

Тихоокеанский медицинский журнал

2021, № 4 (86)

Октябрь–декабрь 2021 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 **Калининченко С.Г.**, д-р мед. наук, доц.

Ответственный секретарь **Колпаков С.Л.**, канд. мед. наук, доц.

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)
Пиголькин 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 (Москва)
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 В.Ю., 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)

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),

Министерство 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 16.12.2021

Отпечатано 27.12.2021. Печать офсетная.

Формат 60х90/8. Усл. печ. л. 13.

Заказ № 1300. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»:

690074, Владивосток, ул. Снеговая, 13,

тел.: +7 (423) 206-03-51

Цена свободная

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

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2021

Pacific Medical Journal

2021, No. 4

October–December, 2021

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 *Kalinichenko S.G.*, MD, PhD, Associate Prof.Editorial secretary *Kolpakov S.L.*, MD, PhD, Associate Prof.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, Russia)*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 (Blagoveshchensk, 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)*Nevzorova 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 (Moscow, 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. (Blagoveshchensk, 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)
Ministry of Health of Primorsky Krai
(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 December 16, 2021
Printed December 27, 2021
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 1300.
Edition 1000 copies

Printed by

Reya Printing House
13 Snegovaya St., Vladivostok, 690074,
Russian Federation;
Phone: +7 (423) 206-03-51

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

© Pacific Medical Journal, 2021

Обзоры

- Цветкова М.М.
Становление и развитие педиатрии и педиатрического образования в Приморье..... 5
- Григорян Л.А., Приходченко Н.Г., Столина М.Л., Катенкова Э.Ю., Шегеда М.Г.
Анафилактический шок у детей и подростков 10
- Шуматова Т.А., Коваленко Д.В.
Роль генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе мультифакториальных заболеваний..... 16
- Момот Г.О., Крукович Е.В., Суровенко Т.Н.
Участие лептина в процессах передачи нервного импульса и его влияние на формирование нервно-психического развития детей21
- Чертков В.М., Коцюба А.Е., Храмова И.А.
Механизмы и регуляторные факторы неоваскуляризации эндометрия 26

Лекции

- Долгунов А.М., Долгунов Д.А., Балашова Т.В., Андреева Н.А.
Анестезиологическое обеспечение гастроскопии и колоноскопии: доступность, эффективность и безопасность используемых методов..... 34

Оригинальные исследования

- Ни А., Сергеева Е.В., Быкова О.Г., Семешина О.В.
Клинико-лабораторные особенности течения инфекции мочевыводящих путей у детей первых трех лет жизни на современном этапе41
- Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Воронин С.В., Коваленко Д.В.
Белок, связывающий жирные кислоты, и его генетическая регуляция у детей с пищевой аллергией 46
- Дзюба Г.Т., Скурихина Ю.Е., Захарова Г.А., Пономарева А.В.
О заболеваемости бруцеллезом в России и в Приморском крае 50
- Ильенкова Н.А., Конуркина Н.С., Соколовская Е.С., Пастухова С.Ю., Колодина А.А., Герасимова Т.А.
Клинико-лабораторные особенности течения патологии нижних дыхательных путей, вызванной новой коронавирусной инфекцией, и пневмонии бактериальной этиологии у детей 56
- Шапкина А.Н., Шмырева Е.С., Яковлева Е.П., Козлова М.В., Чернышенко Т.С.
Множественные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей 62
- Яхьева-Онихимовская Д.А., Колесникова С.М., Супрун Е.Н., Филиппова В.В.
Особенности раннего неонатального периода несовершеннолетних правонарушителей 65
- Денисова С.Н., Тарасова О.В., Ни А., Ревякина В.А., Ильенко Л.И., Сахарова Е.С.
Особенности формирования специфических IgG4-антител к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ 70
- Анциферова Е.В., Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Беляева Е.А., Донская Т.И.
Неонатальные гипогликемии у детей с факторами риска..... 80

Reviews

- Tsvetkova M.M.
The formation and development of pediatrics and pediatric education in Primorye..... 5
- Grigorian L.A., Prikhodchenko N.G., Stolina M.L., Katenkova E.Y., Shegeda M.G.
Anaphylactic shock in children and adolescents..... 10
- Shumatova T.A., Kovalenko D.V.
The role of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in the pathogenesis of multifactorial diseases 16
- Momot G.O., Kurkovich E.V., Surovenko T.N.
Leptin participation in the processes of nervous impulse transmission and its influence on the formation of neuro-mental development of children 21
- Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Khramova I.A.
Mechanisms and regulatory factors of endometrial neovascularization..... 26

Lectures

- Dolgunov A.M., Dolgunov D.A., Balashova T.V., Andreeva N.A.
Anesthesiological support during gastroscopy and colonoscopy: availability, effectiveness and safety of applied methods..... 34

Original Researches

- Nee A., Sergeeva E.V., Bykova O.G., Semeshina O.V.
Clinical and laboratory features of the course of the urinary tract infection among children in the first three years of life at the current stage.....41
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Voronin S.V., Kovalenko D.V.
Protein linking fatty acids and its genetic regulation in children having food allergy..... 46
- Dzyuba G.T., Skurikhina Y.E., Zakharova G.A., Ponomareva A.V.
Brucellosis morbidity in Russia and Primorsky region..... 50
- Ilenkova N.A., Konurkina N.S., Sokolovskaya E.S., Pastuhova S.U., Kolodina A.A., Gerasimova T.A.
Clinical and laboratory features of the lower respiratory pathology caused by COVID-19 and bacterial pneumonia in children 57
- Shapkina A.N., Shmireva E.S., Yakovleva E.P., Kozlova M.V., Chernyshenko T.S.
Multiple gastrointestinal magnetic foreign bodies in children..... 62
- Yakhieva-Onikhimovskaia D.A., Kolesnikova S.M., Suprun E.N., Filippova V.V.
Early neonatal features of juvenile offenders 65
- Denisova S.N., Tarasova O.V., Ni A., Revakina V.A., Il'enko L.N., Sakharova E.S.
Features of the formation of specific IgG4 antibodies to milk proteins in healthy young children living in different megalopolises of the Russian Federation 70
- Antsiferova E.V., Taranushenko T.E., Kiseleva N.G., Belyaeva E.A., Donskaya T.I.
Neonatal hypoglycemia in children with risk factors81

Методика

Крукович Е.В., Момот Г.О., Осипенко Е.А.
Комплексная оценка физического развития детей
и подростков на амбулаторно-поликлиническом
этапе 85

Переломова О.В., Грицина О.П., Транковская Л.В.
Программа для реализации сравнительного анализа
динамических рядов медико-статистических данных 92

Наблюдения из практики

Родионова Л.В., Швецова Е.Н., Циванюк М.М., Павлов А.В.,
Шевчук Н.В., Родионова Л.В.
Особенности диагностики и течения
ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста:
клинический случай 95

Султанов А.А., Первов Ю.Ю., Яценко А.К.,
Султанова М.А., Дроздова Д.О.
Опыт применения комплексного подхода в диагностике
дисфункции височно-нижнечелюстного сустава 98

Methods

Krukovich E. V., Momot G. O., Osipenko E. A.
Comprehensive assessment of the physical
development of children and adolescents
at the outpatient stage 85

Perelomova O. V., Gritsina O. P., Trankovskaya L. V.
The software to conduct comparative analysis
of dynamic series of medical statistical data 92

Practice Observation

Rodionova L. V., Shvetsova E. N., Tsivanyuk M. M., Pavlov A. V.,
Shevchuk N. V., Rodionova L. V.
Features of the diagnosis and course
of coronary heart disease in young people:
a clinical case 95

Sultanov A. A., Pervov Y. Y., Yatsenko A. K.,
Sultanova M. A., Drozdova D. O.
Experience of using an integrated approach in the diagnosis
of temporomandibular joint dysfunction 98

УДК 616-053.2:378(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-5-9

Становление и развитие педиатрии и педиатрического образования в Приморье

М.М. Цветкова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток

В статье представлены исторические сведения о развитии педиатрии и педиатрического образования в Приморском крае, начиная с организации педиатрического факультета Владивостокского медицинского института в 1969 году до наших дней. Отражены основные направления научной и педагогической деятельности кафедр педиатрического профиля, реорганизованных в 2016 году в Институт педиатрии; кафедр нормальной и патологической физиологии, патологической анатомии, иностранных языков с указанием тех, кто стоял у истоков педиатрии и педиатрического образования в Приморье.

Ключевые слова: педиатрия, образование, научное направление, история факультета

Поступила в редакцию 04.10.2021. Получена после доработки 14.10.2021. Принята к печати 25.10.2021.

Для цитирования: Цветкова М.М. Становление и развитие педиатрии и педиатрического образования в Приморье. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-5-9

Для корреспонденции: Марина Михайловна Цветкова – канд. мед наук, доцент Института педиатрии, декан педиатрического и фармацевтического факультета Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-4413-3935; e-mail: flower_marina@mail.ru

The formation and development of pediatrics and pediatric education in Primorye

М.М. Tcvetkova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The article presents historical information about the development of pediatrics and pediatric education in Primorsky Region. It started from the establishment of the pediatric faculty of the Vladivostok Medical Institute in 1969 to the present day. Main directions of scientific and pedagogical activities of pediatric profile departments are highlighted. The departments were reorganized in 2016 into the Institute of Pediatrics; departments of normal and pathological physiology, pathological anatomy, and foreign languages. The article also indicates those people who were at the origins of pediatrics and pediatric education in Primorye.

Keywords: pediatrics, education, scientific field, history of the department

Received 04 October 2021; Revised 14 October 2021; Accepted 25 October 2021

For citation: Tcvetkova M.M. The formation and development of pediatrics and pediatric education in Primorye. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-5-9

Corresponding author: Marina M. Tcvetkova, MD, PhD, Associate Professor Institute of Pediatrics, Dean of the Pediatric and Pharmaceutical Faculty of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4413-3935; e-mail: flower_marina@mail.ru

Педиатрический факультет Тихоокеанского государственного медицинского университета основан более полувека назад. За годы плодотворной работы подготовлено около 7 тысяч выпускников – врачей-педиатров, ученых и педагогов, которые трудятся в каждом медицинском учреждении Приморского края, во всех звеньях системы охраны материнства и детства. На протяжении десятков лет многие из них являются главными внештатными специалистами Министерства здравоохранения Приморского края, руководителями медицинских организаций и подразделений разного уровня.

В начале 60-х годов прошлого столетия участковая педиатрическая служба Приморского края была укомплектована в основном фельдшерами, даже в г. Владивостоке врачи занимали лишь около 40% штатных должностей, смертность детей была высокой (из воспоминаний Тамары Ивановны Вдовиной – главного

педиатра Приморского края с 1957 по 1974 гг.). Врачами-педиатрами работали тогда выпускники лечебного факультета и педиатрических факультетов центральных вузов России.

Педиатрический факультет организован в 1969 году, через 11 лет после основания Владивостокского медицинского института (1958 г.), с целью подготовки педиатров и детских хирургов для лечебных учреждений Приморского края и Дальнего Востока (приказ Минздрава РСФСР № 155 от 11.07.1969 г.).

Организаторами вновь созданного педиатрического факультета стали первые деканы: Г.Ф. Баранова (1970–1971), Ю.В. Каминский (1971–1974), Довбыш Т.В. (1974–1975). В течение 11 лет факультетом успешно руководила Н.М. Воропаева (1976–1987). Значительных успехов факультет достиг под руководством деканов: А.В. Гордеев (1988–1992),

Ф.Ф. Антоненко (1992–1996), В.Н. Лучаниновой (1996–1997). Большой вклад в развитие факультета внесли Н.П. Блохина (1997–2007), Т.Я. Янсонс (2007–2011). С 2011 года по настоящее время деканом педиатрического факультета является М.М. Цветкова. С октября 2016 по апрель 2017 г. обязанности декана факультета исполняла И.С. Горелова.

В течение более чем полувека происходило становление и развитие факультета. В разные годы обучение происходило на различных кафедрах университета.

Первая кафедра детских болезней организована с целью преподавания педиатрии студентам единственного в то время лечебного факультета в 1960 году. Возглавила кафедру Елена Николаевна Крылова – выпускница Саратовского медицинского института (1944 г.), кавалер орденов Боевого Красного Знамени и Великой Отечественной Войны. В 1961 году она защитила кандидатскую диссертацию, была главным педиатром Саратовской области. Опытный врач, педагог, организатор, была приглашена ректором на должность декана лечебного факультета и преподавателя детских болезней. Елена Николаевна возглавляла кафедру в течение 22 лет (до 1983 года). С 1983 по 1987 г. кафедрой руководила доцент, канд. мед. наук Н.Н. Остапенко, впоследствии возглавившая педиатрическую службу Приморского края (1987 по 1993 гг.). С 1987 по 1993 гг. заведующей кафедрой была доцент, канд. мед. наук Г.Р. Каляпина. С 1993 года по 2010 (18 лет) руководство кафедрой осуществляла док. мед. наук, профессор, Заслуженный врач России, член Союза педиатров Международной, Европейской и Российской ассоциаций педиатров-нефрологов – В.Н. Лучанинова. В настоящее время Валентина Николаевна является профессором кафедры педиатрии с курсом кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург). С 2010 по 2016 гг. кафедрой руководила док. мед. наук, профессор, Отличник здравоохранения Е.В. Крукович.

В дальнейшем на кафедре детских болезней (кафедра педиатрии № 2) осуществлялось изучение педиатрии на лечебном, медико-профилактическом, стоматологическом факультетах, факультете медицинской биохимии.

Первые ассистенты кафедры – врачи практического здравоохранения В.П. Зубарева, Г.С. Першина, В.П. Кривцун, которые в последующем возглавили кафедры вновь образованного в 1969 году педиатрического факультета: доцент В.П. Кривцун – курс пропедевтики детских болезней с факультетской педиатрией, доцент Г.С. Першина – кафедру госпитальной педиатрии. Галина Семеновна с отличием окончила Первый Московский Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, во время обучения была Сталинским стипендиатом, по окончании вуза работала врачом-педиатром в г. Владивостоке. В качестве преподавателя Галина Семеновна начинала свою трудовую деятельность ассистентом кафедры педиатрии № 2 лечебного факультета, далее – заведовала

кафедрой госпитальной педиатрии, с 1986 года – доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС, с 2016 была доцентом Института педиатрии, мудрым наставником для молодых сотрудников кафедры и института.

В 1971 году проведен первый набор в очную аспирантуру кафедры, первыми аспирантами кафедры были – А.В. Гордеец и Н.Н. Перельштейн. Научные направления кафедры всегда отвечали потребностям практического здравоохранения в определенный период времени. Коллективом кафедры изучались различные аспекты инфекционных заболеваний, острой гнойной деструктивной пневмонии. С 1976 года на кафедре, одной из первых в России, начато изучение состояния здоровья детей с учетом условий жизни в семье в разные возрастные периоды, исследования для разработки нормативных показателей здоровья детей г. Владивостока и Приморского края.

Для преподавания педиатрии на педиатрическом факультете в 1971 году был организован курс пропедевтики детских болезней (зав. – канд. мед. наук, доцент В.П. Кривцун), в 1972 г. преобразован в кафедру факультетской педиатрии, которую возглавил доктор мед. наук, проф. Я.Г. Любавин, а в 1974 г. – кафедра госпитальной педиатрии (зав. кафедрой – канд. мед. наук, доцент Г.С. Першина). В 1983 году в результате объединения кафедр факультетской и госпитальной педиатрии была организована кафедра детских болезней № 1. Эту кафедру возглавляли: док. мед. наук, профессор Я.Г. Любавин с 1983 года, а с 1985 года канд. мед. наук, доцент И.В. Прокопова. С 1987 года кафедрой успешно руководила доктор мед. наук, профессор А.И. Ицкович, а с 2005 года док. мед. наук, профессор, Отличник здравоохранения С.Н. Бениова, ныне главный врач ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».

В процессе становления факультета время требовало формирования новых кафедр и курсов: в 1976 г. организована кафедра детских инфекционных болезней, которую возглавила док. мед. наук, профессор, Отличник здравоохранения, Заслуженный врач Российской Федерации – А.В. Гордеец; в 1987 г. – кафедра пропедевтики детских болезней, которой многие годы руководила В.А. Мирошниченко – док. мед. наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации. В 2010 году обе эти кафедры вошли в состав кафедры госпитальной педиатрии.

Многими поколениями преподавателей были заложены лучшие традиции методической, научно-исследовательской, воспитательной работы, сформировался высококвалифицированный коллектив сотрудников, прошедших все этапы профессионального роста – от ассистента и доцента до профессора.

Кроме обучения студентов, на кафедре проводилась последипломная профессиональная подготовка с 1975 года в клинической ординатуре, с 1995 года в клинической интернатуре, с 1988 года в аспирантуре, обучение врачей по различным направлениям педиатрии и неонатологии.

При участии сотрудников кафедры в 1980 году был открыт первый аллергологический кабинет г. Владивостока, в 1990 году организован Межрегиональный центр лазерной терапии в педиатрии зоны Дальнего Востока, Сибири и Крайнего Севера, в 1991 году был создан детский краевой онко-гематологический центр (руководитель – канд. мед. наук, Л.М. Минкина), в 2012 году – кабинет катамнеза для оказания помощи глубоко недоношенным детям. Научные направления кафедры – особенности физиологии и патологии плода и новорожденного ребенка в Приморском крае, разработка методов неонатального скрининга морфофункциональных нарушений почек и кишечника.

