских мероприятий, развившиеся в результате как ошибочных,

так и правильных действий или бездействий врача». Уголовное, гражданское и административное законодательство Российской Федерации не предусматривает понятий «ятрогенные преступления» и «гражданско-правовые последствия ятрогенных воздействий» [1]. Однако правоохранительные органы в последнее время заменяют ранее существовавшее определение «ответственность медицинских работников за профессиональные нарушения» термином «ятрогенные преступления».

Судебно-медицинские экспертизы в подобных случаях на территории Приморского края проводятся в отделе сложных экспертиз Приморского краевого бюро СМЭ. С 2013 г. продолжается неуклонный рост экспертиз по так называемым «врачебным делам» или ятрогенным преступлениям. Значительное увеличение их числа в 2018 г. обусловлено позицией Следственного управления Следственного комитета и не отражает действительного состояния вопроса (табл. 1).

Несмотря на то, что дефекты оказания медицинской помощи обнаруживаются практически в половине наблюдений, прямая причинно-следственная связь и определение степени тяжести вреда здоровью – в единичных случаях.

В письме председателя Следственного комитета РФ А.И. Бастрыкина в адрес Министерства здравоохранения Российской Федерации говорится: «В Следственном комитете Российской Федерации одним из приоритетных направлений деятельности является расследование преступлений о ненадлежащем оказании гражданам медицинской помощи, профилактика таких общественно опасных деяний. Изучением материалов расследованных в 2016–2017 годах следователями Следственного комитета Российской Федерации уголовных дел со вступившими в законную силу судебными решениями в отношении 167 лиц выявлены закономерности совершения таких преступлений в зависимости от допущенного медицинского дефекта. Исследованием установлено три группы дефектов, допущенных на стадиях диагностики и лечения, в ходе медицинского вмешательства, а также по причине субъективного фактора. ... Чаще всего рассматриваемые преступления совершаются врачами-хирургами (27,5%), акушерами-гинекологами (16,8%), анестезиологами-реаниматологами (13,2%). Чуть реже медицинские дефекты допускаются педиатрами» [2].

В Приморском крае наибольший рост количества экспертиз связан с уголовными делами, возбужденными против медицинских работников еще до получения результатов экспертизы (табл. 2). Наши данные практически не отличаются от общероссийских. Так, в Приморском крае в 2018 г. проведено 19 экспертиз педиатрического профиля и только в двух случаях выявлены значительные дефекты оказания медицинской помощи, сыгравшие первостепенную роль в неблагоприятном исходе.

Таблица 1

Количество экспертиз по «врачебным делам» в Приморском крае

Год	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Кол-во экспертиз	83	88	90	98	100	126

Таблица 2

Динамика количества комиссионных экспертиз в ПК бюро СМЭ по качеству оказания медпомощи в 2015 и 2018 гг.

Вид экспертизы	Кол-во экспертиз, абс.			
	2015 г.		2018 г.	
	за год	в т.ч. по качеству медпомощи	за год	в т.ч. по качеству медпомощи
По уголовным делам	230	13	217	58
По гражданским делам	34	28	55	29
По материалу проверки	102	49	147	39
<i>Всего:</i>	366	90	419	126

Правильная юридическая оценка действий (бездействия) медицинского работника в конкретно рассматриваемой клинической ситуации может быть дана органами предварительного следствия и судом только при условии методологически правильно выполненной экспертизы. Принцип доказательной медицины, положенный в основу современного здравоохранения, предполагает прежде всего установление причинно-следственных связей, например, между травмой и заболеванием, на фоне которого эта травма произошла, между травмой и ее осложнениями, между травмой и оперативным вмешательством. При конкурирующих повреждениях (заболеваниях), в качестве причины смерти должно быть выбрано то, которое в большей степени повлияло на летальный исход и сыграло решающую роль в танатогенезе [3]. И в том, и другом случае обязательно соблюдение принципа доказательной медицины, основанного на клинических и морфологических данных, а именно – на оценке изменений во внутренних органах, позволяющих сформулировать достоверное заключение в каждом конкретном случае. На практике же детальный танатологический анализ нередко подменяется формальным суждением о причине смерти. Однако внешне кажущийся правильным, лежащий на поверхности вывод, может таковым и не оказаться в связи с неучетом условий обоснованного риска. Обоснованный риск – это достижение общественно полезной цели, когда ее невозможно добиться действиями, несвязанными с риском. В области медицины необоснованным риском считается тот, который не обусловлен нуждами здоровья пациента и потребностями медицинского вмешательства. Приводим характерное наблюдение.

Девочка, 12 лет, поступила в стационар после дорожно-транспортного происшествия в крайне тяжелом состоянии. Предварительный диагноз: «Тяжелая закрытая

черепно-мозговая травма: ушиб головного мозга тяжелой степени, кома II, двусторонние субдуральные гематомы; ушиб поясничной области, макрогематурия».

По жизненным показаниям в экстренном порядке была проведена операция двусторонней декомпрессивной трепанации черепа. В связи с невыраженностью периферических вен и необходимостью массивной инфузионной терапии выполнена пункционная катетеризация магистрального сосуда (подключичной вены справа). Цитата из медицинской карты: «Через катетер свободно поступает венозная кровь. Катетер закрыт пробкой, фиксирован лейкопластырем к коже, без осложнений». Интраоперационно в трепанационную рану слева под давлением излилось до 200 мл жидкой темной крови, мозг пульсировал, был отечен, с кровоизлияниями, выбухал в рану. После отмывания крови отек усилился, мозг стал разрушаться с образованием мозгового детрита. Из раны справа под давлением излилось до 150 мл жидкой крови, мозг был выражено отечным, пропитанным кровью, выбухал, не пульсировал. Послеоперационный диагноз: «Тяжелая черепно-мозговая травма: субдуральные обширные гематомы с обеих сторон, ушиб головного мозга тяжелой степени; отек и набухание головного мозга слева. Кома III».