Для осуществления полноценного последиplomного образования в 1981 году на базе ВГМУ был создан факультет усовершенствования врачей (ФУВ), который в дальнейшем был переименован в факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ФПК и ППС), в настоящее время – институт дополнительного образования. В 1982 году была создана кафедра педиатрии ФПК. Организатором и первой заведующей была канд. мед. наук, доцент И.В. Прокопова. С 1986 года по 1996 год коллектив кафедры возглавляла канд. мед. наук, доцент Н.Н. Перельштейн. С 1996 по 2001 гг. – док. мед. наук, профессор Ф.Ф. Антоненко. С 2001 года кафедрой заведовала док. мед. наук, профессор, Отличник здравоохранения – Т.А. Шуматова. Первые преподаватели кафедры: И.Л. Алексеева, Н.М. Черпак, Т.А. Гусева.

Сотрудники кафедры организовывали и проводили циклы повышения квалификации и тематического усовершенствования по различным разделам педиатрии. 92% педиатров Приморского края и 90% педиатров Сахалинской области прошли обучение на кафедре педиатрии факультета повышения квалификации ВГМУ. Здесь же обучались клинические ординаторы и интерны. Основные научные направления кафедры – изучение патогенетических особенностей и разработка методов диагностики и лечения заболеваний кишечника и почек у детей; изучение патогенетических особенностей ревматоидного и других артритов в возрастном аспекте, разработка новых диагностических тестов и патогенетическая оценка существующих протоколов терапии ревматоидного и других юношеских артритов.

В 2016 году с целью оптимизации учебного процесса и повышения качества подготовки врачей-педиатров организован Институт педиатрии, в который вошли кафедра педиатрии (ФПК и ППС), кафедры госпитальной и факультетской педиатрии, вновь организованный институт возглавила док. мед. наук, профессор, Т.А. Шуматова.

Обучение студентов в Институте педиатрии осуществляется на дисциплинах педиатрического профиля в течение всех 6 лет обучения, в клинической ординатуре по направлениям «Педиатрия» и «Неонатология». Кроме того, в Институте педиатрии проходят

постдипломное обучение врачи-педиатры Приморского края, Сахалинской области и других регионов ДВФО. Образовательный процесс проводится в рамках сертификационных циклов в системе непрерывного медицинского образования. Клиническими базами Института педиатрии являются: КГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1», КГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №2», детские поликлиники г. Владивостока.

Перспективным направлением в работе Института педиатрии и педиатрического факультета в целом стало повышение эффективности (качества) обучения на основе внедрения инновационных образовательных технологий, способствующих индивидуализации и интенсификации обучения, повышению мотивации к обучению и активности обучающихся, достижению высокого профессионализма врачей-педиатров.

Научное направление Института педиатрии – исследование влияния ассоциации полиморфизма генов и клеточно-молекулярного взаимодействия в реализации предрасположенности к нарушению кишечного всасывания и коморбидных состояний у детей.

Хирургическая помощь детям Приморского края и города Владивостока до 1967 года оказывалась в общехирургических стационарах. Исключение составляли дети с патологией костной системы, для которых было открыто ортопедическое отделение при краевой больнице, возглавляемое О.И. Васильевой. В 1967 году при городской больнице было выделено сначала 40, затем 60 коек для детского хирургического отделения, которым заведовала канд. мед. наук, доцент Гуляева Т.И., и на базе этого отделения был открыт курс детской хирургии под руководством А.П. Шапкиной-Пилипенко, бывшей в то время главным детским хирургом Приморского края. В этом отделении осуществлялась не только вся экстренная хирургическая помощь детям города и края, но стали впервые успешно проводиться операции при пороках развития у новорожденных. Объем хирургической помощи детям вырос к 1970 году, когда во вновь открытой детской городской клинической больнице (ныне – ГБУЗ КДКБ №1), открыто 3 хирургических отделения: плановое, экстренное и урологическое.

Кафедра детской хирургии организована в 1973 году на базе курса (он создан в 1969 г.) детской хирургии ВГМИ. Кафедру в течение 27 лет возглавляла док. мед. наук, профессор, Отличник здравоохранения, Заслуженный врач Российской Федерации профессор А.П. Пилипенко. Под ее руководством в 1996 году была организована кафедра хирургии детей и подростков с курсами ФПК на базе Краевого клинического центра охраны материнства и детства. Ее возглавил главный врач центра, док. мед. наук, главный внештатный хирург Приморского края, профессор, член-корреспондент РАН Ф.Ф. Антоненко. При реорганизации структуры Владивостокского государственного медицинского университета в 2007 г. произошло слияние этих

двух кафедр в кафедре детских хирургических болезней, которую возглавил док. мед. наук, профессор, главный внештатный детский хирург ДВФО В.В. Шапкин. У истоков становления кафедры детской хирургии стояли канд. мед. наук, доцент Т.И. Гуляева, канд. мед. наук, доцент Капустин Н.П., канд. мед. наук, доцент Вилисова Л.В., канд. мед. наук, доцент Иванова С.В. В 2016 году кафедра вошла в состав Института хирургии.

Одной из ведущих кафедр, осуществляющих преподавание на педиатрическом факультете, является кафедра нормальной и патологической физиологии, образованная в результате объединения соответствующих кафедр (в 2013 г. переименована в кафедру физиологии человека, в 2015 г. – в кафедру нормальной и патологической физиологии). Кафедрой нормальной физиологии с 1985 по 2013 гг. заведовала Маркина Людмила Дмитриевна – док. мед. наук, профессор, Отличник здравоохранения. Научные направления: нейроэндокринные механизмы регуляции мозгового кровообращения в фило- и онтогенезе; влияние магнитного поля и острой циркуляторной гипоксии на нейроэндокринный аппарат кровеносных сосудов; управление функциональным состоянием организма на основе теории неспецифических адаптационных реакций. Под руководством Маркиной Л.Д. создана система интегральной оценки адаптационного состояния организма и алгоритм эффективной коррекции дезадаптационных состояний адаптогенами растительного происхождения. В числе первых преподавателей кафедры нормальной физиологии была канд. мед. наук, доцент О.Н. Сидорова.

Кафедра патологической физиологии организована в 1960 году на базе курса патологической физиологии (1958). Первым заведующим кафедрой (1958–1970) был Паволоцкий Шарль Ибрагимович – канд. мед. наук, доцент. Паволоцкий Ш.И. изучал проблему гипоксии, разработал новый кровезаменитель и дегидрирующий раствор из растительного сырья. С 1970 по 1991 кафедрой заведовал Чумаков Владимир Ильич – доктор медицинских наук, профессор. Основное научное направление – экспериментальное исследование механизмов острого и хронического воспаления и особенностей их хронобиологии. В 1991–2003 годах заведовал кафедрой Шаронов Анатолий Степанович – доктор медицинских наук, профессор. Научное направление – изучение механизмов развития аллергии к морепродуктам. Им разработан новый метод аллергодиагностики *in vitro*, проводились исследования функциональной активности макрофагов. С 2003 года заведует кафедрой Маркелова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Отличник здравоохранения. У истоков преподавания патологической физиологии стояли канд. мед. наук, доцент В.Е. Красников, канд. мед. наук, доцент Л.М. Марочкина, старший преподаватель Л.Л. Панасенко.

Основное научное направление – оценка патогенетической роли нарушений в системе цитокинов при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях с разработкой принципов и методов их коррекции. Проводится экспериментальное и клинко-иммунологическое обоснование цитокинотерапии больных с дисфункцией иммунной системы, что стало основой для разработки новых методов персонифицированной диагностики и таргетной терапии.

Кафедра патологической анатомии создана в 1958 году на базе презектуры Краевой клинической больницы. В различные годы кафедрой возглавляли: П.С. Разин (1958–1961), Н.С. Васнецов (1962–1974), Ю.В. Каминский (1974–2018). В настоящее время кафедрой руководит канд. мед. наук, Кацюрбий Е.А. Силами сотрудников кафедры создан Приморский институт региональной патологии, который является крупнейшим учебно-научно-практическим объединением патологоанатомического профиля в ДВФО. Основные научные направления кафедры: «Иммунотрофогенез ревматических заболеваний», «Анализ качества клинической диагностики», «Клещевой энцефалит», «Патоморфология остеопороза», «Патоморфология глаукомы», «Региональная патология». В настоящее время кафедра объединена с кафедрой судебной медицины, открытой в 1962 году. Заведующими кафедрой судебной медицины были в разные годы: Маслов В.М., Будрин Ю.П. (в течение 20 лет), Пиголкин Ю.И., Федченко Т.М.

Кафедра иностранных языков организована в 1958 году (кафедра иностранного языка с курсом латинского языка и основ терминологии). Кафедрой руководили: Карашук Г.Н., Головкин Н.С., Сухорукова Л.И., Зайцева Г.К., Бойцова И.И. С 2013 по настоящее время кафедрой заведует канд. пед. наук, доцент Е.Е. Руденко. На кафедре широко используются интерактивные и дистанционные технологии обучения, преподавателями кафедры созданы электронные образовательные ресурсы для использования на различных уровнях образования. В течение последних лет студенты университета под руководством сотрудников кафедры являются участниками и призерами языковых олимпиад российского уровня. Сотрудники кафедры принимают участие в подготовке аспирантов и соискателей научных степеней. На кафедре ведется подготовка по программе ДПО «Переводчик в сфере профессиональной коммуникации».

За последние годы в университете и на факультете значительно улучшилась материально-техническая база: организованы новые и доукомплектованы имеющиеся компьютерные классы, в симуляционно-тренинговом центре организованы и оснащены современным оборудованием специализированные классы для занятий по педиатрии и неонатологии. Сотрудники и студенты факультета – активные участники и организаторы научно-образовательных мероприятий.

ТГМУ и межвузовских профессиональных конкурсов. Постоянно совершенствуется учебно-методическое обеспечение образовательного процесса с учетом динамического развития медицинской науки и практики.

Благодаря организации и развитию педиатрического факультета в Тихоокеанском государственном медицинском университете мероприятиям, проводимым в России и Приморском крае, улучшились укомплектованность врачебными педиатрическими кадрами, уровень медицинской помощи детскому населению Приморья. В результате в Приморском крае отмечается снижение заболеваемости детей и подростков, детской смертности, повышается качество жизни детей.

В настоящее время факультет представляет собой слаженный коллектив преподавателей, студентов, клинических ординаторов и аспирантов. Профессорско-преподавательский состав, материально-техническая

база факультета и университета в целом позволяют осуществлять подготовку квалифицированных врачей-педиатров для здравоохранения Приморья и других регионов Дальнего Востока.

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. Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Янсонс Т.Я., Осин А.Я. Научно-педагогическая школа по подготовке врачей-педиатров Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009; 4:5–8. [V.B. Shumatov, E.V. Krukovich, T.Ya. Yansons, A.Ya. Osin Primorsky krai pediatrician educational research school *Pacific Medical Journal* 2009; 4: 5–8 (In Russ).].

УДК 616-001.36-056.43-053.2/6

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-10-15

Анафилактический шок у детей и подростков

Л.А. Григорян, Н.Г. Приходченко, М.Л. Столина, Э.Ю. Катенкова, М.Г. Шегеда

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

В обзоре освещены современные представления о разнообразных причинах развития анафилактического шока у детей и подростков, представлена классификация анафилактического шока, основанная на патофизиологических механизмах развития. Изложена схема диагностики анафилаксии и анафилактического шока, представлен алгоритм оказания экстренной помощи и дальнейшего ведения пациентов с анафилактическим шоком, а также вопросы профилактики.

Ключевые слова: анафилактический шок, дети, подростки, анафилаксия, адреналин

Поступила в редакцию 05.10.2021. Получена после доработки 21.10.2021. Принята к печати 29.10.2021.

Для цитирования: Григорян Л.А., Приходченко Н.Г., Столина М.Л., Катенкова Э.Ю., Шегеда М.Г. Анафилактический шок у детей и подростков. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:10–15. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-10-15

Для корреспонденции: Григорян Ламара Артуриковна – кан. мед. наук, доцент института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-6327-7187; e-mail: lamara_grig@mail.ru

Anaphylactic shock in children and adolescents

L.A. Grigorian, N.G. Prikhodchenko, M.L. Stolina, E.Y. Katenkova, M.G. Shegeda

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: Modern views about the various causes of the development of anaphylactic shock in children and adolescents, the classification of anaphylactic shock based on the pathophysiological mechanisms of the development are observed in the survey. The algorithm of the diagnosis of anaphylaxis and anaphylactic shock, the emergency assistance and further management of patients with anaphylactic shock, as well as the issues of its prevention are presented.

Keywords: anaphylactic shock, children, adolescents, anaphylaxis, adrenalin

Received 05 October 2021; Revised 21 October 2021; Accepted 29 October 2021

For citation: Grigorian L.A., Prikhodchenko N.G., Stolina M.L., Katenkova E.Y., Shegeda M.G. Anaphylactic shock in children and adolescents. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:10–15. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-10-15

Corresponding author: Lamara A. Grigorian, MD, PhD, Associate professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6327-7187; e-mail: lamara_grig@mail.ru

Анафилаксия – это жизнеугрожающая системная реакция гиперчувствительности, характеризуется быстрым началом с развитием изменений гемодинамики и/или нарушениями со стороны дыхательной системы потенциально угрожающих жизни пациента, и обычно, хотя и не всегда, ассоциирована с проявлениями симптомов со стороны кожи и слизистых оболочек [1]. Возможно также развитие анафилаксии с поражением кожи, слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта без гемодинамических и дыхательных нарушений [1, 2].

С античных времен были известны тяжелые системные реакции, вызываемые ядами насекомых и некоторыми продуктами, которые возникали неожиданно и могли угрожать жизни пациента [1]. В конце XVI века Marcello Donati представил историю молодого человека из знатного сословия, который реагировал на употребление яиц, а в XVII веке Philipp Sachs выявил подобные реакции на употребление рыбы. Первое медицинское описание инсектной анафилактической реакции выполнил Desbrest, который в 1765 году зафиксировал смерть 30-летнего мужчины вследствие укуса пчелы [1]. В начале XX века были описаны случаи субфатальной / фатальной анафилаксии при приеме

молочных продуктов, а в 1908 году Huntel установил немедленную реакцию у ребенка на коровье молоко.

В 1903 году George Crile обнаружил уникальные свойства эпинефрина в отношении анафилаксии, и до настоящего времени он остается препаратом выбора в лечении анафилактических реакций.

В последние десятилетия интерес к проблеме анафилаксии возродился из-за роста распространенности различных аллергических заболеваний и в особенности острых системных реакций, триггерами которых могут выступать пищевые аллергены, лекарственные препараты, латекс и другие материалы.

В результате анафилаксии часто развивается анафилактический шок (АШ) – острая недостаточность кровообращения, проявляющаяся снижением систолического артериального давления (АД) ниже 90 мм рт. ст. или на 30% от рабочего уровня и приводящая к гипоксии жизненно важных органов [1, 3].

Без выраженных гемодинамических нарушений диагноз шока неправомерен: например, жизнеугрожающий бронхоспазм в сочетании с крапивницей – анафилаксия, но не АШ [1, 3, 4].

Этиологические факторы: медицинские препараты и материалы, чаще лекарственные средства (ЛС)

(31,2–46,5%), пищевые продукты (23,3–31%), яд перепончатокрылых насекомых (14,9–20%) [5, 6, 7, 8]. Возможно развитие жизнеугрожающей анафилаксии на яды других животных, например, змей [1].

Встречаются случаи анафилаксии, когда причину ее развития установить не удается (в 24–26% случаев) [3].

Из медицинских препаратов и материалов наиболее часто вызывают АШ антибиотики для парентерального введения (среди них бета–лактамы антибактериальные препараты – пенициллины, цефалоспорины), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), рентгенконтрастные йодсодержащие вещества, миорелаксанты, латекс [3, 9, 10, 11].

К распространенным факторам пищевой анафилаксии относятся коровье молоко, рыба и морепродукты, орехи, арахис, яйца [12, 13, 14], притом, что триггер, часто зависит от возраста пациента [11, 12].

Так, в детском возрасте основной причиной гиперчувствительности являются пищевые продукты, у взрослых – ЛС и яд перепончатокрылых [1, 14, 15].

Частота встречаемости анафилаксии в общей популяции варьирует в широких пределах 1,5–7,9 на 100000 населения в год [6, 7, 9, 10, 13].

Систематизированные данные по частоте встречаемости анафилаксии и АШ в Российской Федерации в настоящее время не представлены. Однако есть данные по отдельному региону: в г. Казань заболеваемость АШ в 2012 г. составила 0,37 на 10000 населения [3, 14].

При этом смертность от анафилаксии составляет до 0,0001% [3], а летальность – до 1% [3, 4].

Согласно МКБ 10 анафилактический шок кодируется:

T78.0 – Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу.

T78.2 – Анафилактический шок, неуточненный.

T80.5 – Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.

T88.6 – Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

Классификация АШ

Существуют различные классификации АШ в зависимости от степени тяжести гемодинамических нарушений, скорости развития, клинических проявлений.

По степени тяжести:

1 степень тяжести АШ: гемодинамические нарушения незначительные, артериальное давление (АД) снижено на 30–40 мм рт. ст. от рабочих величин. Начало АШ может сопровождаться появлением предвестников (зуд кожи, сыпь, першение в горле, кашель и др.). Пациент в сознании, может быть возбуждение или вялость, беспокойство, страх смерти и пр. Отмечается чувство жара, шум в ушах, головная боль, сжимающая боль за грудиной. Кожные покровы гиперемированы, возможны крапивница, ангиоотек, риноконъюнктивит, кашель и пр.

2 степень тяжести АШ: гемодинамические нарушения более выражены. Продолжается снижение АД ниже 90–60/40 мм рт. ст. Возможна потеря сознания. У больного может быть чувство беспокойства, страха, ощущение жара, слабость, зуд кожи, крапивница, ангиоотек, симптомы ринита, затруднение глотания, осиплость голоса (вплоть до афонии), головокружение, шум в ушах, парестезии, головная боль, боли в животе, в пояснице, в области сердца. При осмотре – кожа бледная, иногда синюшная, одышка, стридорозное дыхание, хрипы в легких. Тоны сердца глухие, тахикардия, тахиаритмия. Может быть рвота, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

3 степень тяжести АШ: потеря сознания, АД 60–40/0 мм рт. ст. Нередко судороги, холодный липкий пот, цианоз губ, расширение зрачков. Тоны сердца глухие, сердечный ритм неправильный, пульс нитевидный.

4 степень тяжести АШ: АД не определяется. Тоны сердца и дыхание не прослушиваются. Остановка кровообращения и дыхания – применяется протокол сердечно–легочной реанимации.

Гипотония для детей определена как:

<70 мм рт. ст. от 1 месяца до 1–го года

[<70мм рт. ст. + (2 х возраст в годах)] от 1 до 10 лет,

<90 мм рт. ст. от 11 до 17 лет.

Первым признаком гипотонии у детей может быть быстро нарастающая тахикардия [3].

По характеру течения:

1. Злокачественное течение характеризуется острым началом с быстрым падением АД (диастолическое – до 0 мм рт. ст.), нарушением сознания и нарастанием симптомов дыхательной недостаточности с явлениями бронхоспазма, часто резистентна к интенсивной терапии и прогрессирует с развитием тяжелого отека легких, стойкого падения АД, глубокой комы и летального исхода.

2. Острое доброкачественное течение характерно для типичной формы АШ. Расстройство сознания носит характер оглушения или сопора, сопровождается умеренными функциональными изменениями сосудистого тонуса и признаками дыхательной недостаточности. Для острого доброкачественного течения АШ характерны наличие хорошего эффекта от своевременной и адекватной терапии, благоприятный исход.

3. Затяжной характер течения наблюдается после проведения активной противошоковой терапии, которая дает временный или частичный эффект.

В последующий период симптоматика не такая острая, как при первых двух разновидностях АШ, но отличается резистентностью к терапевтическим мерам, что нередко приводит к формированию таких осложнений, как пневмония, гепатит, энцефалит. Данное течение характерно для АШ, развившегося вследствие введения препаратов пролонгированного действия.

4. Рецидивирующее течение характеризуется возникновением повторного шокового состояния после

первоначального купирования его симптомов. Часто развивается после применения ЛС пролонгированного действия. Рецидивы по клинической картине могут отличаться от первоначальной симптоматики, в ряде случаев имеют более тяжелое и острое течение, более резистентны к терапии.

5. Абортивное течение – наиболее благоприятное. Часто протекает в виде асфиктического варианта АШ. Гемодинамические нарушения при этой форме АШ выражены минимально. Купируется достаточно быстро [15].

По доминирующей клинической симптоматике:

а) типичный вариант — гемодинамические нарушения часто сочетаются с поражением кожи и слизистых (крапивница, ангиоотек), бронхоспазм;

б) гемодинамический вариант – гемодинамические нарушения выступают на первый план или носят изолированный характер;

в) асфиктический вариант – преобладают симптомы острой дыхательной недостаточности;

г) абдоминальный вариант – преобладают симптомы поражения органов брюшной полости в сочетании с гемодинамическими или асфиктическими проявлениями;

д) церебральный вариант — преобладают симптомы поражения центральной нервной системы в сочетании с гемодинамическими или асфиктическими проявлениями [1, 3, 15].

Клиническая картина АШ

АШ развивается в течение двух часов после воздействия аллергена, обычно в течение 30 минут при пищевой аллергии и быстрее при реакции на ЛС для парентерального введения или яд насекомых. В случаях фатальных реакций среднее время от первых симптомов до остановки кровообращения составляет 30, 15 и 5 минут для пищевых продуктов, ядов насекомых и ЛС для парентерального введения, соответственно [15, 16].

Для клинической картины развития анафилаксии и АШ характерно наличие одного из трех диагностических критериев:

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи и/или слизистых (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка, небного язычка) в сочетании:

– с респираторными нарушениями (диспноэ, бронхоспазм, свистящие хрипы, снижение скорости потока, гипоксемия);

– с понижением АД или ассоциированные с ним симптомы поражения органов-мишеней (гипотония, потеря сознания, недержание вследствие расслабления сфинктеров).

2. Два или более из следующих симптомов, возникших остро после контакта с возможным аллергеном, но при обязательном наличии жизнеугрожающих нарушений со стороны дыхания и/или кровообращения:

А. Поражение кожи и/или слизистых в виде генерализованной крапивницы, зуда и/или эритемы, отека губ, языка, век, ушей, небного язычка.

Б. Респираторные проявления (затруднение дыхания, одышка, кашель, заложенность носа, чихание, хрипы в груди, стридор, гипоксемия).

В. Внезапное снижение АД и, как следствие, развитие коллапса, синкопальных состояний, недержания в силу расслабления сфинктеров.

Г. Персистирующие гастроинтестинальные нарушения в виде спастических болей в животе, рвоты.

3. Снижение АД после контакта с известным для данного пациента аллергеном. Критерии снижения АД изложены выше.

Диагностика

Как правило, диагноз АШ устанавливается на основании клинической картины заболевания (острое начало характерных симптомов через минуты – часы после контакта с триггером) и обстоятельств, при которых возникла реакция (применение ЛС, употребление пищевого продукта, ужаление перепончатокрылым, без установленной причины) [3, 15, 16, 17].

Дифференциальная диагностика АШ проводится:

– с другими видами шока (кардиогенный, септический и пр.);

– с иными острыми состояниями, сопровождающимися артериальной гипотонией, нарушением дыхания и сознания: острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда, синкопальные состояния, тромбоэмболия легочной артерии, эпилепсия, солнечный и тепловой удары, гипогликемия, гиповолемия, передозировка ЛС, аспирация и др.;

– вазовагальными реакциями;

– психогенными реакциями (истерия, панические атаки);

– системным мастоцитозом [1, 3, 4].

Жалобы и анамнез

Всем пациентам с предполагаемыми анафилаксией или АШ рекомендуется собрать информацию обо всех возможных провоцирующих факторах с целью их верификации [4, 17].

Сбор анамнеза и жалоб чаще всего возможен после стабилизации состояния и играет важную роль для постановки диагноза анафилаксии и АШ, определения причины его развития и профилактики повторных реакций. При сборе анамнеза у всех пациентов рекомендуется обратить внимание на обстоятельства, при которых развился АШ (введение ЛС, употребление пищевого продукта, ужаление насекомым, проведение АСИТ). Изучается время возникновения реакции – характерно внезапное развитие характерных симптомов (через минуты, часы) после воздействия триггера, часто быстрое прогрессирование симптомов. Рассматривается наличие факторов, повышающих риск развития тяжелого АШ (сопутствующая патология: бронхиальная астма и другие хронические заболевания

органов дыхания, тяжелые атопические заболевания, сердечно-сосудистая патология, мастоцитоз, прием бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и др. [5, 17, 18, 19, 20].

Рекомендуется всем пациентам с предполагаемыми анафилаксией или АШ оценить характерные для клинической картины жалобы с целью постановки диагноза, определения варианта, характера течения, степени тяжести заболевания [3, 4, 16].

Жалобы пациента зависят от степени тяжести, доминирующей клинической симптоматики, характера течения АШ. Отмечаются жалобы (при сохраненном сознании) на кожный зуд, высыпания на коже, отек глаз, слизистой полости рта, слизистые выделения из носа, чихание, кашель, одышку, боли в груди, животе, металлический привкус во рту, беспокойство, чувство страха, тревогу, озноб, слабость, головокружение, онемение языка, пальцев, шум в ушах, ухудшение зрения, тошноту, схваткообразные боли в животе [19].

Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам с анафилаксией или АШ провести физикальный осмотр с целью постановки диагноза, определения варианта, характера течения, степени тяжести [19, 21]. Обязательным критерием анафилаксии/АШ являются жизнеугрожающие нарушения со стороны дыхания и/или снижение АД в сочетании с нарушениями со стороны других органов и систем:

- сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, нарушения ритма сердца, сжимающая боль за грудиной, шум в ушах, парестезии, недержание мочи, кала, остановка сердца;

- кожных покровов и слизистых: эритема и гиперемия, генерализованный зуд кожи и слизистых, уртикарные высыпания, ангиоотек губ, языка, периорбитальный отек, конъюнктивит, на более поздних стадиях – бледность, холодный пот, цианоз губ;

- дыхательной системы: ринит, ринорея, чихание, одышка, кашель, бронхоспазм, гиперсекреция слизи, дисфония, стридор, отек дыхательных путей (возможно развитие асфиксии при отеке гортани);

- центральной нервной системы: головная боль, головокружение, изменение поведения, возбуждение, вялость, страх смерти, судороги, потеря сознания, мириаза;

- желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея;

- других органов и систем: металлический привкус во рту, метроррагия [22].

Лабораторная диагностика

Рекомендуется пациентам с подозрением на анафилаксию/АШ для дифференциальной диагностики с другими видами шока определение активности сывороточной триптазы в крови через 15 минут – 3

часа после возникновения первых симптомов и после выздоровления [12, 15, 16]. Следует отметить, что нормальный уровень сывороточной триптазы не исключает диагноз АШ. Уровень сывороточной триптазы может повышаться при других состояниях (инфаркт миокарда, травма, эмболия амниотическими водами, синдром внезапной младенческой смерти, мастоцитоз) [1, 3, 19]. В настоящее время тест недоступен к экстренному применению в широкой клинической практике.

Инструментальная диагностика

Рекомендуется всем пациентам с анафилаксией/АШ обязательно мониторировать АД, пульс, частоту дыхательных движений для оказания неотложной помощи [19]. При отсутствии возможности подсоединить монитор измерять АД, пульс вручную каждые 2–5 минут, контролировать уровень оксигенации [3].

Лечение АШ

При выявлении критериев анафилаксии, АШ любыми лицами, необходимо немедленно вызвать помощь для оказания первой медицинской помощи [1, 3, 19]. Всем пациентам с анафилаксией/АШ рекомендуется незамедлительно ввести эпинефрин для купирования анафилаксии/АШ [3].

Рекомендуется всем пациентам с анафилаксией/АШ в/м введение эпинефрина в переднебоковую поверхность верхней трети бедра, при необходимости – через одежду (данная локализация предпочтительна в сравнении с введением в дельтовидную мышцу и подкожным введением) для купирования анафилаксии/АШ [3, 15, 21]. Эпинефрин вводится из расчета 0,01 мг/кг, максимальная разовая доза для взрослого пациента составляет 0,5 мг, для ребенка – 6–12 лет – 0,3 мг, до 6 лет – 0,15 мг для купирования анафилаксии/АШ [3, 21]. При отсутствии ответа на первую дозу не менее, чем через 5 минут, рекомендуется в/м ввести повторную дозу эпинефрина для достижения клинического эффекта [21].

Рекомендуется всем пациентам с анафилаксией/АШ прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм для купирования анафилаксии/АШ [3, 21].

При развитии АШ на: в/в введение ЛС следует немедленно остановить введение ЛС, сохранить венозный доступ; яд перепончатокрылых – удалить жало (при наличии), выше места ужаления на конечность наложить венозный жгут [3]. Если удаление аллергена требует значительных затрат времени (например, промывания желудка), делать этого не следует. При недостаточном ответе на 2 и более дозы эпинефрина в/м, в/в введение эпинефрина рекомендовано осуществлять только при мониторинговании сердечной деятельности [1, 16].

Эпинефрин для внутривенного введения применяют в разведении до 1:10000 (1 мл раствора эпинефрина на 10 мл раствора натрия хлорида 0,9%) для купирования анафилаксии/АШ [3, 21]. При неэффективности

трех болюсов эпинефрина, введенных в/в или в/м, рекомендовано начать инфузию эпинефрина в дозе 0,1 мкг/кг/мин с титрованием дозы (до 1 мкг/кг/мин) для купирования анафилаксии/АШ [21].

Всех пациентов с анафилаксией/АШ рекомендовано уложить в положение на спине, приподнять нижние конечности, при АШ нельзя поднимать пациента или переводить его в положение сидя, так как это в течение нескольких секунд может привести к фатальному исходу. В случае, если пациент без сознания, провести прием Сафара (следует повернуть его голову в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть для предупреждения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами), если у пациента установлены зубные протезы, их необходимо удалить для обеспечения проходимости дыхательных путей [3, 16, 19, 20].

Необходимо обеспечить поступление кислорода средним потоком через лицевую маску для восполнения кислорода в тканях организма [20].

После введения эпинефрина рекомендовано в/в введение солевых растворов болюсно для профилактики гиповолемии. Рекомендованная доза солевых растворов составляет 20 мл/кг массы тела [15]. Применяется подогретый (по возможности) 0,9% раствор натрия хлорида или, предпочтительнее, сбалансированный солевой раствор (500 – 1000 мл для пациента с нормотонзией и 1000 – 2000 мл для пациента с артериальной гипотонзией); при наличии в анамнезе сердечной недостаточности – не более 250 мл за 5–10 мин, у детей – 20 мл/кг [16]. Растворы декстрозы не рекомендуются вследствие быстрой экстравазации введенного объема [3, 16, 19].

После введения эпинефрина рекомендуется введение кортикостероидов для системного использования [3, 15, 16]. Взрослым: дексаметазон 8–32 мг в/в капельно, или преднизолон 90–120 мг в/в капельно или струйно, или метилпреднизолон 50–120 мг в/в струйно, или гидрокортизон 200 мг в/м или в/в медленно, бетаметазон 8–32 мг в/в капельно. Детям: метилпреднизолон 1 мг/кг, максимум 50 мг, или преднизолон 2–5 мг/кг, или гидрокортизон детям старше 12 лет – 100 мг, 6–12 лет – 50 мг, младше 6 лет – 25 мг в/м или в/в медленно, или бетаметазон 20–125 мкг/кг или 0,6–3,75 мг/мл через 12 или 24 ч. [3, 15]. Длительность и доза кортикостероидов для системного использования подбирается индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений. Пульс-терапия кортикостероидами для системного использования пациентам с анафилаксией/АШ не рекомендуется [3].

После стабилизации АД, если есть проявления со стороны кожи и слизистых, рекомендуется введение антигистаминных препаратов системного действия для уменьшения проницаемости капилляров, отека тканей, зуда и гиперемии. Рекомендуемые дозировки: клемастин 0,1% – 2 мл (2 мг) взрослым для в/в или в/м введения, детям – в/м по 25 мкг/кг в сутки, разделяя на

2 инъекции; хлоропирамин 2% – 1 мл (20 мг) для в/в или в/м введения взрослым 1–2 мл, детям – начинают лечение с дозы 5 мг (0,25 мл); дифенгидрамин для взрослого – 25–50 мг, для ребенка весом менее 35–40 кг – 1 мг/кг, максимально 50 мг [1, 3, 16].

Так как начало действия антигистаминных препаратов существенно превышает начало действия эпинефрина, в данном случае нет пользы их немедленного введения после возникновения эпизода анафилаксии/АШ. Но существенным ограничением является факт возможного усугубления гипотонзии при быстром внутривенном введении. Поэтому для подростков и взрослых дифенгидрамин назначается медленно (не менее 5 мин) внутривенно в дозе 25–50 мг [16, 19]. Детям, весом менее 35–40 кг – 1 мг/кг, максимально 50 мг. Дифенгидрамин запрещен к применению при недоношенности и в период новорожденности [3].

При сохраняющемся бронхоспазме, несмотря на введение эпинефрина, рекомендуется применение бета2-адреностимулятора селективного [3].

Профилактика АШ

Для выявления аллергена, вызвавшего АШ и получения рекомендаций по дальнейшему предотвращению контакта с аллергеном, всем пациентам с анафилаксией/АШ рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога [3].

Всех пациентов с анафилаксией/АШ обучить оказанию первой помощи в случае развития повторного [3, 16].

Всем пациентам с анафилаксией/АШ с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативным вмешательством, рентгеноконтрастным исследованием следует проводить премедикацию: за 1 час до вмешательства вводят дексаметазон 4–8 мг или преднизолон 30–60 мг в/м или в/в капельно на 0,9%-растворе натрия хлорида; клемастин 0,1%–2 мл или хлоропирамин 0,2%–1–2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы [3, 12].

При оказании медицинской помощи немедленно вызвать реанимационную бригаду или скорой медицинской помощи.

Показания к госпитализации

Всем пациентам при диагностике анафилаксии/АШ показана экстренная госпитализация в стационар с отделением интенсивной терапии и реанимации, госпитализация в отделение реанимации не менее 24 часов [3].