Смерть ребенка наступила через пять часов после оперативного вмешательства (через восемь часов после госпитализации) от отека и дислокации головного мозга, как следствия тяжелой, несовместимой с жизнью черепно-мозговой травмы.

После первичного судебно-медицинского исследования трупа был сформулирован следующий диагноз: «1. Повреждение правой подключичной вены концом катетера при ее катетеризации. 2. Обильная невосполнимая кровопотеря: резкое малокровие внутренних органов, обширное кровоизлияние в мягкие ткани шеи и подключичной области справа, наличие в правой плевральной полости 1500 мл жидкой крови, массивное имbibирование кровью клетчатки средостения. 3. Закрытая черепно-мозговая травма: очаговые кровоизлияния под мягкой мозговой оболочкой по конвексимальной поверхности лобной, височной, теменных долей с переходом на основание черепа».

Таким образом, осложнение инфузионной терапии, несмотря на то, что клинически был доказан и обоснован диагноз тяжелой закрытой черепно-мозговой травмы, было поставлено во главу угла.

Экспертная комиссия особо отметила тяжесть закрытой черепно-мозговой травмы и ее ведущую роль в танатогенезе, подтвердив это следующими клиническими и морфологическими данными:

- ♦ угнетение сознания по типу глубокой мозговой комы (арефлексия, диффузная мышечная атония, неподвижность глазных яблок и отсутствие реакции зрачков на свет, грубые расстройства ритма и частоты дыхания);
- ♦ травматические двусторонние массивные субдуральные кровоизлияния со сдавлением вещества головного мозга;
- ♦ двусторонняя интерстициальная пневмония центрального генеза как следствие нарушения функции дыхательного центра и дисфункции дыхания в целом (инородные включения в бронхах растительного происхождения, возможно, за счет регургитации и дисрегуляции дыхательных движений;

- ♦ особое состояние легочной ткани, гистологически укладывающееся в картину «шокового легкого», изменения в которой соответствуют тяжести травмы;
- ♦ нарушение ритма дыхания при тяжелой закрытой черепно-мозговой травме, арефлексия и отсутствие рвотного рефлекса, в частности не исключается попадание желудочного содержимого в бронхи, что ухудшило и без того общее тяжелое состояние.

Однако на основании того, что при судебно-медицинском исследовании трупа обнаружено сквозное повреждение подключичной вены пункционной иглой и гемоторакс, соответствующий стороне пункции, судмедэксперт пришел к выводу о том, что это и есть причина смерти. По нашему мнению, успех судебно-медицинской экспертизы зависит не только от багажа знаний эксперта и навыков экспертного исследования, но и от умения пользоваться модальной логикой при анализе танатогенеза [4, 5]. В данном случае необходимо было учесть следующее:

1. Современные методы интенсивного лечения и реанимации не могут быть осуществлены без прямого доступа к кровеносному руслу, который в данных условиях обеспечивает надежное быстрое введение лекарственных средств. Однако, несмотря на кажущуюся простоту, пункция сосудов всегда сопряжена с опасностью осложнений.
2. Стенки артерий и вен состоят из трех оболочек: наружной, средней и внутренней. Венозная стенка тоньше артериальной, поскольку ее мышечный слой развит слабо. Подключичная вена, будучи продолжением подкрыльцовой, здесь не исключение, и ее повреждение, особенно при оказании экстренной помощи, может вызвать кровотечение в грудную полость. Необходимо отметить, что повреждение сосуда от иглы обычно минимальное, давление в венах – небольшое, в связи с чем кровотечение из них не бывает стремительным и массивным.
3. Установленные морфологические изменения в жизненно важных внутренних органах относятся к терминальным, возникшим у потерпевшей еще до катетеризации подключичной вены.
4. Пункционное ранение подключичной вены при реанимации и инфузионной терапии – нередкое осложнение (по данным разных авторов – от 1 до 10%), возникающее при оказании экстренной медицинской помощи (врач работает в экстремальной ситуации, делая прокол вены только под контролем рук) [6], и задача эксперта состоит в том, чтобы строго обосновать выводы, сложив их в единую логическую цепь. Тем не менее на гистологическое исследование эксперт не взял поврежденную вену, во время вскрытия не изучил особенности анатомического расположения сосудов данной области и органов средостения на предмет их травматического повреждения, не провел пробу на воздушную эмболию, не сфотографировал поврежденную вену и стоящий в ней катетер.

Причинная связь в уголовном праве – это объективно существующая связь между преступным деянием и наступившими общественно опасными последствиями, наличие которой – обязательное условие для привлечения лица к уголовной ответственности, если состав преступления по конструкции объективной стороны материален. Данная причинная связь всегда должна быть прямой. Следует особо отметить, что она составляет лишь один из возможных, но все же необязательных элементов объективной стороны преступного деяния, поскольку уголовная ответственность наступает не только за оконченное преступление, но так же и за покушение на него [7].

Нисколько не сомневаясь в том, что в данном случае имелось ятрогенное сквозное повреждение под ключичной вены, экспертная комиссия пришла к выводу о том, что смерть ребенка наступила от тяжелой ЧМТ с кровоизлияниями под оболочки головного мозга с деструкцией его вещества, а ранение сосуда сыграло определенную, но не основополагающую роль в танатогенезе.

Как в уголовном, так и в гражданском праве наличие не прямой (косвенной, опосредованной) причинной связи между противоправным деянием означает, что это деяние лежит за пределами данного конкретного случая, следовательно, и за пределами юридически значимой причинной связи. Поэтому при проведении судебно-медицинской экспертизы установление наличия или отсутствия причинной (прямой) связи между действием (бездействием) медицинского работника и наступлением у пациента неблагоприятного исхода устанавливается экспертной комиссией в соответствии с общепринятыми в медицине представлениями об этиологии, патогенезе, клинической картине и лечении в отношении конкретного заболевания, травмы, состояния у данного пациента.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература/References

1. Порядок проведения судебно-медицинской экспертизы и установления причинно-следственных связей по факту неоказания или ненадлежащего оказания медицинской помощи: методические рекомендации. М.: ФГБУ «РЦСМЭ», 2017. 29 с. [Order of carrying out forensic medical examination and establishment of cause-and-effect relations upon failure to show or inadequate rendering medical care. Methodical recommendations. Moscow: FGBU «RCSMYE» 2017. 29 p. (In Russ.).]
2. Криминалистическая характеристика преступлений, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи и медицинских услуг: письмо председателя Следственного комитета Российской Федерации А.И. Баstryкина в адрес Министерства здравоохранения Российской Федерации (исх. № 226/3267–19/84 от 01.02.2019 г.). [Criminalistic characteristics of crimes related to the improper provision of medical care and medical services. Letter from the Chairman of the Investigative Committee of the Russian Federation A.I. Bastrykin to the Ministry of Health of the Russian Federation (Ref. No. 226/3267–19/84, 01.02.2019). (In Russ.).]
3. Вермель И.Г. Вопросы теории судебно-медицинского заключения. М.: Медицина, 1979. 179 с. [Vermel I.G. Problems of the theory of forensic medical conclusion. Moscow: Medicine; 1979. 179 p. (In Russ.).]
4. Богомолов Д.В., Богомолова И.Н. Роль и перспективы использования прикладной логики в современной судебной медицине. Проблемы экспертизы в медицине. 2002;3:5–8. [Bogomolov DV, Bogomolova IN. The role and prospects of using applied logic in modern forensic medicine. Problems of Expertise in Medicine. 2002;3:5–8 (In Russ.).]
5. Богомолов Д.В. Возможности применения модальной логики при танатологическом анализе в судебной медицине и патологии. Проблемы экспертизы в медицине. 2003;4:40–3. [Bogomolov DV. The possibility of applying modal logic in thanatological analysis in forensic medicine and pathology. Problems of Expertise in Medicine. 2003;4:40–3 (In Russ.).]
6. Вермель И.Г. Судебно-медицинская экспертиза лечебной деятельности. Свердловск, 1998. 141 с. [Vermel I.G. Forensic medical examination of medical activities. Sverdlovsk, 1998. 141 p. (In Russ.).]
7. Тимофеев И.В. Патология лечения: руководство для врачей. СПб.: Северо-Запад, 1999. 656 с. [Timofeev I.V. Pathology of treatment. Guide for doctors. St Petersburg: Severo-Zapad; 1999. 656 p. (In Russ.).]

УДК 616.61-008.6-053.1-07-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-95-97

Врожденный нефротический синдром: трудности диагностики и лечения

В.Н. Лучанинова¹, Е.А. Москвина^{1,2}, А.Л. Шавкин², А.Ю. Зверева², М.К. Кручина²¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

Представлены краткий обзор литературы, посвященный врожденному нефротическому синдрому (ВНС), и два клинических наблюдения этого заболевания. Симптомокомплекс нефротического синдрома, проявляющийся массивной протеинурией, отеками, гипопропротеинемией в первые три месяца после рождения у обоих пациентов стал ключевым в постановке диагноза. В большинстве случаев ВНС обусловлен генетически опосредованными дефектами компонентов гломерулярного фильтрационного барьера. Клинические проявления (фенотип) у наблюдаемых были абсолютно одинаковы, а этиология (генотип, другие причины) – различна. Экспертный анализ медицинской документации выявил диагностические и терапевтические ошибки в ведении пациентов, которые во втором наблюдении привели к летальному исходу. На примере описанных случаев показана необходимость комплексного подхода к обследованию детей с ВНС для ранней диагностики дополнительных синдромальных вариантов патологии, определения витального и нефрологического прогнозов болезни и формирования тактики лечения (персонализированного объема терапии).

Ключевые слова: врожденный нефротический синдром, фенотип, генотип, диагностика, лечение

Поступила в редакцию 20.03.2019 г. Принята к печати 19.08.2019 г.