Показания к выписке пациента из стационара

При купировании анафилаксии или АШ, учитывая невозможность предсказать их затяжное или рецидивирующее течение, показана госпитализация на срок не менее 12–24 часов [3]. При необходимости возможно продление госпитализации на 2–3 суток. В течение

3–4 недели могут сохраняться нарушения функции различных органов и систем, в связи с чем требуется амбулаторное наблюдение [3, 15, 20].

Прогноз

Даже при правильно оказанной медицинской помощи возможен летальный исход [3, 13, 14, 15, 20].

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., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2020, 368 с. [Pampura A.N., Esakova N.V. *Anafilaksiya u detey*. M.: ID «Medpraktika-M», 2020, 368 s. (In Russ).]
2. Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026–1045. doi:10.1111/all.12437
3. Шайтор В.М. Скорая и неотложная медицинская помощь детям. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2021 Shajtor V.M. *Skoraya i neotlozhnaya medicinskaya pomoshch detyam*. M.: «GEOTAR – Media», 2021 (In Russ).]
4. Wood R, Camargo C, Lieberman P et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2):461–467. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.016
5. Fischer D, Vander Leek T, Ellis A, Kim H. Anaphylaxis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018;14(S2). doi:10.1186/s13223-018-0283-4
6. Turner P, Gowland M, Sharma V et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(4):956–963. e1. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.021
7. Ye Y, Kim M, Kang H et al. Predictors of the Severity and Serious Outcomes of Anaphylaxis in Korean Adults: A Multicenter Retrospective Case Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(1):22. doi:10.4168/aa.2015.7.1.22
8. Vale S, Smith J, Said M, Dunne G, Mullins R, Loh R. ASCIA guidelines for prevention of anaphylaxis in schools, pre-schools and childcare: 2012 update. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(5):342–345. doi:10.1111/jpc.12166
9. Sole D, Ivancevich J, Borges M et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics*. 2011;66(6):943–947. doi:10.1590/s1807-59322011000600004
10. Panesar S, Javad S, de Silva D et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353–1361. doi:10.1111/all.12272
11. Simons F, Ebisawa M, Sanchez-Borges M et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8:32. doi:10.1186/s40413-015-0080-1
12. Есакова Н.В., Пампура А.Н. Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев. *Российский Аллергологический Журнал*, 2013;5:22–27. [Esakova N.V., Pampura A.N. *Pishchevaya anafilaksiya u detey: retrospektivnyy analiz 53 sluchaev*. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*, 2013;5:22–27. (In Russ).]
13. Bock S, Muñoz-Furlong A, Sampson H. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(1):191–193. doi:10.1067/mai.2001.112031
14. Сафина Л.Ф., Фассахов Р.С., Решетникова И.Д. с соавт. Анафилактический шок: ретроспективный анализ госпитализаций по данным аллергологического отделения города Казани. *Практическая Медицина*. 2014;7(83): 91–95. [Safina L.F., Fassahov R.S., Reshetnikova I.D. s soavt. *Anafilakticheskiy shok: retrospektivnyy analiz gosпитализаций по данным allergologicheskogo otdeleniya goroda Kazani*. *Prakticheskaya Medicina*. 2014; 7(83):91–95. (In Russ).]
15. de Silva I, Mehr S, Tey D, Tang M. Paediatric anaphylaxis: a 5year retrospective review. *Allergy*. 2008;63(8):1071–1076. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01719.x
16. Soar J, Pumphrey R, Cant A et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions – Guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. 2008;77(2):157–169. doi:10.1016/j.resuscitation.2008.02.001
17. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30: 1144–1150.
18. Kolawole H, Marshall S, Crilly H, Kerridge R, Roessler P. Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group/ Australian and New Zealand College of Anaesthetists Perioperative Anaphylaxis Management Guidelines. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(2):151–158.
19. Brown S, Mullins R, Gold M. 2. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Medical Journal of Australia*. 2006;185(5):283–289. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00563.x
20. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey R, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(3):569–574. e7. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.060
21. Simons F, Roberts J, Gu X, Simons K. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;101(1):33–37. doi:10.1016/s0091-6749(98)70190-3

УДК 616-056.7-053.2:575:577.152.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-16-20

Роль генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе мультифакториальных заболеваний

Т.А. Шуматова, Д.В. Коваленко

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;

Генетическому статусу человека в настоящее время отводится важнейшая роль в патогенезе, диагностике и терапии различных заболеваний. Наиболее важными генетическими факторами, которым уделяется большое внимание, являются гены семейства глутатион-S-трансфераз (GSTs). Гены семейства глутатион-S-трансфераз относятся ко второй фазе детоксикации ксенобиотиков, и их измененная активность приводит к развитию многих патологических состояний. Наиболее полиморфными считаются GSTM, GSTT, GSTP. В настоящей статье рассмотрены вопросы участия полиморфных GSTs в развитии инфекционных, аллергических и онкологических заболеваний, нарушении репродуктивной системы, а также в развитии болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: гены детоксикации ксенобиотиков, глутатион-S-трансферазы, ферменты

Поступила в редакцию 08.10.2021. Получена после доработки 21.10.2021. Принята к печати 15.11.2021.

Для цитирования: Шуматова Т.А., Коваленко Д.В. Роль генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе мультифакториальных заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:16–20.

doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-16-20

Для корреспонденции: Коваленко Дарья Вадимовна – ассистент Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-4852-6103; e-mail: sunny.dashu@mail.ru.

The role of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in the pathogenesis of multifactorial diseases

T.A. Shumatova, D.V. Kovalenko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The genetic status of a person is currently assigned a major role in the pathogenesis, diagnosis and treatment of various diseases. The most important genetic factors that have been attached great importance to are the genes of the glutathione-S-transferase family (GSTs). The genes of the glutathione-S-transferase family belong to the second phase of detoxification of xenobiotics and their altered activity leads to the development of many pathological conditions. GSTM, GSTT, GSTP are considered to be the most polymorphic. The issues of the participation of polymorphic GSTs in the development of infectious, allergic and oncological diseases, disorders of the reproductive system, as well as in the development of Alzheimer's disease are discussed in the article.

Keywords: genes for detoxification of xenobiotics, glutathione-S-transferase, enzymes

Received 08 October 2021; Revised 21 October 2021; Accepted 15 November 2021

For citation: Shumatova T.A., Kovalenko D.V. The role of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in the pathogenesis of multifactorial diseases. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:16–20.

doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-16-20

Corresponding author: Daria V. Kovalenko, Assistant at the Institute of Pediatrics of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4852-6103; e-mail: sunny.dashu@mail.ru.

Проблема ранней диагностики мультифакториальных заболеваний не решена до настоящего времени. Это обусловлено сложностью механизмов реализации наследственной предрасположенности, участием в процессе генетических и эпигенетических факторов [1]. Внедрение в практику высокотехнологических способов анализа генома человека открыло возможности для ранней диагностики наследственных болезней и заболеваний с генетической предрасположенностью. Генами предрасположенности называются гены, полиморфизмы которых не оказывают негативного влияния на жизнь человека, однако под воздействием неблагоприятных факторов они могут привести к развитию заболевания [2].

Существует несколько вариантов генов предрасположенности: «гены-триггеры», гены «внешней среды» и гены клеточных рецепторов. Гены «внешней среды» принимают участие в процессах деградации, детоксикации и выведении ксенобиотиков [3]. Возможные реакции организма на разнообразные факторы окружающей среды и уровень их биотрансформации определяют полиморфизмы генов «внешней среды». При сочетаниях полиморфизмов нескольких генов, обеспечивающих детоксикацию, возрастает вероятность патологического состояния или заболевания. Изучение генов предрасположенности перспективно для клинической практики, имеет профилактическую направленность, позволяет оценить риск развития заболевания.

Установлено, что от активности системы детоксикации ксенобиотиков зависит результат влияния на организм человека многих эпигенетических воздействий [4]. К ксенобиотикам относятся различные и сторонние для организма вещества, а именно: лекарственные средства, пищевые добавки, промышленные и сельскохозяйственные яды, никотин и алкоголь [5]. Система их детоксикации включает в себя три фазы. Во время первой фазы происходит идентификация и активация ксенобиотических субстратов с участием системы цитохрома P450, в результате чего образуются опасные для клеток активные промежуточные метаболиты [6]. Во время второй фазы, благодаря участию глутатионтрансфераз, происходит нейтрализация опасных активных метаболитов с образованием водорастворимых нетоксических соединений, которые выводятся во время третьей фазы через органы выделения [7].

Ферментами II фазы детоксикации ксенобиотиков являются глутатион-S-трансферазы (GST), катализирующие конъюгацию глутатиона с разнообразными субстратами экзогенного и эндогенного происхождения. Результатом этого процесса становится образование гидрофильных нетоксичных соединений, которые в последствии могут быть метаболизированы и выведены из клетки [8]. У человека выделяют 4 класса GST: α (GSTA), μ (GSTM), θ (GSTT) и π (GSTP). Экспрессия GST начинается в различных тканях уже на ранних стадиях эмбрионального развития [9]. Установлена связь между полиморфизмами генов, контролирующих синтез GST, и изменением функциональной активности вырабатываемых ферментов. [10].

В наибольшей степени изучены следующие классы GST: GSTM, GSTT, GSTP [11]. Известно, что ген *GSTM* локализован на длинном плече хромосомы 1 (1p13.3). В результате протяженной делеции образуется «нулевой» генотип гена *GSTM1*, продукт которого обладает пониженной активностью и широко распространен среди различных популяций [12].

Ген *GSTT1* локализуется на хромосоме 22 (22q11.2). Существует 2 аллельных варианта *GSTT1*: с нормальной активностью и с нулевым генотипом. Обнаружена взаимосвязь между сниженной способностью к метаболизму канцерогенов и носительством «нулевого» генотипа гена *GSTT1* [12, 13].

Ген *GSTP1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу P1, картирован на хромосоме 11 (11q13). Заменой нуклеотидов в положениях 313 и 341 в гене *GSTP1* обусловлено наличие трех различных изоформ вырабатываемого фермента. У гена с нормальной активностью в положении 105 находится изолейцин и аланин в положении 114. Две другие изоформы гена являются мутантными, они обладают сниженной функциональной активностью. В первом случае в положении 105 присутствует валин и аланин в 114, во втором варианте валин содержится и в 105, и в 114 положениях [14].

Изменение активности GST способствует нарушению равновесия между ферментами первой и второй фаз детоксикации, что нарушает антиоксидантную

защиту тканей и биологических жидкостей, способствует активации оксидативного стресса, накоплению в организме экзогенных токсических веществ и опасных эндогенных метаболитов [15]. Имеются также данные об участии GST в развитии ряда патологических процессов.

В 2010 году проведено комплексное исследование, в котором участвовали 172 ребенка в возрасте от 2 до 16 лет [16]. Установлено, что у детей – носителей двойных делеций *GSTM1-GSTT1*, повышен риск развития злокачественных новообразований центральной нервной системы [16].

Обнаружено, что при поверхностном раке мочевого пузыря, имеющем полиморфный маркер *A313G* гена *GSTP1*, отмечается раннее появление рецидивов заболевания [17]. Этот же маркер указывает на предрасположенность к развитию лимфогенного метастазирования у пациентов с инвазивной формой этого рака [17]. У лиц с генотипом *GSTP1 Ile105Val* появляется также повышенный риск образования злокачественной меланомы кожи [18].

В 2008 году в Индии проведено исследование, согласно которому у детей с «нулевым» генотипом *GSTM1* отмечается повышенный риск развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [19]. Метаанализ показал связь между вариантами *GSTM1* и *GSTT1* и риском развития ОЛЛ в детском возрасте [20]. При этом корреляции между полиморфизмом *GSTP1 Ile105Val* и риском возникновения ОЛЛ у детей не наблюдалось [20]. Однако хорошо известно, что у людей, страдающих хроническим миелолейкозом, полиморфизм этого гена встречается значительно чаще [21]. Несмотря на очевидную взаимосвязь полиморфизмов генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков и онкологических заболеваний, влияние *GSTM1* и *GSTT1* не столь однозначно [22]. Исследования показали более низкую выживаемость у женщин с эпителиальным раком яичников и «нулевым» генотипом *GSTT1* и *GSTM1*, и предрасположенность к большему риску смерти по сравнению с другими генотипами [23, 24].

Наличие полиморфизмов генов II фазы детоксикации ксенобиотиков определяет повышенный риск инфекционных заболеваний и выраженность эффекта от антибактериальной терапии. Инфекционный эндокардит при протезировании клапанов сердца чаще возникает у пациентов с гетерозиготным генотипом *GSTP1 Ile105Val* [25]. Установлена взаимосвязь между генотипами GST и вероятностью возникновения пневмоний и их осложнений. Так, у лиц с тяжелой гнойной травмой и перитонитом реже развивается пневмония при генотипе *GSTM1+* и *GSTT1+*. Однако пневмония осложняла течение заболевания у пациентов с генотипами *GSTT1 + GSTM1 0/0* [26]. В исследовании, посвященном анализу применения различных групп антибактериальных препаратов при лечении внебольничной пневмонии, было показано, что у носителей гомозиготного варианта *GSTP1* с нормальной функциональной активностью высоко эффективно применение

амоксциллина/клавуланата, при лечении осложненных форм пневмоний данные пациенты хорошо отвечают на терапию левофлоксацином. Однако данные пациенты хуже реагируют на лечение антибактериальными препаратами из группы цефалоспоринов, в то время как применение данной группы лекарственных средств у больных с полиморфными формами *GSTP1* принесло положительный эффект от проводимой терапии [27].

Гены семейства GST принимают участие в патогенезе бронхиальной астмы у детей [28-31]. Генетически детерминированные дефекты системы детоксикации ксенобиотиков могут оказывать значительный эффект на развитие бронхиальной астмы, протекающей в форме ограниченного аллергического воспаления респираторного тракта, у детей как с отягощенным, так и неотягощенным наследственным анамнезом [29].

И.С. Сардарян [30] исследовал фенотипические особенности бронхиальной астмы у пациентов с аллельными полиморфизмами генов *GSTM1*, *GSTT1*, эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE). В результате было выдвинуто предложение считать ассоциацию генотипов *GSTT1*+*GSTM1*+ с полиморфизмом II по гену ACE протективной, так как данная ассоциация снижает риск развития бронхиальной астмы у детей в 7 раз [30]. В тоже время, ассоциация генотипов *GSTT1* и *GSTM1* в 5 раз увеличивала риск развития бронхиальной астмы у детей по сравнению с общей популяцией [30]. Согласно другому исследованию у детей с изолированной бронхиальной астмой и бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом не найдено данных, подтверждающих влияние полиморфных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* на атопию [31].

Гены семейства GST воздействуют на функционирование органов репродуктивной системы [32, 33]. Мужчины, страдающие бесплодием, имеют генотип дикого типа и мажорный аллель полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* [32]. У женщин с бесплодием в 1,5 раза чаще выявляются «нулевые» аллели генов *GSTT1-0*/*GSTM1-0*, а у носительниц «мутантного гена» *GSTM1-0*/*GSTT1-0* отмечено повышение концентрации ретинола и снижение уровня магния [33].

Опубликованный в 2016 году метаанализ, в котором оценивались ассоциации между полиморфизмами *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и болезнью Альцгеймера, показал, что «нулевой» генотип *GSTM1* и полиморфизм *GSTP1 Ile105Val* связаны с повышенным риском данного заболевания [34].

Zhang et al. [35] провели большое исследование, в котором были обнародованы интересные данные, свидетельствующие об участии GST в развитии назального и колоректального полипоза. Оказалось, что «нулевой» генотип *GSTT1* повышает, а изоформа *GSTP1 Ile105Val* снижает восприимчивость к назальному полипозу.

Filonzi et al. [36] изучали систему GST при атрезии пищевода у новорожденных детей. Авторы предположили, что атрезия возникает в результате aberrантного взаимодействия ксенобиотиков и генов, участвующих

в процессах детоксикации на раннем этапе эмбрионального развития. Обнаружено, что «нулевой» генотип *GSTM1* снижает каталитическую активность в тканях, подвергшихся воздействию околоплодных вод, а неэффективная детоксикация является пусковым механизмом, изменяющим пролиферацию и апоптоз клеток при разделении кишечника и трахеи [36]. Эти данные согласуются с другой линией доказательств, согласно которым риск возникновения врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы выше у детей с «нулевыми» генотипами *GSTM1* и *GSTT1*, при том, что их родители испытывали токсические влияния окружающей среды [37]. Получены также твердые доказательства значения «нулевого» генотипа *GSTT1* матери на появление врожденных пороков развития у ребенка [38].

Таким образом, выяснение полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков – перспективное направление в исследовании патогенеза мультифакториальных заболеваний, имеет важное клиническое значение и представляет новую перспективу развития профилактического направления в медицине. Неоднозначность ряда работ свидетельствует о необходимости продолжения изучения проблемы.