Для цитирования: Лучанинова В.Н., Москвина Е.А., Шавкин А.Л., Зверева А.Ю., Кручина М.К. Врожденный нефротический синдром: трудности диагностики и лечения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:95–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-95-97

Для корреспонденции: Лучанинова Валентина Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии СЗГМУ (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41), ORCID: 0000-0003-1910-6510; e-mail: lvaln@mail.ru

Congenital nephrotic syndrome: Difficulties of diagnostics and treatment

V.N. Luchaninova¹, E.A. Moskvina^{1,2}, A.L. Shavkin², A.Yu. Zvereva², M.K. Kruchina²¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;² Children's City Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia

Summary: The brief literature summary covering the congenital nephrotic syndrome (CNS) and two clinical observations of this disease are represented. Symptom complex of nephrotic syndrome manifested by a massive proteinuria, edemas, hypoproteinemia during the first three months after childbirth was the essential in establishing a diagnosis in both patients. In most cases CNS is caused by genetically-mediated defects of the glomerular filtration barrier components. In patients, clinical manifestations (phenotype) were absolutely similar, and etiology (genotype, other reasons) was different. The expert analysis of medical documentation detected diagnostic and therapeutic errors in patient management which in the second observations have led to the death. Based on the described cases, it is shown the necessity of complex approach to examining children with CNS to early diagnose supplemental syndrome variations of pathology, to determine vital and nephrologic prognosis for the disease and to develop therapy management (personalized therapy).

Keywords: congenital nephrotic syndrome, phenotype, genotype, diagnostics, treatment

Received: 20 March 2019; Accepted: 19 August 2019

For citation: Luchaninova VN, Moskvina EA, Shavkin AL, Zvereva AYU, Kruchina MK. Congenital nephrotic syndrome: Difficulties of diagnosis and treatment. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:95–7. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-95-94

Corresponding author: Valentina N. Luchaninova, MD, PhD, professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, NWSMU (41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation), ORCID: 0000-0003-1910-6510; e-mail: lvaln@mail.ru

Врожденный нефротический синдром (ВНС) – редкое заболевание почек, характеризующееся массивной протеинурией, отеками (до анасарки), гипопропротеинемией. Дети с ВНС рождаются преждевременно, с низкой массой тела и увеличенной плацентой. Симптомы болезни возникают сразу или в первые три месяца после рождения. В большинстве случаев ВНС обусловлен генетически опосредованными дефектами компонентов гломерулярного фильтрационного барьера (нефрина, подоцина, β_2 -ламинина и др.) [1]. Молекулярно-генетическое исследование считается золотым стандартом для генотипирования ВНС.

Из генетических форм ВНС наиболее изучен врожденный нефротический синдром финского типа (мутация гена *NPHS1*). В настоящее время описано более 180 мутаций этого гена, они встречаются у 98 % больных финских детей и у 39–80 % детей других национальностей. ВНС может быть также частью какого-либо синдрома или проявлением перинатальной инфекции, включая сифилис, токсоплазмоз и цитомегаловирусную инфекцию [2].

Течение ВНС фатальное, так как у большинства детей в течение двух-трех лет развивается конечная стадия хронической почечной недостаточности. При

этом наблюдаются тромбоэмболические осложнения [3], развиваются анемия и гипертензия [4]. Кроме того, младенцы с ВНС предрасположены к бактериальным поражениям. На фоне острых респираторных и кишечных инфекций у них часто развивается острая почечная недостаточность [5].

Первоначальное стандартное лечение ВНС – консервативное. Оно заключается в гиперкалорийной и низкосолевого диете, ежедневных или чередующихся инфузиях альбумина, коррекции минеральных нарушений и гипотиреоза, профилактике инфекций и тромботических осложнений. ВНС резистентен к гормональной терапии. Большинство пациентов нуждаются в двусторонней нефрэктомии для предотвращения массивной протеинурии до развития почечной недостаточности. Единственный долгосрочный спасательный ресурс лечения – трансплантация почек [6].

Литературные данные свидетельствуют о том, что особую важность приобретает своевременная диагностика болезни, так как требуется различная тактика лечения конкретных форм врожденного нефротического синдрома. Приводим собственные наблюдения, различные по этиологии, течению и исходу заболевания.

Наблюдение 1. Девочка, 2,5 месяца, поступила в стационар в тяжелом состоянии с жалобами со стороны родителей на увеличение размеров живота, плохой аппетит, уменьшение количества мочи.

Анамнез жизни: ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции, лейкоцитоза, кандидозного кольпита. Роды 2-е, срочные. Масса тела – 2950 г. На грудном вскармливании до одного месяца.

Анамнез болезни: с рождения родители обращали внимание на увеличенный размер живота, в связи с чем ребенок в 1,5-месячном возрасте был госпитализирован в соматическое отделение больницы. При поступлении состояние тяжелое за счет отека синдрома степени анасарки, гиповолемии, артериальное давление 105/65 мм рт. ст., диурез снижен до 0,3 мл/кг в час. Лабораторно – симптомокомплекс нефротического синдрома: протеинурия – 7,05 г/л, гипопроteinемия – 29,8 г/л, гиперфибриногенемия – 11,8 г/л без нарушения функций почек (креатинин – 0,018 ммоль/л). Назначен преднизолон 3 мг/кг в сутки, парентерально. Выявлены анемия (гемоглобин – 72 г/л), активная цитомегаловирусная инфекция. С предположительным диагнозом «ВНС, цитомегаловирусная инфекция» девочка переведена в специализированное нефрологическое отделение.