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. Сетко Н.П., Булычева Е.В. Современные аспекты поиска маркеров чувствительности при действии факторов среды обитания на организм человека (обзор). *Оренбургский медицинский вестник*. 2017;5(4):4–16. [Setko NP, Bulycheva EV. Modern aspects of the search for markers of sensitivity under the influence of factors habitat on the human body (review). *Orenburg medical bulletin*. 2017;5(4):4–16 (In Russ).]
2. *Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины*. Под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. [Baranov VS, editor. *Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine*. St. Petersburg.: Publishing house of NL, 2009 (In Russ).]
3. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека. *Экологическая генетика*. 2003;1(1):16–21. [Bochkov NP. Human Ecological Genetics. *Ecological Genetics*. 2003;1(1):16–21 (In Russ).]
4. Баранов В.С., Баранова У.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. *Геном человека и гены «предрасположенности»*. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика; 2000. [Baranov VS, Baranova UV, Ivaschenko TE, Aseev MV. *Human genome and genes for "predisposition". Introduction to Predictive Medicine*. St. Petersburg.: Intermedica; 2000 (In Russ).]
5. Гришина И.П. Негативное воздействие ксенобиотиков на человека. В сборнике: Концепции современного образования: вопросы теории и практики. Сборник научных трудов. Казань. 2020:188–93. [Grishina I.P. The negative impact of xenobiotics on humans. In the collection: Concepts of modern education: theory and practice. Collection of scientific papers. Kazan. 2020: 188–93 (In Russ).]
6. Очиллов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена CYP2C19 для индивидуализации фармакотерапии. *Новый день в медицине*. 2020;1 (29):65–8. [Ochilov AK, Musaeva DM.

- Features of the CYP2C19 gene for individualization of pharmacotherapy. *A new day in medicine*. 2020;1 (29): 65–8 (In Russ).]
7. Wu B, Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2012; 33:656–68.
 8. Tew KD, Townsend DM. Glutathione-S-transferases as determinants of cell survival and death. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012; 17:1728–37.
 9. Herr S, Bettenorf H, Denschlag D, et al. Cytochrome P2A13 and P1A1 gene polymorphism are associated with the occurrence of uterine leiomyoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2006; 274:367–71.
 10. Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014;19(4): 50–8. [Fetisova IN, Mezinsky SS, Chasha TV, Ratnikova SYu, Fetisov NS. System gene polymorphism detoxification. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2014;19(4):50–8 (In Russ).]
 11. Board PG, Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1830(5):3267–88. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>
 12. Korchagina RP, Osipova LP, Vavilova NA et al. Polymorphisms of the GSTM1, GSTT1, and CYP2D6 Xenobiotic Biotransformation Genes, which Are Possible Risk Markers of Cancer in Populations of Indigenous Ethnic Groups and Russians of North Siberia. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2011;2(1):7–17. doi: 10.1134/S2079059712010091.
 13. Брагина Е.Ю. Анализ роли полиморфизма генов ферментов метаболизма ксенобиотиков в развитии бронхиальной астмы и туберкулеза у жителей г. Томска. *Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: материалы Российской научно-практической конференции с международным участием*. 2006;1:440–43. [Bragina EYu. Analysis of the role of gene polymorphism of xenobiotic metabolism enzymes in the development of bronchial asthma and tuberculosis in residents of Tomsk. *Medico-biological aspects of multifactorial pathology: materials of the Russian scientific-practical conference with international participation*. 2006; 1:440–43 (In Russ).]
 14. Tiis RP, Osipova LP, Churkina TV. et al. The ILE462VAL polymorphism of the cytochrome P450 CYP1A1 gene in the Tundra Nenets of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Nganasans of the Taimyr Peninsula, and Russians of Siberia. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2016;6(8):864–70. doi: 10.1134/S2079059716070133.
 15. Hemmingsen A, Fryer AA, Hepple M, Strange RC, Spiteri MA. Simultaneous identification of GSTP1 Ile105-->Val105 and Ala114-->Val114 substitutions using an amplification refractory mutation system polymerase chain reaction assay: studies in patients with asthma. *Respiratory Research*. 2001;2(4):255–60. doi: 10.1186/rr64.
 16. Сальникова Л.Е., Зелинская Н.И., Белопольская О.Б., Асланян М.М., Рубанович А.В. Ассоциативное исследование генов детоксикации ксенобиотиков и репарации у детей со злокачественными новообразованиями мозга. *Acta Naturae*. 2010; 2(4):65–73. [Salnikova LE, Zelinskaya NI, Belopolskaya OB, Aslanyan MM, Rubanovich AV. An associative study of genes for detoxification of xenobiotics and repair in children with malignant neoplasms of the brain. *Acta Naturae*. 2010;2(4):65–73 (In Russ).]
 17. Павлов В.Н., Измайлов А.А., Викторова Т.В., Измайлова С.М., Ахмадишина Л.З., Сафиуллин Р.И., Загитов А.Р., Мустафин А.Т., Урманцев М.Ф., Кутлиаров Л.М., Ногманова В.А. Ассоциативное исследование вклада полиморфных локусов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии рецидива и лимфогенного метастазирования рака мочевого пузыря. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(2):208–13. [Pavlov VN, Izmailov AA, Victorova TV, Izmailova SM, Akhmadishina LZ, Safiullin RI, Zagitov AR, Mustafin AT, Urmantsev MF, Kutliyarov LM, Nogmanova VA. Associative study of polymorphic loci of xenobiotics detoxication genes contribution to bladder cancer recurrence and lymphagenic metastasis. *Bashkortostan medical journal*. 2013;8(2):208–13 (In Russ).]
 18. Lei Z, Liu T, Li X, Xu X, Fan D. Contribution of glutathione S-transferase gene polymorphisms to development of skin cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):377–86.
 19. Suneetha KJ, Nancy KN, Rajalekshmy KR, Sagar TG, Rajkumar T. Role of GSTM1 (Present/Null) and GSTP1 (Ile105Val) polymorphisms in susceptibility to acute lymphoblastic leukemia among the South Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(4):733–6.
 20. Zhao T, Ma F, Yin F. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in childhood acute lymphoblastic leukemia risk: an updated meta-analysis. *Minerva Pediatr*. 2018;70(2):185–96. doi: 10.23736/S0026–4946.17.04657–6.
 21. Sailaja K, Surekha D, Rao DN, Rao DR, Vishnupriya S. Association of the GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphism with chronic myeloid leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(2):461–4.
 22. Yang X, Long S, Deng J, Deng T, Gong Z, Hao P. Glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and their susceptibility to renal cell carcinoma: an evidence-based meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e63827. doi: 10.1371/journal.pone.0063827.
 23. Carron J, Brito AB, Torelli AC, Oliveira C, Derchain SF, Lima CS, Lourenço GJ. Association between polymorphisms in xenobiotic detoxification-related genes with prognosis of epithelial ovarian cancer. *Med Oncol*. 2016;33(10):112. doi: 10.1007/s12032–016–0819–8.
 24. Oliveira C, Lourenço GJ, Sagarra RA, Derchain SF, Segalla JG, Lima CS. Polymorphisms of glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1), Theta 1 (GSTT1), and Pi 1 (GSTP1) genes and epithelial ovarian cancer risk. *Dis Markers*. 2012;33(3):155–9. doi: 10.1155/2012/497692.
 25. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Лыкова О.Ф., Горбатовский Я.А. Полиморфизмы генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и риск развития инфекционного эндокардита. *Клиническая медицина*. 2016;94(8):596–601. [Maltseva NV, Laputenko TA, Lykova OF, Gorbatsky YaA. Polymorphisms of genes of enzymes of the xenobiotic detoxification system and the risk of developing infective endocarditis. *Clinical medicine*. 2016;94(8): 596–601 (In Russ).]
 26. Сальникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Понасенков Н.Х., Хоменко Р.В., Харламова И.В., Лаптева Н.Ш., Кузнецова Г.И., Порошенко Г.Г., Рубанович А.В. Гены детоксикации ксенобиотиков и их роль в развитии пневмонии. *Общая реаниматология*. 2008;4(6):9–15. [Salnikova LY, Smelaya TV, Moroz VV, Golubev AM, Ponasenkov Nh, Khomenko RV, Kharlamova IV, Lapteva NS, Kuznetsova GI, Poroshenko GG, Rubanovich AV. Xenobiotic Detoxification Genes and Their Role in the Development of Pneumonia. *General Reanimatology*. 2008;4(6):9–15 (In Russ).]
 27. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012;8(4):5–12. [Moroz VV, Brave TV, Golubev AM, Salnikova LYe. Genetics and Critical Care Medicine: From Theory to Practice. *General resuscitation*. 2012;8(4):5–12 (In Russ).]
 28. Алимова Ю.Б., Желенина Л.А., Галустян А.Н., Коростовцев Д.С., Иващенко Т.Э. Генетическая гетерогенность и фенотипы бронхиальной астмы у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2012;7(6):14–8. [Alimova YB, Zheleznina LA, Galustyan AN, Korostovtsev DS, Ivashchenko TE. Genetic heterogeneity and phenotypes of bronchial asthma in children. *Practical issues of pediatrics*. 2012;7(6): 14–8 (In Russ).]
 29. Куропатенко М.В., Иващенко Т.Э., Галустян А.Н., Желенина Л.А. Вклад полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков в формирование фенотипов

- бронхиальной астмы в детском возрасте. *Медицинский академический журнал*. 2016;16(2):72–81. [Kuropatenko MV, Ivaschenko TE, Galustyan AN, Zhelenina LA. Contribution of gene polymorphism of the xenobiotic detoxification system to the formation of phenotypes of bronchial asthma in childhood. *Medical academic journal*. 2016;16(2):72–81 (In Russ).]
30. Сардарян И.С. Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS). СПб.; 2009. [Sardaryan IS. *Phenotypic features of bronchial asthma in children with various allelic polymorphisms of genes "predisposition" (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS)*. St. Petersburg; 2009 (In Russ).]
31. Бахаев Д.В., Стенкова А.М., Иванова Ю.В., Щеголева О.В., Просекова Е.В., Рассказов В.А., Исаева М.П. Анализ полиморфизма генов интерлейкина – 13 и системы детоксикации ксенобиотиков у детей с аллергопатологией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;1(47):63–5. [Bakhaev DV, Stenkova AM, Ivanova YuV, Shchegoleva OV, Prosekova EV, Rasskazov VA, Isaeva MP. Analysis of interleukin-13 gene polymorphism and xenobiotic detoxification system in children with allergic pathology. *Pacific Medical Journal*. 2012;1(47):63–5 (In Russ).]
32. Курашова Н.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Дашиев Б.Г., Байрова Т.А., Колесникова Л.И. Ассоциация полиморфных маркеров гена GSTP1 с бесплодием у мужчин. *Урология*. 2019;6:38–42. [Kurashova NA, Belyaeva EV, Ershova OA, Dashiev BG, Bairova TA, Kolesnikova LI. Association of polymorphic markers of the GSTP1 gene with infertility in men. *Urology*. 2019;6:38–42 (In Russ).] doi:https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.2.50–54
33. Лабыгина А.В., Ступко Е.Е., Вяткина И.С., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Особенности метаболизма и полиморфизм генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков у женщин с бесплодием. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2013;7–5(14): 70–4. [Labygina AV, Stupko EE, Vyatkina IS, Sutura LV, Kolesnikova LI. Features of metabolism and polymorphism of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in women with infertility. *International research journal*. 2013;7–5(14):70–4 (In Russ).]
34. Wang M, Li Y, Lin L, Song G, Deng T. GSTM1 Null Genotype and GSTP1 Ile105Val Polymorphism Are Associated with Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2016;53(2):1355–64. doi: 10.1007/s12035-015-9092-7.
35. Zhang Y, Zhang H, Lin P, Zhang G. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of nasal or colorectal polypsis. *Biosci Rep*. 2019; 39(1):BSR20181226. doi: 10.1042/BSR20181226.
36. Filonzi L, Magnani C, de' Angelis GL, Dallaglio S, Nonnis Marzano F. Evidence that polymorphic deletion of the glutathione S-transferase gene, GSTM1, is associated with esophageal atresia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(9):743–7. doi: 10.1002/bdra.20715.
37. Cresci M, Foffa I, Ait-Ali L, Pulignani S, Gianicolo EA, Botto N, Picano E, Andreassi MG. Maternal and paternal environmental risk factors, metabolizing GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, and congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(11): 1625–31.
38. Gordeeva LA, Voronina EN, Sokolova EA, Ermolenko NA, Gareeva JV, Sutulina IM, Simonova TA, Filipenko ML, Glushkov AN. Association GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (Ile105Val) genetic polymorphisms in mothers with risk of congenital malformations in their children in Western Siberia: a case-control study. *Prenat Diagn*. 2013;33(11):1095–101. doi: 10.1002/pd.4204.

УДК 616.8-053.2:612.018:577.121.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-21-25

Участие лептина в процессах передачи нервного импульса и его влияние на формирование нервно-психического развития детей

Г.О. Момот^{1,2}, Е.В. Крукович², Т.Н. Суровенко²¹ Краевая детская клиническая больница № 2, Владивосток, Россия;² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Обзор публикаций о функциональных свойствах лептина в центральной нервной системе у детей. Рассмотрена история открытия, молекулярные свойства и классические функции лептина. Отдельно проанализированы вопросы метаболизма лептина в формировании нервного импульса и процессах формирования памяти. Раскрываются возможные взаимосвязи нарушений метаболизма липидов и когнитивных процессов, в том числе при ожирении.

Ключевые слова: лептин, дети, нервно-психическое развитие, центральная нервная система, когнитивные функции

Поступила в редакцию 06.10.2021. Получена после доработки 08.11.2021. Принята к печати 16.11.2021.

Для цитирования: Момот Г.О., Крукович Е.В., Суровенко Т.Н. Участие лептина в процессах передачи нервного импульса и его влияние на формирование нервно-психического развития детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4: 21–25. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-21-25

Для корреспонденции: Момот Герман Олегович – врач-невролог КДКБ № 2, аспирант Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-6082-0033; e-mail: Garimg12@gmail.com.

Leptin participation in the processes of nervous impulse transmission and its influence on the formation of neuro-mental development of children

G.O. Momot^{1,2}, E.V. Krukovich², T.N. Surovenko²¹ Children regional clinical hospital No. 2, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: Review of publications on the functional features of leptin in the central nervous system in children. The participation of leptin mechanisms in the transmission of nerve impulses, the effect of leptin on cognitive functions in children. The article reveals the general mechanisms of maturation of the central nervous system in children, the participation of leptin and leptin receptors in the formation of cognitive abilities in children. Possible interrelationships of impairments in cognitive development and lipid metabolism including obesity are revealed.

Keywords: leptin, children, central nervous system, development of cognitive functions

Received 06 October 2021; Revised 08 November 2021; Accepted 16 November 2021

For citation: Momot G.O., Krukovich E.V., Surovenko T.N. Leptin participation in the processes of nervous impulse transmission and its influence on the formation of neuro-mental development of children. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:21–25. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-21-25

Corresponding author: German O. Momot, physician-neurologist Children regional clinical hospital No. 2, postgraduate student of the Institute of Pediatrics of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6082-0033; e-mail: Garimg12@gmail.com

Созревание и нормальное функционирование центральной нервной системы (ЦНС) является сложным многоплановым процессом, зависящим от множества различных факторов. В настоящее время у детей отмечается рост заболеваний по классу VI (нервная система), что делает чрезвычайно важной их профилактику, в том числе путем изучения факторов риска [1, 2]. Одним из перспективных направлений исследований в этой области является изучение генетических аспектов регуляции метаболизма липидов и биосинтеза адипопродуцирующих гормонов, таких как лептин, а также выявление их роли в развитии заболеваний нервной системы, в том числе на фоне ожирения [3, 4]. Во многих актуальных исследованиях появляется все больше данных о негативном влиянии нарушений обмена лептина на метаболические и когнитивные

процессы в головном мозге [3,5,6]. Однако точные патофизиологические и генетические механизмы изучены недостаточно.

В настоящей работе представлен критический анализ данных о механизмах участия лептина и его рецепторов в процессах передачи нервного импульса, а также его влияния на когнитивные функции у детей.

История открытия и свойства лептина

В середине XX века в лаборатории Джексона (JAX) была выведена линия мутантных мышей с тяжелым ожирением, гиперфагией и снижением основного обмена. В дальнейшем скрещивание мышей с ожирением с мышами дикого типа приводило к получению нормального потомства, что позволило предположить наличие у мутантных мышей некоторого генетического

фактора «насыщения», однако идентифицировать ген, ответственный за ожирение удалось только в 1994 году. Им оказался ген *ob*, который в гомозиготном состоянии (*ob/ob*) приводил к развитию заболевания. Продукт экспрессии гена *ob* впоследствии был назван лептином (от греч. *λεπτός* – «тонкий») [7, 8, 9].

Лептин – пептидный гормон жировой ткани, основной функцией которого является регуляция энергетического обмена. Относится к семейству длинноцепочечных спиральных цитокинов и сходен по структуре с цилиарным нейротрофическим фактором и гормоном роста человека. Лептин – достаточно консервативный пептид, состоящий из 167 аминокислот с молекулярной массой 16 кДа. Данный белок продуцируется преимущественно адипоцитами, хотя имеются данные о том, что гормон может продуцироваться в костном мозге, яичниках, желудке и лимфоидной ткани [7]. Мутации гена лептина у человека очень редки и проявляются тяжелым ранним ожирением, гиперфагией, а также гипоталамическим гипогонадизмом. Естественно, было предположено, что у людей с ожирением уровень лептина должен быть низким, однако в исследовании 1995 года взаимосвязи между массой тела и структурой гена лептина выявлено не было. Более того, у лиц с ожирением уровень мРНК лептина оказался очень высоким, это позволило допустить, что ожирение связано не с дефицитом самого лептина, а со снижением количества или дефектом структуры рецепторов к лептину [7,8].

Рецепторы к лептину относятся к семейству цитоклиновых рецепторов класса I и кодируются геном *db*. Существует, как минимум, пять изоформ рецептора лептина (*Ob-Ra*, *Pb-Rb*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd* и *Ob-Rf*), имеющих трансмембранные домены, однако лишь полно-размерная форма *Ob-Rb* содержит внутриклеточный мотив, необходимый для активации JAK / STAT пути трансдукции сигнала в клетку. Именно данная изоформа отвечает за большинство эффектов лептина. Шестой тип рецепторов *Ob-Re* не имеет ни трансмембранного, ни внутриклеточного домена и циркулирует как растворимый фактор [10]. В 2015 году была разработана математическая модель диагностики резистентности к лептину, основанная на способности лептина к авторегулированию активности своих рецепторов. На данной модели было продемонстрировано, что при нормальном количестве жировой ткани постоянные инфузии лептина приводят к ослаблению чувствительности организма к нему вследствие снижения плотности лептиновых рецепторов, что в конечном итоге влечет за собой увеличение потребления пищи и ожирение [8].

При дальнейшем изучении лептина было установлено, что он обладает широким спектром функций, как связанных непосредственно с энергетическим обменом, таких как способность ингибировать высвобождение инсулина и мобилизовать жирные кислоты, так и не связанные напрямую с ним, такие как влияние на реакции стресса, функционирование

иммунной, сердечно-сосудистой, женской репродуктивной систем [7, 9].

Одной из нетипичных функций лептина считается его способность воздействовать на процессы обучения, памяти и нервно-психического развития (НПР). Большинство исследований в данном направлении проводилось на экспериментальных животных. Также есть единичные публикации по исследованию влияния лептина на когнитивные функции взрослых пациентов с факторами риска развития нейродегенеративных заболеваний [8, 9, 11].

Лептиновая система головного мозга

Лептиновая сигнальная система головного мозга играет ключевую роль в регуляции пищевого поведения, метаболизма и функций нейро-эндокринной системы. Установлено, что низкие физиологические дозы лептина способствуют улучшению пространственного обучения и долговременной памяти, высокие – ухудшают эти показатели [6]. Синаптическим коррелятом долговременной памяти является долговременная потенция (ДВП) – временное усиление синаптической передачи между нейронами, которое возникает при сочетанном возбуждении афферентных волокон [12, 13]. Установлена способность лептина ингибировать блокаду ДВП в срезах гиппокампа, которая возникает при отложении β -амилоида у пациентов с болезнью Альцгеймера [14, 15]. Экспериментально подтверждено, что интравентрикулярные инъекции лептина улучшают пространственную и рабочую память, а также индуцируют позднюю фазу ДВП, которая постоянно регистрируется в гиппокампе у крыс на модели болезни Альцгеймера [16].

Лептин проникает через гематоэнцефалический барьер через активацию укороченных подтипов рецепторов OBR и эндоцитоза [9, 10]. В ЦНС основная масса рецепторов лептина расположена в гиппокампе и гипоталамо-гипофизарной системе [17]. Наличие в гиппокампе высокой экспрессии OBR свидетельствует о важной роли лептина в формировании памяти и процессах обучения. Повышенная плотность лептиновых рецепторов в гипоталамо-гипофизарной системе хорошо соотносится с ее энергетическими функциями [17].

В исследовании, проведенном А.Л. Проскурой [11], рассмотрены биохимические механизмы взаимодействия глутаматных рецепторов (GluR1,2,3), поля CA1 гипоталамуса и комплексов лептин-рецептор лептина (LepR) и показано, что лептин способствует поддержанию на синапсах плотности рецепторов GluR2-AMPA, которые обеспечивают как базовую нейротрансмиссию, так и ее изменение после индукции ДВП. Кроме того, экспериментально установлено, что в гиппокампе лептин может влиять на активность глутаматных рецепторов, тем самым обеспечивая функцию регуляции возбуждающей нейротрансмиссии [18].

Лептин облегчает пресинаптическое высвобождение нейротрансмиттеров и повышает постсинаптическую чувствительность к ним в гиппокампальных нейронах [3, 5]. В экспериментах на мышах было выяснено, что прямое введение в мозг лептина способствовало формированию и потенциации пространственной памяти [18]. В другом исследовании на животных (на крысах Zucker fa/fa и мышах ad/db с дефицитом рецепторов лептина) отмечалось нарушение формирования долговременной памяти и недостаточность нейрональной и поведенческой пластичности [3, 5].

Лептин снижает возбудимость синаптической мембраны, способствует быстрым динамичным перестройкам актинового цитоскелета и росту филоподий на гиппокампальных нейронах [19]. Известно, что эффекты лептина опосредованы сигнальным каскадом фосфоинозито-3-киназы 1 класса и связаны с усилением синаптической эффективности при реализации высших когнитивных функций [19].

Получены данные об участии лептина в процессах взрослого нейрогенеза в зубчатой извилине путем пролиферации недифференцированных клеток при их стимуляции протеинкиназой Akt [5, 20]. Влияние лептина на синаптическую пластичность обусловлено его свойством подавлять апоптоз путем стимуляции 3-фосфоинозитидного пути и способностью оказывать нейротрофическое действие на нейроны [21]. Лептин также способен предотвращать деградацию дофаминэргических нейронов [22], что было также подтверждено на экспериментальной модели Ler ob/ob мышей с ожирением, у которых наблюдалось снижение количества дофамина в ЦНС из-за уменьшения количества активных дофаминэргических нейронов [22]. Лептин обеспечивает аддитивный эффект физической нагрузки и антиоксидантов на индукцию нейрогенеза и улучшение когнитивных функций у взрослых, однако данный механизм необходимо изучить и у детей [23].

В гипоталамо-гипофизарной области основной мишенью лептина служит аркуатное ядро, где выявляется наибольшая концентрация полноразмерных OBRb-рецепторов. Лептин, наряду с инсулином, регулирует здесь возбудимость нейронов, модулируя синаптическую пластичность при реализации когнитивных функций, обучения и формирования памяти [3, 5].

Лептин можно рассматривать как фактор развития психических заболеваний. В ряде работ установлено повышение содержания лептина и положительная корреляция между его уровнем, концентрацией холестерина, избыточной массы тела (МТ) при шизофрении, когда отмечается феномен инсулино- и лептинорезистентности, который ведет к высокой коморбидности и снижению продолжительности жизни. У этих пациентов также обнаруживается значимая отрицательная корреляция между уровнем лептина и выраженностью суицидального поведения [24].

Влияние нарушений обмена лептина на нервно-психическое развитие (НПР) у детей

Представления о взаимодействии нервной и эндокринной систем в регуляции генетических процессов и их влиянии на физическое и НПР у детей сложились в 50-60-х годах в исследованиях отечественных генетиков М.Е. Лобашева, В.В. Пономаренко, Н.Г. Лопатиной и актуальны в настоящее время.

В работах Г.Ф. Елиневской с соавт. [25] показано, что у младенцев, родившихся у матерей с метаболическим синдромом (МС), отмечались гипоксически-ишемические нарушения ЦНС легкой (25%) и средней степеней тяжести (75%). Диагностированы синдромы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионный синдром и синдром угнетения. Структурно-морфологические изменения в головном мозге, по данным нейросонографии, наблюдались у 85%–90% новорожденных, а к концу 1-го месяца жизни в данной группе НПР у детей отставало в среднем на 15–21 балл. По классам неврологических нарушений у всех обследованных детей отмечалось отставание/нарушение тонкой и грубой моторики [25]. В популяционном исследовании немецких ученых [26] указано, что распространенность синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) была значительно выше у детей с избыточной МТ/ожирением (7%), чем у сверстников с нормальной МТ (3,5%) и пониженной МТ (4,9%). Дети с избыточным весом (с учетом социально-экономического статуса) имеют в два раза больше шансов получить диагноз СДВГ (OR = 2,0) [31]. Результаты нескольких исследований свидетельствуют о высоком сочетании детского ожирения и эмоциональных нарушений, в том числе депрессивных симптомов [25, 27, 28]. У детей школьного возраста с ожирением установлено более выраженное негативное восприятие окружающего мира с формированием эмоциональных расстройств по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела [27]. В большинстве популяционных и клинических исследований у детей с ожирением были выявлены эмоциональные и поведенческие проблемы по шкале общих психических и поведенческих нарушений [29, 30]. В этом случае чаще всего проявляются эмоциональные расстройства (тревога и депрессия, социальная изоляция) [30, 32].

В работах последних лет среди психологических факторов детского ожирения исследователи чаще стали указывать на импульсивность в структуре СДВГ, неконтролируемое пищевое поведение [31], имеются данные о взаимосвязи между продолжительностью и качеством сна и риском развития ожирения [33]. Выявлена статистически значимая взаимосвязь негативного отношения к собственному телу с общим уровнем тревожности, переживанием социального стресса, фрустрацией потребности в достижении успеха, страхом самовыражения и страхом не соответствовать ожиданиям окружающих, а также связь

искаженного образа собственного тела с переживанием социального стресса у младших школьников [34,35]. Дети 14-15 лет с морбидными формами ожирения имеют достоверно высокие показатели социальной отчужденности, тревожно-депрессивной симптоматики, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [36, 37].

Заключение

Лептин и его рецепторы играют важную роль в процессах нейрогенеза, и наряду с инсулином, регулируют возбудимость нейронов гипоталамуса, модулируют синаптическую пластичность, участвуют в формировании памяти и процессов обучения. Нарушения обмена лептина и его регуляции являются фактором риска когнитивной дисфункции и нервно-психической патологии у детей.

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

Источник финансирования: научное исследование выполняется при финансовой поддержке гранта ФГОУ ВО ТГМУ Минздрава России «Сывороточные адипокины и риск развития метаболических нарушений у здоровых и больных детей (при заболеваниях нервной, костно-мышечной, бронхолегочной системы)».

Литература / References

1. Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Соколовская Т.А., Матвеев Э.Н. Тенденции заболеваемости и динамика хронизации патологии у детей 0–14 лет в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. 2019; 65(5):10. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1105/30/lang,ru/> doi. org: 10.21045/ 2071-5021-2019-65-5-10. [Bantseva M.N., Manoskina E.M., Sokolovskaya T.A., Matveev E.N. Trends in morbidity and dynamics of chronicity of pathology in children 0–14 years old in the Russian Federation. *Social aspects of public health [online edition]*. 2019; 65 (5): 10. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1105/30/lang,ru/> doi. org: 10.21045/ 2071-5021-2019-65-5-10]
2. Осмоловский С.В., Колпаков С.Л., Осмоловский Д.С. Факторы риска заболеваемости детей Приморского края болезнями нервной системы. *Детская и подростковая реабилитация*. 2019; 1 (37): 38–44. [Osmolovsky S.V., Kolpakov S.L., Osmolovsky D.S. Risk factors for the incidence of diseases of the nervous system in children of the Primorsky Territory. *Rehabilitation for children and adolescents*. 2019; 1 (37): 38–44(In Russ).]
3. Li X. L., Aou S., Oomura Y., Hori N., Fukunaga K., Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor – deficient rodents. *Neurosci*. 2002; 113: 607–615. doi. org: 10.1016/s0306-4522(02)00162-8
4. Shimizu Y, Son C, Aotani D, Nomura H, Hikida T, Hosoda K, Nakao K. Role of leptin in conditioned place preference to high-fat diet in leptin-deficient ob/ob mice. *Neurosci Lett*. 2017 Feb 15;640:60–63. doi: 10.1016/j.neulet.2017.01.033.
5. Ramos-Rodriguez J. J., Molina-Gil S., Orti-Barajas O., Jimenez-Palomares M., Perdomo G., Cozar-Castellano I., Lechuga-Sancho A.M., Garcia-Alloza M. Central proliferation and neurogenesis is impaired in type 2 diabetes and prediabetes animal models. *PLoS One*. 2014; 9: e89229. doi.org/10.1371/journal.pone.0089229
6. Oomura Y, Aou S, Fukunaga K. Prandial increase of leptin in the brain activates spatial learning and memory. *Pathophysiology*. 2010; 17: 119–127. doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.04.004
7. Белик Е.В., Груздева О.В., Паличева Е.И. Инсулин и лептин: спорные и нерешенные вопросы их взаимодействия. *Атеросклероз*. 2019;15(1):49–57. doi.org/10.15372/ATER20190107. [Belik E.V., Gruzdeva O.V., Palicheva E.I. Insulin and leptin: controversial and unresolved issues of their interaction. *Atherosclerosis*. 2019; 15 (1): 49–57 (In Russ). doi.org/10.15372/ ATER20190107]
8. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Белик Е.В., Паличева Е.И., Барбараш О.Л. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):62–66. doi. org/10. 14341/probl8740. [Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Belik E.V., Palicheva E.I., Barbarash O.L. Leptin resistance, unresolved diagnostic issues. *Endocrinology Problems*. 2018; 64 (1): 62–66 (In Russ). doi. org/10. 14341 / probl8740]
9. Алипкина С.И., Налобин Д.С., Галиакберова А.А., Трошев Д.В., Краснов М.С., Богуславский Д.В., Глазко Т.Т., Глазко В.И., Косовский Г.Ю. Лептин и его рецептор в норме и при патологии. *Успехи современной биологии*. 2019; 139 (4): 352–364. doi. org:10.1134/S0042132419040033. [Alipkina S.I., Nalobin D.S., Galiakberova A.A., Troshev D.V., Krasnov M.S., Boguslavsky D.V., Glazko T.T., Glazko V.I., Kosovskiy G. NS. Leptin and its receptor in health and disease. *Advances in modern biology*. 2019; 139 (4): 352–364 (In Russ).]. doi. org: 10.1134 / S0042132419040033]
10. Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы. *Окружающая среда и энергетическое*. 2019;2:55–82. [Osipova A.A. The role of leptin in the regulation of energy metabolism and the functioning of living organisms. *Environment and Energy Science*. 2019; 2: 55–82 (In Russ).]
11. Проскура А.Л., Вечкапова С.О., Исламова М.Ю., Ратушняк А.С. Эффекты лептина и инсулина на синаптическую пластичность в гиппокампе. *Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. Сборник статей*. Под редакцией А.В. Бережнова, В.П. Зинченко. Пушино, 2021. Стр.: 458–462. [Proskura A.L., Vechkapova S.O., Islamova M.YU., Ratushnyak A.S. Effekty leptina i insulina na sinapticheskuyu plastichnost' v gippokampe. *Receptory i vnutrikletchnaya signalizaciya. Digest of articles*. In A.V. Berezhnova, V.P. Zinchenko, editors. Pushchino, 2021. P.: 458–462 (In Russ).]
12. Bogatov N.M., Grigoryan L.R., Ponetaeva E.G., Sinisyn A.S. Calculation of action potential propagation in nerve fiber. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2014; 114: 170–174. doi. org: 10.1016/j.pbiomolbio .2014.03.002
13. Lomo T. The discovery of long – term potentiation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological*. 2003 Apr 29; 358(1432): 617–620. doi. org: 10.1098/rstb.2002.1226
14. Shankar G., Li S., Mehta T., Garcia-Munoz A., Shepardson N.E., Smith I., Brett F.M., Farrell M.A., Rowan M.J., Lemere C.A., Regan C.M., C.M. Walsh C.M., Sabatini B.L., Selkoe D.J. Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*. 14, 837–842 (2008). <https://doi.org/10.1038/nm1782>
15. Doherty G. H., Beccano-Kelly D., Yan S.D., Gunn-Moore F. J., Harvey, J. Leptin prevents hippocampal synaptic disruption and neuronal cell death induced by amyloid β . *Neurobiology of Aging*, 2013;34(1): 226–237. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.003
16. Tong J.Q., Zhang J., Hao M., Yang J., Han Y.F., Liu X.J., Shi H., Wu M.N., Liu Q.S., Qi J.S. Leptin attenuates the detrimental effects of β -amyloid on spatial memory and hippocampal late-phase long term potentiation in rats. *Hormones and Behavior* 2015;73:125–30. doi: 10.1016/j.yhbeh. 2015. 06.013. 2015.
17. Ha S., Baver S., Huo L., Gata A., Hairston J., Huntoon N., Li W., Zhang T., Benecchi E.J., Ericsson M., Hentges S.T., Bjørbaek, C. Somato-dendritic localization and signaling by leptin receptors in hypothalamic POMC and AgRP neurons. *PLoS one* 8(10), e77622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077622>