При поступлении масса тела 4800 г, анасарка, артериальная гипертензия до 105/60 мм рт. ст., снижение диуреза до 0,3 мл/кг в час. В анализах мочи – протеинурия (до 15 г/л), микрогематурия (12–14 эритроцитов в поле зрения). В биохимическом анализе крови – стабильная гипопроteinемия (33–38 г/л), гипоальбуминемия (15 г/л). Ультразвуковое исследование: асцит, гепатоспленомегалия, увеличение размеров и диффузные изменения паренхимы почек (правая – 62×37×16 мм, левая – 36×37×16 мм). Назначена соответствующая терапия. В связи с известной в нефрологической практике гормонорезистентностью ВНС начато снижение дозы преднизолона.

Проведена открытая биопсия левой почки. Заключение: клинические данные, стероидорезистентность, световая гистологическая картина и ультраструктурное отсутствие межклеточной «щелевой диафрагмы» подоцитов свидетельствуют в пользу ВНС I типа (*NPHSI*). Молекулярно-генетическое исследование по Сенгеру: в экзоне 6 и интроне 9 *NPHSI* обнаружены два описанных ранее патогенных варианта *c.614_621delCACCCGGinsTT* и *c.1170+7C>T*, соответственно, в гетерозиготном состоянии. Такое же исследование проведено в отношении гена *NPHS2*, патологических вариантов не обнаружено.

Диагноз: «Основное заболевание. Врожденный нефротический синдром с гематурией и артериальной гипертензией, I тип (мутации гена *NPHSI*), недостаточность функции почек – 0 ст. Сопутствующие заболевания. Хроническая цитомегаловирусная инфекция. Вторичный компенсированный гипотиреоз».

За время наблюдения в отделении и в дальнейшем амбулаторно до 11-месячного возраста ребенок неоднократно перенес интеркуррентные заболевания: острую респираторную вирусную инфекцию, дважды – гнойный отит (парацентез), острый бронхит. Медикаментозное лечение – патогенетическое и симптоматическое без преднизолона.

В возрасте 11 месяцев больная поступила экстренно с жалобами со стороны родителей на увеличение отеков, снижение диуреза. Ухудшение развилось после перенесенной инфекции. При осмотре состояние тяжелое, отечный синдром: отечность лица, передней брюшной стенки, пастозность нижних конечностей. На фоне инфузий альбумина диурез снижен (0,8 мл/кг/час). В связи с неэффективностью заместительного лечения альбумином, нарастанием отека синдрома и с учетом международной практики ведения ВНС дальнейшая тактика лечения заключалась в одномоментной билатеральной нефрэктомии по жизненным показаниям с имплантацией перитонеального катетера для автоматического перитонеального диализа. Такая операция была проведена.

В настоящее время пациентка (возраст 2,5 года) находится на амбулаторном режиме автоматического перитонеального диализа, без гипотензивных препаратов (артериальное давление – 90/60 мм рт. ст.). Показатели крови: общий белок – 48 г/л, альбумин – 35,8 г/л, креатинин – 0,458 ммоль/л. Осуществляется подготовка к трансплантации почки (обследование потенциальных родственных доноров, вакцинация).

Наблюдение 2. Мальчик в 6-месячном возрасте переведен в нефрологическое отделение в крайне тяжелом состоянии, обусловленном сепсисом, симптомокомплексом нефротического синдрома, развитием синдрома полиорганной недостаточности.

Анамнез жизни: ребенок от пятой беременности. Настоящая беременность протекала на фоне мочекаменной болезни, уреаплазмоза, хронической фетоплацентарной недостаточности с гипотрофией плода. Роды на 35-й неделе. Масса тела – 2060 г.

Анамнез болезни: на 4-й день жизни диагностированы симптомы нефротического синдрома: отеки, гипопроteinемия (28 г/л), протеинурия (до 10 г/л). Предположительный диагноз – ВНС. С седьмого дня жизни назначен преднизолон – 2 мг/кг в сутки. При обследовании выявлена активная цитомегаловирусная инфекция. В это же время проведен молекулярно-генетический анализ: исключен нефротический синдром, связанный с генами *NPHS1* и *NPHS2*. Поставлен диагноз: «Основное заболевание. ВНС, ассоциированный с цитомегаловирусной инфекцией, с гематурией, лейкоцитурией, артериальной гипертензией. Осложнения. Генерализованная микст-инфекция (вирусная и бактериальная). Сепсис.

Сопутствующие заболевания. Активная цитомегаловирусная инфекция».

Проводилось патогенетическое и симптоматическое лечение, в том числе преднизолоном (5–7 мг/кг в сутки внутривенно). Несмотря на повторные курсы противовирусной терапии сохранялись признаки персистирующей цитомегаловирусной инфекции. С момента поступления в специализированное отделение (в возрасте 6 месяцев) начато постепенное снижение дозы преднизолона.

В возрасте 7 месяцев 10 дней возникло резкое ухудшение состояния, асистолия, гипотония. Сердечно-легочная реанимация без эффекта. Летальный исход.

При смертном исследовании выявлены множественные врожденные пороки развития: простая дисплазия почек, гипоплазия и дисплазия тимуса, гипоплазия и дисплазия лимфоидного аппарата селезенки, лимфатических узлов и кишечника. Диагностирована генерализованная цитомегаловирусная инфекция с преимущественным поражением легких, околоушных слюнных желез, почек. Электронная микроскопия ткани почки не проводилась.