18. Harvey J., Solovyova N., Irving A. Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. *Prog Lipid Res.* 2006 Sep;45(5):369–78. doi: 10.1016/j.plipres.2006.03.001.
19. Sahin G.S., Luis Rodriguez-Llamas J., Dillon C., Medina I., Appleyard S.M., Gaiarsa J.L., Wayman G.A. Leptin increases GABAergic synaptogenesis through the Rho guanine exchange factor β -PIX in developing hippocampal neurons. *Science Signaling.* 2021;14(683):eabe4111. doi: 10.1126/scisignal.abe4111.
20. Проскура А.Л., Малахин И.А., Турнаев И.И., Суслов В.В., Запара Т.А., Ратушняк А.С. Межмолекулярные взаимодействия в функциональных системах нейрона. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2013; 17(4): 1–7. [Proskura A.L., Malakhin I.A., Turnaev I.I., Suslov V.V., Zapara T.A., Ratushnyak A.S. Intermolecular interactions in functional systems of a neuron. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2013; 17(4): 1–7 (In Russ).]
21. Morton G. J., Gelling R. W., Niswender K. D., Morrison C. D., Rhodes C. J., Schwartz M. W. Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons. *Cell Metabolism* 2005;2:411–420. doi.org/10.1016/j.cmet.2005.10.009
22. Roseberry A. G., Painter T., Mark G. P., Williams J. T. Decreased vesicular somatodendritic dopamine stores in leptin-deficient mice. *J. Neurosci.* 2007; 27:7021–7027. doi.org/10.3410/f.717147836.792402998
23. Yook J.S., Rakwal R., Shibato J., Takahashi K., Koizumi H., Shima T., Ikemoto M.J., Oharomari L.K., McEwen B.S., Soya H. Leptin in hippocampus mediates benefits of mild exercise by an antioxidant on neurogenesis and memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 May 28;116(22): 10988–10993. doi: 10.1073/pnas.1815197116.
24. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией. *Доктор. Ру.* 2020; 19(4): 50–54. doi.org: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-50-54. [Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V. The role of adipokines in the formation of metabolic disorders in patients with schizophrenia. *Doctor. RU.* 2020; 19 (4): 50–54 (In Russ).] doi.org: 10.31550 / 1727-2378-2020-19-4-50-54]
25. Елиневская Г.Ф., Прилуцкая В.А., Елиневский В.Б. Влияние метаболических нарушений у матерей на состояние здоровья детей периода новорожденности. *Медицинский журнал. Белорусский государственный медицинский университет.* 2012; 1: 12–15. [Elinevskaya G.F., Prilutskaya V.A., Elinevskiy V.B. Influence of metabolic disorders in mothers on the health status of children of the neonatal period. *Medical journal. Belarusian State Medical University.* 2012; 1: 12–15 (In Russ).]
26. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, Cortet B. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2703–13. doi: 10.1210/jc.2011–0047.
27. Ахмедов Ш., Вахобов Л., Абдурахимов А., Нугманов О. Взаимозависимость лептина, инсулиновых гормонов и ожирения. *Re-Health Journal.* 2020;2–3(6):148–151. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10100. [Akhmedov Sh., Vakhobov L., Abdurakhimov A., Nugmanov O. Interdependence of leptin, insulin hormones and obesity. *Re-Health Journal.* 2020; 2-3 (6): 148–151 (In Russ).] doi: 10.24411 / 2181-0443 / 2020-10100]
28. Ахмедова Р. М., Софронова Л. В. Ожирение у детей: оценка качества жизни. *Медицинский альманах.* 2012; 5 (24) : 20-24. [Akhmedova R. M., Sofronova L. V. Obesity in children: an assessment of the quality of life. *Medical almanac.* 2012; 5 (24) : 20–24 (In Russ).]
29. Simon G.E., Von Korff M., Saunders K. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006;63.: 824–830. doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.824
30. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(1):30–34; https://doi.org/10.14341/omet.2017130-34. [Smirnova E.N., Shulkina S.G. The content of leptin, soluble leptin receptors and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2017; 14 (1): 30–34 (In Russ).]
31. Erhart M., Herpertz-Dahlmann B., Wille N., Sawitzky-Rose B., Holling H., Ravens-Sieberer U. Examining the relationship between attention – deficit /hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21(1):39–49. doi.org/10.26226/morressier.5971be87d462b80290b53306
32. Ткаченко Н.В. Заика В.Г., Андреева В. О. Психопатологические нарушения у девочек-подростков с ожирением и роль нейробиохимических механизмов в их развитии. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018; 13(2):352–355. doi.org/10.14300/ mnnc.2018. 13047 ISSN – 2073–8137. [Tkachenko N.V., Zaika V.G., Andreeva V.O. Psychopathological disorders in adolescent girls with obesity and the role of neurobiochemical mechanisms in their development. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2018; 13 (2): 352–355 (In Russ). doi.org/10.14300/mnnc.2018.13047 ISSN – 2073–8137]
33. Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Бабыкина Е.Г., Николаенко О.В., Ковин Е.А., Баженова О.В., Береснева В.Э., Бухарова С.Ю. Интеракции между нарушениями сна, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(4):25–30. https://doi.org/10.14341/omet.9963. [Brodovskaya T.O., Grishina I.F., Babykina E.G., Nikolaenko O.V., Kovin E.A., Bazhenova O.V., Beresneva V.E., Bukharova S.Yu. Interactions between sleep disorders, obesity and type 2 diabetes. *Obesity and Metabolism.* 2019; 16 (4): 25–30 (In Russ). https://doi.org/10.14341/omet.9963]
34. Pizzi M.A., Vroman K. Childhood obesity: effects on children's participation, mental health, and psychosocial development. *Occupational Therapy In Health Care.* 2013; 27(2):99–112 doi.org/10.3109/07380577.2013.784839
35. Hjern A., Alfven G., Ostberg V. School stressors, psychological complaints and psychosomatic pain. *Acta Paediatr.* 2008;97(1):112–117. doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00585.x
36. Несват В.А. Проблема ожирения и индивидуально-психологические особенности больных ожирением. *Международный научный альманах.* 2016; 2 : 89–94. [V.A. Nesvat Obesity problem and individual-psychological characteristics of obese patients. *International Scientific Almanac.* 2016; 2 : 89–94 25–30 (In Russ).].
37. Белых Н.А., Блохова Е.Э., Фролов А.И., Рогова П.А. Психологические особенности личности детей с избыточной массой тела и ожирением. *Сетевой научный журнал «личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие» [сетевое издание].* 2019;7.3(26): 491–500. URL: www.humjournal.rzgmu.ru. doi: 10.23888/humJ20193491-500. [Belykh N.A., Blokhova E.E., Frolov A.I., Rogova P.A. Psychological characteristics of the personality of children with overweight and obesity. Online scientific journal "Personality in a Changing World: Health, Adaptation, Development" [online edition]. 2019; 7.3 (26): 491–500. URL: www.humjournal.rzgmu.ru. doi: 10.23888 / humJ20193491-500.]

УДК 611.664:611.1.018.74

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-26-33

Механизмы и регуляторные факторы неоваскуляризации эндометрия

В.М. Черток, А.Е. Коцюба, И.А. Храмова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

Клеточно-молекулярные механизмы и факторы, регулирующие новообразование кровеносных сосудов матки, относятся также к ключевым звеньям, обеспечивающим процессы репродукции. В ходе ангиогенеза эндотелий экспрессирует ряд рецепторов факторов роста и лигандов, которые контролируют основные этапы формирования клеточного состава стенки сосудов, что, в свою очередь, способствует пролиферации и репарации эндометрия на протяжении менструального цикла, обеспечивают его подготовку к имплантации и плацентации.

Ключевые слова: эндометрий, новообразование и ремоделирование капиллярных сетей

Поступила в редакцию 28.04.2021. Получена после доработки 16.05.2021. Принята к печати 22.08.2021.

Для цитирования: Черток В.М., Коцюба А.Е., Храмова И.А. Механизмы и регуляторные факторы неоваскуляризации эндометрия. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:26–33. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-26-33

Для корреспонденции: Черток Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-1107-4561; e-mail: chertokv@mail.ru

Mechanisms and regulatory factors of endometrial neovascularization

V.M. Chertok, A.E. Kotsyuba, I.A. Khramova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: Cellular-molecular mechanisms and factors, regulating uterus vascularization are also a focal point ensuring reproduction processes. In the process of angiogenesis endothelium expresses a number of receptors of growth factors and ligands which control main stages of the cellular makeup during vascular walls formation process. It in turn supports proliferation and reparation of the endometrium during menstrual cycle and prepares for the implantation and placentation.

Keywords: endometrium, tumor and remodeling of the capillary network

Received 28 April 2021; Revised 16 May 2021; Accepted 22 August 2021

For citation: Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Khramova I.A. Mechanisms and regulatory factors of endometrial neovascularization. *Pacific Medical Journal*. 2021; 4:26–33. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-26-33

Corresponding author: Victor M. Chertok, MD, PhD, professor, Head of Human Anatomy Department, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1107-4561; e-mail: chertokv@mail.ru

В отличие от большинства других органов в матке новообразование капилляров из уже существующих сосудов является естественным физиологическим процессом, проходящим в половозрелом возрасте. Нарушение этого процесса сопровождаются разнообразными и многочисленные заболевания матки: доброкачественные и злокачественные опухоли, эндометриоз, аномальные эндометриальные кровотечения, бесплодие и т.д. [1–4].

В новообразовании органной сосудистой сети участвуют два разных, но взаимосвязанных механизма: васкулогенез и ангиогенез. Васкулогенез направлен на дифференцировку и рост новых кровеносных сосудов из мезодермальных гемангиобластов. В течение васкулогенеза ангиобласты пролиферируют и сливаются, образуя примитивную сеть сосудов, известную как первичное капиллярное сплетение [2, 5]. Сеть эндотелиальных клеток, создаваемая в результате васкулогенеза, в дальнейшем служит каркасом для ангиогенеза. Ангиогенез отвечает за ремодулирование и экспансию этой сети.

Ангиогенез представляет собой многоступенчатый процесс образования новых кровеносных сосудов из предсуществующих капилляров посредством миграции и пролиферации зрелых эндотелиальных клеток. Ангиогенез включает в себя преимущественно два механизма: образование эндотелиальных сосудистых отростков (sprouting angiogenesis) и образование сосудов путем инвагинации (intussusceptive angiogenesis). В основе первого механизма лежат процессы миграции, пролиферации эндотелиальных клеток и образования отростков трубчатых структур, второго – инвагинация стенки сосуда, формирование тканевой складки и внутрисосудистой перегородки, а затем нового сосуда [5].

С ангиогенезом – образованием новых сосудов из уже существующих – тесно связаны все основные процессы репродуктивного цикла у женщин: менструация, овуляция, имплантация, плацентация [2, 4]. Недостаточная васкуляризация эндометрия может стать причиной бесплодия, в том числе за счет нарушения процесса имплантации [1, 3]. Ангиогенез

в матке обеспечивает пролиферацию и репарацию ее внутренней оболочки в течение менструального цикла, способствуя тем самым подготовке эндометрия к имплантации и плацентации. Ремоделирование внутриорганной кровеносной сети матки в процессе менструального цикла стимулируют превращение тонкого и плотного эндометрия в пролиферативную фазу в толстый и отечный секреторный эндометрий.

Клеточные механизмы ангиогенеза

Ангиогенез начинается с действия ангиогенного фактора на расположенный вблизи кровеносный сосуд, что приводит к деградации базальной мембраны капилляров, активации и митотическому делению эндотелиоцитов с их дальнейшей миграцией в строму и протеолитической деградацией экстрацеллюлярного матрикса [5–8]. На следующем этапе происходит организация эндотелия в трубчатую структуру и инициализация кровотока по вновь сформированному участку сосуда. Схематически эти процессы обычно представляют в виде 4 последовательных стадий: 1) активация эндотелиоцитов с протеолитическим разрушением базальной мембраны и межклеточного матрикса, 2) миграция и прикрепление эндотелиальных клеток, 3) их пролиферация, 4) формирование капиллярных трубок с новой базальной мембраной.

Активированные эндотелиоциты образуют новые кровеносные сосуды двумя путями. Они либо распространяются вдоль существующих сосудов в новом направлении, либо прорастают внутри существующих сосудов, образуя развилки. Ангиогенез в эндометрии происходит путем внутреннего распространения эндотелиоцитов и образования новых развилки [1]. Данный процесс требует тонкой клеточной регуляции, т.к. эндотелиоциты, потерявшие между собой контакт или обнаруживающие друг друга в несоответствующих условиях, подвергаются запрограммированной клеточной гибели. Сигнальными механизмами, посредством которых клетки общаются между собой, служат молекулы адгезии интегрины: кадгедрины сосудистых эндотелиоцитов, рецепторы сосудистых факторов роста, KDR (kinase insert domain-containing receptor), бета-катенин [9].

Материалы об участии кадгедрина в регуляции проницаемости капилляров репродуктивных органов получены совсем недавно [9, 10]. Дефект гена кадгедрина приводит к накоплению коллагеновых волокон вокруг капилляров (фиброз), достоверному увеличению межмембранного пространства между эндотелиальными клетками и, соответственно, повышению проницаемости капилляров [11]. Необходимым этапом ремоделирования сосудистой сети в женских репродуктивных органах на протяжении полового цикла является фосфорилирование тирозина в молекуле кадгедрина, поскольку только в этом случае в физиологических условиях проходит активация эндотелиальных клеток [10]. Фосфорилирование

тирозина кадгедрина – гормонально регулируемый процесс. Циклическая гормональная регуляция экспрессии сосудистых факторов роста приводит к жесткой регламентации процессов фосфорилирования тирозина. Поддержание постоянно низкого уровня фосфорилирования кадгедрина обеспечивает барьерную функцию эндотелия в течение эстрального цикла. Высокий его уровень, наоборот, усиливает разобщение межклеточных контактов в эндотелии во время эструса и увеличивает риск развития опухолевого процесса. Использование ингибиторов тирозинкиназы может помешать действию ФСГ во время эстрального цикла [10].

Эстроген и прогестерон играют заметную роль в формировании сосудистого русла, однако механизмы их воздействия до конца не понятны. Эстрогены стимулируют рост эндометрия, активируя образование новых сосудов и миграцию гладких миоцитов [12]. Повышение плотности сосудов в эндометрии обнаружено у женщин с гиперплазией эндометрия, связанной с гиперэстрогемией [13]. Прогестерон, индуцируя секреторные изменения и децидуализацию эндометрия, способствует расслаблению гладкой мускулатуры матки и кровеносных сосудов, а также индуцирует апоптоз эндотелиоцитов, угнетая ангиогенез [14]. Поскольку содержание половых стероидов у крыс в дневные и ночные часы значительно отличается, не исключена возможность внутрисуточных колебаний интенсивности ангиогенеза [15].

Первичной реакцией активированных эндотелиальных клеток при ангиогенезе является хемотоксическое вытягивание их отростков по направлению к источнику раздражения – спраунтинг, в результате чего происходит формирование капиллярных ростков [6, 7, 16]. Воздействие индукторов ангиогенеза приводит не только к активации эндотелия и появлению на его базальной поверхности большого числа отростков, но и к локальному расплавлению базальной мембраны сосудистого ствола на месте образования будущих капиллярных ростков, которое происходит в результате активизации матриксных металлопротеиназ, коллагеназ IV типа и активаторов плазминогена [8]. Указанные процессы дополняются миграцией эндотелиальных клеток из стенок сосудов через периваскулярную ткань и паренхиму по направлению к ангиогенному стимулу, репродукцией эндотелиоцитов позади фронта мигрирующих эндотелиальных клеток [17].

Отпочковывающийся сосуд представляет собой тяж эндотелиальных клеток с относительно высокой пролиферативной активностью (индекс ядер, меченных по ДНК, достигает 4%), что способствует удлинению почеч роста [16]. Вначале рост клеток происходит в направлении, перпендикулярном существующему сосуду, ближе к его венозному отделу там, где выше митотическая активность эндотелиоцитов. Позднее в стенку формирующихся капилляров встраиваются перicytes, которые затем окутывает базальная

мембрана [18, 19]. В тяжках эндотелиальных клеток образуется просвет, и они превращаются в самостоятельные капиллярные трубки. Дальнейшие перестройки, проходящие в процессе формирования органных сосудистых сетей – ремоделирование, дифференцировка и специализация, находятся под контролем регуляторов ангиогенеза.

Молекулярные регуляторы ангиогенеза

В отличие от большинства других органов, в женской половой системе ангиогенез является естественным физиологическим процессом, проходящим в половозрелом возрасте. Для организма очень важно сбалансированное функционирование этой системы. Развитие патологических изменений в матке может проходить как при избыточном, так и недостаточном новообразовании кровеносных сосудов [13, 20, 21].

Ангиогенез находится под контролем множества различных регулирующих факторов. Среди них растворимые пептиды, факторы, связанные с мембраной клетки, осуществляющие межклеточные контакты и взаимодействие между клетками и матриксом. Регуляция ангиогенеза предполагает наличие таких механизмов, которые могут побуждать развитие и интеграцию сосудов, ускорять или подавлять их рост. Ангиогенная активность находится под контролем ростовых факторов, оказывающих на процессы ангиогенеза стимулирующее или ингибирующее действие. Нарушение баланса между стимуляторами и ингибиторами ангиогенеза приводит к трансформации клеток в ангиогенный фенотип. Этот феномен, известный как «ангиогенное переключение», лежит в основе развития опухолей, которые до этого события могут годами находиться в латентном состоянии [22].

Уникальная система функционирования эндометрия в течение полового цикла зависит как от циклической продукции стероидных гормонов, так и от факторов роста, обеспечивающих соответствующие преобразования его сосудистой сети. Матка экспрессирует все известные ростовые факторы, относящиеся к индукторам ангиогенеза, и большинство факторов, блокирующих ангиогенез [4, 23, 24]. Тем не менее до сих пор неизвестны тонкие механизмы взаимодействия этих факторов, приводящие к процессам развития или инволюции кровеносных сосудов эндометрия.