Заключение

Представленные наблюдения подтверждают, что ядро клинической картины ВНС формируется совокупностью клинических признаков: массивная протеинурия, отеки и гипопропротеинемия, возникающие сразу или в первые три месяца после рождения. Этот симптомокомплекс имелся у обоих пациентов и стал ключевым в постановке диагноза. В первом случае была подтверждена генетическая основа болезни, и лечение проводилось в соответствии с международными рекомендациями по ВНС. Во втором наблюдении не был подтвержден «желаемый» генетический дефект, но не исключены другие известные генетические формы ВНС: *WT1*, *LAMB2* (Laminin- β_2), *PLCE1* (*NPHS3*), что объясняет дальнейшие ошибки, допущенные в лечении. Из-за противопоказаний (сепсис, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, некорректируемая артериальная гипертензия) во втором наблюдении не была выполнена и нефробиопсия, которая могла бы своевременно выявить

дисплазию почек, что, наряду с генетической мутацией, также считается абсолютным противопоказанием к назначению глюкокортикоидов. Пациент получал длительно и непрерывно преднизолон в высоких дозах, что усугубило течение цитомегаловирусной инфекции и сепсиса. В обоих клинических наблюдениях была лабораторно доказанная генерализованная цитомегаловирусная инфекция, но во втором ее лечение оказалось неэффективным из-за врожденной гипоплазии иммунных органов.

Таким образом, прогноз ВНС может быть столь же различен, как и лежащая в его основе патология. Клинические проявления (фенотип) могут быть абсолютно одинаковы, а этиология (генотип, другие причины) – различна. Лечить таких больных довольно трудно, важен индивидуальный подход в рамках международных рекомендаций, а также контроль эффективности и безопасности терапии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Yoshizawa C, Kobayashi Y, Ikeuchi Yu, Tashiro M, Kakegawa S, Watanabe T, et al. Congenital nephrotic syndrome with a novel *NPHS1* mutation. *Pediatrics International*. 2016;58:1211–42.
2. Keith KK, Lau KK, Chan HH, Massicotte P, Chan AK. Thrombotic complications of neonates and children with congenital nephrotic syndrome. *Current Pediatric Reviews*. 2014;10:169–76.
3. Wang J-J, Mao J-H. The etiology of congenital nephrotic syndrome: Current status and challenges. *World J Pediatr*. 2016;12(2):149–58.
4. Niel O, Thouret M-C, Bérard E. Anemia in congenital nephrotic syndrome: role of urinary copper and ceruloplasmin loss. *Blood*. 2011;117:6054–5.
5. Tudorache E, Hogan J, Dourthe M-E, Quinet B, Grimprel E, Sellier-Leclerc A-L, Ulinsk T. Congenital nephrotic syndrome with acute renal failure: Questions. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:47.
6. Sánchez M, Enríquez R, Sirvent AE, Heredia L., Millán I, Amorós F. Novel *NPHS1* gene mutation in an Iranian patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Nefrologia*. 2013;33(5):747–9.

УДК 616.37-008.64-06:616.419-008.64-056.7-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-98-100

Сложности в диагностике синдрома Швахмана–Даймонда

Н.Н. Мартынович¹, Ю.П. Съемщикова¹, В.М. Шинкарева², Л.В. Холмогорова², Т.В. Барзунова¹¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия

Описан случай синдрома Швахмана–Даймонда с типичными проявлениями данного заболевания (костными, кишечными, гематологическими), диагностированный в раннем возрасте. Авторы полагают, что активное внедрение в обучающие программы, в том числе последиplomной подготовки, дисциплины по орфанным болезням с формированием междисциплинарного диагностического и лечебного подходов – насущная необходимость подготовки современного специалиста в области педиатрии.

Ключевые слова: синдром Швахмана–Даймонда, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, генетический анализ

Поступила в редакцию 27.06.2019 г. Принята к печати 08.11.2019 г.

Для цитирования: Мартынович Н.Н., Съемщикова Ю.П., Шинкарева В.М., Холмогорова Л.В., Барзунова Т.В. Сложности в диагностике синдрома Швахмана–Даймонда. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-98-100

Для корреспонденции: Мартынович Наталья Николаевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1), ORCID: 0000-002-5428-602X; e-mail: mn-07@bk.ru

Difficulties in the diagnosis of Shwachman–Diamond syndrome

N.N. Martinovich¹, Yu.P. Semschikova¹, V.M. Shinkareva², L.V. Holmogorova², T.V. Barzunova¹¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Summary: A case of Shwachman–Diamond syndrome with typical symptoms of this disease (bone, intestinal, hematological) diagnosed in at an early age is described. Authors believe that the mainstreaming of discipline on orphan diseases with interdisciplinary diagnostic and medical approaches in training programs including post-graduate training is a compelling need to train a modern professional in the field of pediatrics.

Keywords: Shwachman–Diamond syndrome, pancreas ultrasound examination, genetic analysis

Received: 27 June 2019; Accepted: 8 November 2019

For citation: Martinovich NN, Semschikova YuP, Shinkareva VM, Holmogorova LV, Barzunova TV. Difficulties in the diagnosis of Shwachman–Diamond syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-98-100

Corresponding author: Natalya N. Martinovich, MD, PhD, professor, head of the Department of Pediatrics of Irkutsk State Medical University (1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 6640036 Russian Federation); ORCID: 0000-002-5428-602X; e-mail: mn-07@bk.ru

Синдром Швахмана–Даймонда – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы и недостаточностью костного мозга, часто ассоциированное с костными аномалиями и задержкой нервно-психического развития. Это заболевание, как врожденную гипоплазию поджелудочной железы, впервые описали в мае 1964 г. M. Vodian et al. [1]. В ноябре того же года Н. Shwachman и L.K. Diamond охарактеризовали его как синдром экзокринной недостаточности поджелудочной железы с дисфункцией костного мозга [2, 3]. Открытие гена *SBDS* в 2003 г. [4] привело к изменению диагностических критериев синдрома, и ДНК-диагностика позволяет сегодня верифицировать это заболевание еще до формирования его развернутой клинической картины. Мутации гена *SBDS* затрагивают широкий спектр органов и систем, и в первую

очередь ассоциированы с недостаточностью костного мозга, нарушением экзокринной функции поджелудочной железы и неправильным развитием скелета, а также с возможным поражением печени, почек, зубов, мозга и иммунной системы, предрасположенностью к миелодиспластическому синдрому и нейрокогнитивным расстройствам. Частота заболевания составляет 1:76 000 [3]. Хотя синдром Швахмана–Даймонда считается заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, зарегистрировано в 1,7 раза больше пациентов мужского пола, чем женского [5, 6].

Явные симптомы синдрома Швахмана–Даймонда, как правило, обнаруживаются в 5–6-месячном возрасте, после начала прикорма. Первый симптом – диарея, для которой характерно значительное увеличение доли жира в каловых массах (стеаторея). На этом фоне у ребенка снижается аппетит, появляется метеоризм

(признаки недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы). Помимо этого, выявляются эндокринные нарушения, результатом которых в последствии становится низкорослость. Постепенно развивается дистрофия костной ткани, задерживается физическое и психическое развитие ребенка. В большинстве случаев регистрируется деформация костей, сопровождающаяся беспричинными переломами [6]. Приводим собственное наблюдение.

Мальчик Р. родился в мае 2017 г. от второй беременности и вторых родов. Семейный анамнез отягощен бронхиальной астмой (мать), односторонней расщелиной слева верхней губы, твердого и мягкого неба с оперативной коррекцией (отец). Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания в течение всего срока, на 24–25-й и на 33–34-й неделях проводилась профилактика преждевременных родов (дексаметазоном по схеме). При ультразвуковом скрининге на 20–21-й неделе беременности выявлена двухсторонняя сквозная расщелина верхней губы и твердого неба. Роды в срок, в 37–38 недель, со стимуляцией. Масса при рождении 2380 г, рост 47 см, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов.

С первых часов жизни вскармливание выполнялось через назогастральный зонд, с третьих суток – через зонд и ортодонтическую соску смесью «Пренутрилон». Затем, в связи с кишечной диспепсией (частый разжиженный стул до 5–6 раз в сутки) и беспокойством, ребенок переведен на смесь «Симилак-Неошур», после чего стал обильно срыгивать и был госпитализирован в грудное отделение с аспирационным синдромом. На фоне антибактериальной терапии (пенициллиновый ряд) отмечено дальнейшее ухудшение стула (разжиженный, учащенный, до 10–12 раз в сутки), кишечные колики. Из кала высеяны клебсиллы. В последующем, несмотря на смену смесей и терапию дисбиоза, эффекта не получено, улучшение клинической ситуации произошло на фоне приема креона (10 тыс. ЕД в сутки).

При подготовке к хейлопластике (в возрасте 3,5 месяца) в биохимическом анализе крови впервые определены повышенные уровни трансаминаз: аланинаминотрансфераза – 270 Ед/л, аспаргатаминотрансфераза – 250 Ед/л. При дообследовании установлен диагноз постанатальной цитомегаловирусной инфекции с поражением печени (гепатит средней степени активности), легких (пневмония средней степени тяжести) с аспирационным компонентом и дыхательной недостаточностью II ст.). Рентгеноскопически определен гастроэзофагеальный рефлюкс 4-й степени (при отсутствии эндоскопических изменений). После 2-недельного курса «Цимевена» ребенок выписан с улучшением состояния и уменьшением признаков цитолиза (аланинаминотрансфераза – 141 Ед/л, аспаргатаминотрансфераза – 108 Ед/л). Однако через две недели, при отсутствии серологических и вирусологических признаков активности цитомегаловирусной инфекции, уровень трансаминаз снова повысился (до 205 и 180 Ед/л, соответственно). На фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой признаки цитолиза уменьшились до умеренных значений, и была проведена ранее запланированная хейлопластика. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, но к моменту выписки опять зарегистрирован подъем содержания в крови аланинаминотрансферазы (252 Ед/л) и аспаргатаминотрансферазы (231 Ед/л), стул участился до 10 раз в день.

При поступлении в пульмонологическое отделение Иркутской областной детской клинической больницы состояние

ребенка тяжелое, беспокойство, аппетит снижен, обильное срыгивание после кормления (до половины объема съеденной пищи), влажный кашель. Сознание ясное. Физическое развитие низкое, дисгармоничное, телосложение правильное, конституция астеническая, подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Обнаруживались множественные стигмы дисэмбриогенеза, облысение затылка, определялась расщелина твердого неба. Пальпировались одиночные подчелюстные лимфатические узлы размером около 0,3 см, округлые, безболезненные, не спаянные с кожей и окружающими тканями. Отмечена задержка роста трубчатых костей: укорочение конечностей, уменьшение в размерах грудной клетки (суставы не изменены, движения в них в полном объеме). Мышечный тонус достаточный. Грудная клетка уменьшена в размерах, с килевидной деформацией (больше слева). Носовое дыхание затруднено, отделяемого из носовых ходов нет. Дыхание шумное, с участием вспомогательной мускулатуры (тахипноэ до 50–56 в мин., дистанционные хрипы). Пальпация грудной клетки безболезненна, перкуторно – коробочный звук. Аускультативно – дыхание равномерно ослаблено, выдох удлинен, масса сухих рассеянных и влажных разнокалиберных хрипов. Насыщение артериальной крови кислородом 95%. Перкуторные границы сердца в пределах нормы, аускультативно – тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 136 в мин. Артериальное давление 85/50 мм рт. ст. Язык свободен от налета, влажный. Живот округлой формы мягкий, безболезненный во всех отделах, несколько вздут. Печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги, стул – кашеобразный, иногда жирный, до 8 раз в сутки.

При анализе выписок из медицинской документации обращали на себя внимание отсутствие описаний размеров поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости из-за выраженного метеоризма, а также изменения со стороны крови в виде гранулоцитопении и определения с третьего месяца жизни в копрограмме большей доли нейтрального жира. После подготовки (эспумизан, сорбенты) поджелудочная железа была ультрасонографически визуализирована: контуры четкие, эхогенность диффузно повышена, размеры ниже возрастной нормы (головка – 0,5 см, тело – 0,5 см, хвост не более 0,5 см). Также определялись очаговые изменения паренхимы печени (вероятно, участки жировой инфильтрации).

По результатам других обследований: суммарные электролиты пота 35 ммоль/л (норма 0–60 ммоль/л), концентрация хлора в поте – 14 мэкв/л (норма до 40 мэкв/л), панкреатическая эластаза кала – 13,87 мкг/г (норма более 200 мкг/г). При ДНК-диагностике на восемь более частых мутаций в гене *CFTR* мутации не обнаружено, муковисцидоз исключен. В клиническом анализе крови с июня 2017 г. – тенденция к гранулоцитопении. В иммунограмме определено снижение уровня фагоцитов, количество активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов находилось на нижней границе нормы.

Учитывая наличие костных аномалий, синдрома мальабсорбции (стеаторея 1-го типа), гипоплазии поджелудочной железы и иммунных нарушений была заподозрена болезнь Швахмана–Даймонда. В последующем при генетическом анализе крови ребенка в НМИЦ гематологии (г. Москва) выявлены мутации, характерные для данного синдрома. В дальнейшем ребенок проконсультирован в ГДБ им. Филатова (г. Москва) доц. Ипатовой М.Г и подтвержден диагноз:

Основное заболевание. Синдром Швахмана–Даймонда (генетически верифицирован) с тяжелой экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, персистирующей нейтропенией, синдромом цитолиза, расщелиной твердого и мягкого неба (состояние после оперативной коррекции).

Сопутствующие заболевания. Рецидивирующий бронхит, тяжелый, с бронхообструктивным синдромом, обострение, дыхательная недостаточность I ст. Постпневмонический пневмофиброз. Гастроэзофагеальный рефлюкс 4 ст. с синдромом хронической микроаспирации. Врожденная двухсторонняя сквозная расщелина верхней губы 3а степени и неба. Операции: первичная двухсторонняя ринохейлопластика (23.11.2017 г.); пластика мягкого неба (20.03.2018 г.). Энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза неонатального периода, задержка крупной моторики. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Белково-энергетическая недостаточность 2 ст. на фоне основного заболевания.

На момент написания статьи возраст ребенка 1 год 10 месяцев, вес – 9300 г, рост – 78 см. Находится на постоянной заместительной ферментативной (креон) и синдромальной терапии, что требует не только динамического контроля и коррекции лечения, но и комплексного наблюдения целым рядом специалистов. Состояние в целом стабильное, интересен факт умеренного роста поджелудочной железы в динамике по ультразвуковым данным, что позволяет надеяться на возможную субкомпенсацию состояния в ближайшие годы.

Настоящий клинический случай интересен манифестом симптоматики фактически во внутриутробном периоде с нарастанием клинических признаков синдрома Швахмана–Даймонда после рождения. В заключение следует отметить, что внедрение в обучающие программы, в том числе последиplomной подготовки, дисциплины по орфанным болезням с формированием междисциплинарного диагностического и лечебного подходов – насущная необходимость подготовки современного специалиста в области педиатрии [3].

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatr.* 1964;53:282–93.
2. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr.* 1964;65(5):645–63.
3. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Съемщикова Ю.П. Интегрированное обучение на кафедре педиатрии № 1 при преподавании учебной дисциплины по выбору «Орфанные заболевания». *Актуальные вопросы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации»: мат. Всерос. науч.-практ. конф.* Иркутск: ИНЦХТ, 2018;2:150–3. [Martynovich NN, Barzunova TV, Syemshikova YuP. Integrated training at the Department of Pediatrics No. 1 in teaching academic discipline on the choice of orphan diseases. *Actual issues of health care and health development at the level of the subject of the Russian Federation: materials of the All-Russian scientific and practical conference.* Irkutsk: ISTC; 2018;2:150–3 (In Russ.).]
4. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, N. Mutations in *SBDS* are associated with Shwachman–Diamond syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:97–101.
5. Goobie S., M. Popovic, Morrison J. Shwachman–Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1048–54.
6. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, Morrison J, Ip W, Dror Y, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr.* 1999;135:81–8.