Молекулярные механизмы, регулирующие рост, развитие и регрессию кровеносных сосудов, относятся к ключевым факторам, обеспечивающим процессы репродукции [3, 4]. Показано, что концентрация сосудистых факторов роста в течение секреторной фазы полового цикла увеличивается почти в три раза, достигая пика к моменту менструации [25]. Если имплантация не удастся, то эндометрий отторгается. Нарушения ангиогенеза сопровождаются разнообразными и многочисленными заболеваниями матки: доброкачественные и злокачественные опухоли, эндометриоз, аномальные эндометриальные кровотечения и т.д. [20, 21, 23].

В течение нормального менструального цикла рост сосудов эндометрия начинается во время пролиферативной фазы, заканчивается к концу секреторной фазы и подготовки матки к имплантации. Однако короткие прямые (базальные) артерии, осуществляющие кровоснабжение базальной трети эндометрия, практически не реагируют на гормональные изменения в ходе менструального цикла, поэтому кровоснабжение базального слоя остается стабильным [26]. Спиральные артерии проникают глубже в эндометрий, разветвляясь на мелкие терминальные артериолы и капилляры, обеспечивающие кровью функциональный слой эндометрия [27, 28].

Сосуды быстро восстанавливаются после отторжения двух третей эндометрия. Каждый раз при регенерации эндометрия в процессе менструального цикла в его сосудистой сети происходит увеличение длины, разветвленности и закрученности спиральных артерий [4]. Проллиферативная фаза цикла характеризуется элонгацией сосудов параллельно с ростом эндометрия. В это же время новые капиллярные трубочки, образованные из существующих сосудов, формируют обильное сплетение прямо под эпителием эндометрия. Параллельно образуются дренирующие вены. В супернатантах, полученных из культуры клеток эндометрия, обнаружены два пика миграционной активности эндотелиоцитов: в раннюю пролиферативную фазу, а также между средней и поздней пролиферативными фазами полового цикла [29].

Среди большого количества веществ, относящихся к стимуляторам ангиогенеза в матке, наибольший интерес у исследователей вызывают: семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGFs), семейство факторов роста фибробластов (FGFs), трансформирующий фактор роста (TGF- β), фактор некроза опухоли (TNF α) и некоторые другие растворимые полипептиды, которые оказались весьма эффективными регуляторами новообразования капилляров [1, 2, 3]. Приоритетное место среди указанных выше веществ принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), которому отводится ключевая роль в ангиогенезе. Его уровень повышен только в тех тканях, где активно протекает ангиогенез, а рецепторы экспрессируются преимущественно на эндотелиоцитах близлежащих кровеносных сосудов [30]. Каскад сигнализации, связанный с VEGF, оказывает непосредственное воздействие на клетки эндотелия, стимулируя их рост [31]. В физиологических условиях VEGF слабо вырабатывается клетками мезенхимного происхождения, его повышенная продукция отмечается лишь в органах репродуктивной системы, а во время беременности – в плаценте [32]. VEGF не индуцирует пролиферацию других клеток сосудов (перицитов, гладких миоцитов, фибробластов), хотя и усиливает миграцию гладкомышечных клеток.

Геном млекопитающих кодирует пять членов семейства VEGF, но наибольшее значение в образовании

кровеносных сосудов имеют VEGF-B и VEGF-A. Первый из них играет важную роль в миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, второй – обычно в литературе обозначаемый как VEGF – в деградации внеклеточного матрикса, повышении проницаемости эндотелия [33]. VEGF действует через два рецептора семейства тирозинкиназ – VEGF-R1(Flt-1) и VEGF-R2 (KDR/Flk-1), которые являются мощными модуляторами сосудистого ремоделирования в эндометрии. VEGF-R2 – основной рецептор, связанный с повышением проницаемости эндотелия, выживаемости и собственно ростом сосуда, VEGF-R1 оказывает как про-, так и антиангиогенное действие [1]. Помимо VEGF-R1 и VEGF-R2 заметную роль в сигнальном процессе для ангиогенеза играет нейропиллин-1 (NRP-1). В пролиферативной фазе менструального цикла наблюдается относительно высокая экспрессия NRP-1, что, возможно, объясняется его участием в гормонально регулируемых изменениях эндометриального ангиогенеза, где он может выступать кофактором для VEGF, усиливающим ангиогенный стимул, оказывая тем самым влияние на преобразования сосудов для подготовки эндометрия к имплантации эмбриона [34].

Синтез VEGF при неоваскуляризации эндометрия – непрерывный процесс, нарастающий на поздних стадиях менструального цикла. Вместе с тем продукция VEGF увеличивается при гиперплазии эндометрия и эндометриозе [13, 21]. Поэтому использование антиангиогенных агентов представляет собой новый подход в таргетной терапии указанной патологии.

VEGF является основным фактором выживания эндотелия как *in vitro*, так и *in vivo*. В условиях *in vitro* он предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток, индуцируя в них экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 и A1 [35]. При этом отмечена зависимость проходящих процессов от зрелости сосудов: подавление экспрессии VEGF приводит к апоптозу эндотелия большого числа капилляров у новорожденных мышей, но не вызывает соответствующих изменений сосудов после четырех недель жизни животных. По-видимому, одним из ключевых событий, приводящих к потере зависимости от VEGF в этом случае, является возникновение в стенке сосуда перicyтов и формированием контактов между ними и эндотелием [19].

VEGF принимает непосредственное участие в регуляции проницаемости сосудов. Контролирует экспрессию мембраносвязанных белков эндотелия – интегринов, кадгеринов, синдеканов, эфринов, которые играют важную роль в проницаемости сосудов [9]. Способность увеличивать трансвакулярный транспорт молекул посредством активации эндотелиальной NO-синтазы, позволяет VEGF влиять на воспалительные и некоторые другие патологические процессы в матке, в которых задействован оксид азота [23]. Известно, что повышенной проницаемостью обладают сосуды опухоли с высоким уровнем экспрессии NO-синтазы, что способствует проникновению опухолевых клеток

в кровеносную систему и распространению метастазов [36]. Помимо оксида азота, во взаимодействие с VEGF вступают другие газотрансмиттеры – CO и H₂S [37]. Совсем недавно было установлено влияние этих газов на внутриматочный кровоток [30, 37], а также выявлены особенности распределения гемоксигеназы и цистатинин-b-синтазы, участвующих в образовании, соответственно, CO и H₂S в стенке мелких и крупных маточных артерий [27, 28].

Гипоксия – одна из главных причин усиления VEGF-сигналикации в матке [24, 30]. В этих условиях увеличивается содержание мРНК VEGF. Эндотелиоциты, перicyты, гладкомышечные клетки и клетки стромы имеют рецепторы, чувствительные к падению концентрации кислорода. При быстром нарастании тканевой составляющей функционального слоя в течение пролиферативной фазы развивается дефицит кровоснабжения эндометрия [38]. Клетки начинают испытывать недостаток кислорода, в результате чего запускается механизм активации ангиогенеза. Активация ангиогенеза происходит преимущественно путем пролиферации клеточных популяций спиральных артерий с последующим образованием трехмерной сосудистой сети ее терминальными ветвями [1].

При снижении концентрации кислорода в крови транскрипцию гена *veg*f и его рецепторов активирует индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) – специфический регуляторный белок, обеспечивающий адаптацию клеток к условиям гипоксии [24, 39, 40]. HIF-1 принадлежит к семейству транскрипционных факторов BHLH (basic-helix-loop-helix) и состоит из двух субъединиц: HIF-1 β , также называемой ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator), экспрессируемой в ядре конститутивно, и кислород-зависимой субъединицы HIF-1 α , находящейся в цитоплазме [41]. При снижении напряжения кислорода в тканях, HIF-1 α переходит в стабильное состояние, направляется в ядро, где в комплексе с HIF-1 β воздействует на так называемые гипоксия-реакционные элементы (hypoxia response elements, HRE) генов-мишеней, активация которых приводит к синтезу защитных белков. HIF-1 α долгое время рассматривался в качестве главного медиатора адаптивных процессов при гипоксии, однако исследованиями последних лет было показано, что не менее важным регулятором этих процессов, по крайней мере при развитии артериальной гипертензии и некоторых видов опухолей, является HIF-2 α [40, 42]. У женщин с эндометриозом обнаружен низкий уровень HIF-1 α [21], поэтому его клиническое использование может стать альтернативой гормональной терапии.

При снижении содержания кислорода в тканях под регулирующее влияние VEGF попадает выработка ряда активаторов и ингибиторов плазминогена (РА-u, РА-t, РА1-1), запускается система протеолиза, связанная с ремоделированием внеклеточного матрикса, обеспечивается защита клеток от апоптоза, индуцированного фактором некроза опухоли- α (factor tumor

necrosis- α – TNF α) [38]. Проангиогенные свойства солидных опухолей человека объясняются их способностью стимулировать выработку повышенного количества VEGF в условиях гипоксии, наличие которой характерно для опухолей, отличающихся высокой плотностью клеток [42]. Тем самым создаются условия для интенсивного развития сосудистой сети в ткани растущей опухоли. Значительное повышение экспрессии VEGF в эндотелии сосудов при гипоксии женских репродуктивных органов вызывают также эстрогены, разнообразные ростовые факторы, окись азота [21]. Эти данные указывают на возможность аутокринной или паракринной регуляции экспрессии VEGF в случае секреции клетками перечисленных выше факторов. Эстрогены и прогестерон увеличивают экспрессию VEGF стромальными клетками матки путем стабилизации HIF-1 α [24]. В то же время ряд препаратов, например RU-486, блокирует данный эффект.

Индукторы ангиогенеза способствуют активации эндотелиоцитов и усилению синтеза и выделения ангиогенных молекул, в первую очередь, HIF-1 α , гликопротеина MECA-32 (PVLAP-1 – plasmalemmal vesicle associated protein-1) и оксида азота, способствующих структурным и функциональным перестройкам эндотелия, характерным для начального этапа ангиогенеза [43]. Не так давно было установлено, что в реакции клеток на гипоксию важная роль принадлежит некоторым представителям семейства Rho ГТФ-азы и, прежде всего, Rac1 [44]. Под контролем Rac1 в эндотелиоцитах проходит ряд важных событий, во многом определяющих характер ответа этих клеток на гипоксию.

Эндотелиоциты обеспечивают выработку ряда веществ, стимулирующих дифференцировку примитивных мезенхимных клеток в сосудистые перicyты и гладкомышечные клетки [17]. В капиллярах таких клеток нет, поэтому ключевые взаимодействия происходят между эндотелиоцитами, перicyтами и внеклеточным матриксом. Эндотелиальные клетки секретируют белки межклеточных контактов, в результате чего в стенке сосудов формируются щелевидные контакты между эндотелием и перicyтами, действующие как своего рода регуляторный механизм, обеспечивающий резкое снижение митотической активности эндотелиоцитов и прекращающий их пролиферацию [19].

В настоящее время установлено порядка четырех десятков веществ с выраженными антиангиогенными свойствами. Продукция ингибиторов ангиогенеза рассматривается в качестве защитного механизма, предупреждающего неконтролируемое образование сосудов. Наиболее изученными среди данного ряда веществ оказались тромбоспондин, ангиостатин, ангиопозитин-2, эндостатин, тромбоцитарный фактор IV, протамин, вазостатин, рестин [24, 45], а также некоторые цитокины и гормоны (интерфероны, интерлейкины, пролактин, кортизол) [46]. Одним из наиболее активных ингибиторов ангиогенеза в последние годы рассматривается фактор пигментного эпителия

(pigment epithelium-derived factor, PEDF) – белок, ранее выявленный в клетках пигментного эпителия сетчатки, и как оказалось, содержится в высоких концентрациях в репродуктивных органах, оказывая мощный антиангиогенный эффект [47].

Экспериментально установлено, что все антиангиогенные вещества в той или иной степени подавляют адгезию, миграцию или пролиферацию эндотелиальных клеток капилляров, однако механизмы, посредством которых реализуется их действие, не всегда ясны. Некоторые из этих веществ связываются с гепарином и противодействуют механизмам реализации эффектов фактора роста фибробластов [31, 48]. К их числу относится эндостатин – гепарин-связывающийся фрагмент, специфически ингибирующий пролиферацию эндотелиоцитов и рост опухолей. Эндостатин воздействует на выживание эндотелиальных клеток через индукцию нарушения равновесия между антиапоптотическими белками Bcl-2 и Bcl-XL и проапоптотическим белком Bax [49]. Ангиостатин ингибирует рост эндотелиальных клеток сосудов, тем самым останавливая рост опухоли.

Но не все клетки эндотелия одновременно и в равной степени реагируют на ангиогенный стимул, что позволяет упорядочить процесс ангиогенеза. В фазу пролиферации к моменту образования первичной тубулярной структуры сосудов эндометрия среди активированных эндотелиальных клеток выявляются так называемые «ведущие эндотелиальные клетки» (ВЭК), известные в англоязычной литературе как «tip cell», которые при образовании новых сосудов занимают лидирующие позиции [7, 50]. У этих клеток на поверхности появляются характерные цитоплазматические отростки, которые вытягиваются в направлении ангиогенного стимула, благодаря чему они способны к миграции и митозу. Кроме того, модифицируется их молекулярный профиль: увеличивается плотность молекул адгезии, изменяется соотношение рецепторов к VEGF в сторону преобладания R2.

ВЭК занимают особое положение в образовании новых сосудов и обеспечивают продвижение растущего капилляра благодаря тому, что обладают свойством тонко реагировать на градиент VEGF-R2, задающий направление их миграции. У ВЭК кардинально изменяется фенотип: они приобретают два важных свойства – инвазивность и способность к перемещению [50]. Одновременно разрушаются контактные взаимодействия между ВЭК и окружающими клетками эндотелия. У ВЭК появляются филоподии, активируются протеазы, вызывающие частичную деструкцию базальной мембраны. В этих процессах принимает участие Rac1, который повышает активность SDF-1 – одного из наиболее мощных ангиогенных цитокинов, опосредующих миграцию, созревание эндотелиоцитов, восстановление поврежденного эндотелия [51].

Установлен механизм, с помощью которого для новообразования капилляров отбираются лишь некоторые из многочисленных клеток эндотелия.

Экспериментальным путем было доказано, что данный процесс контролируется рецепторами из семейства Notch и их трансмембранными лигандами Dll4 (delta like ligand 4) и Jagged-1 (Jag-1), которые синтезируются в эндотелиоцитах и после связывания с рецепторами могут влиять на транскрипцию в лигандэкспрессирующих клетках и рост кровеносных сосудов [52]. Dll4 и Jag-1 являются важными участниками в Notch-пути, которые в ангиогенезе выполняют противоположную функцию: Dll4-Notch-сигнализация действует в качестве выключателя ангиогенеза путем снижения чувствительности эндотелиоцитов к VEGF, Jag-1 активируют синтез Notch в клетках [53]. Экспрессия Jag-1 и Notch1 в той части сосуда, где происходит активация ангиогенеза, распределена между клетками эндотелия мозаично, а характеристики, свойственные ВЭК, приобретают в основном те клетки эндотелия, у которых отсутствует экспрессия Notch1.

VEGF непосредственно связан с передачей внутриклеточного сигнала в эндотелии, индуцируя экспрессию Dll4 и его рецепторов Notch1, что в свою очередь обеспечивает различное поведение клеток эндотелия, подвергшихся воздействию ангиогенных стимулов [35, 52]. После того как произошел отбор, и началась миграция ВЭК, формирование капилляров осуществляется за счет пролиферации и продвижения других эндотелиальных клеток. Пролиферация клеток, находящихся в новом тяжёлом капилляре, стимулируется воздействием VEGF на внутриклеточные сигнальные рецепторы VEGF-R2, которые, кроме того, вовлечены в процессы выживания эндотелиальных клеток и апоптоз [35]. В клетках эндотелия, вырабатывающих Notch1, активация лигандом Dll4-зависимой сигнализации, связанной с этим рецептором, предотвращает переход клеток в активное состояние, тем самым ограничивая появление избыточного количества ВЭК [52]. Подавление активного состояния клеток эндотелия в результате стимуляции Dll4-Notch-ассоциированной передачи внутриклеточного сигнала происходит, по-видимому, за счет уменьшения их чувствительности к воздействию VEGF. Понижение продукции Dll4 или блокирование Notch-зависимой сигнализации интенсифицируют процесс образования ВЭК, часть из которых превращаются в так называемые «stalk-клетки», которые располагаются позади ВЭК и формируют эндотелиальную выстилку вновь образованных кровеносных сосудов, что приводит, в конечном итоге, к ветвлению и значительному уплотнению органной сосудистой сети [54].

Новообразованные сосуды отличаются высоким уровнем проницаемости и обмена веществ, что способствует пролиферации окружающих тканей, стимулирует рост и ремоделирование сосудов. По мере их созревания проницаемость эндотелия уменьшается, и связь между стенкой сосудов и окружающими тканями ослабляется, подавляя появление новых сосудов [45]. В процессе новообразования капилляров эндотелий экспрессирует ряд рецепторов факторов

роста и лигандов, которые контролируют основные этапы формирования клеточного состава стенки сосудов.

Взаимодействия между эндотелиоцитами и перicyтами в стенке вновь формирующегося сосуда устанавливаются очень рано. Роль перicyтов на начальном этапе образования нового сосуда заключается в укреплении нежных и весьма ранимых почек роста [19]. Перicyты предупреждают также выход в соединительную ткань клеточных элементов и плазмы крови, оказывают стабилизирующее действие на вновь образованные сосуды и останавливают их рост. Появление перicyтов и накопление в базальной мембране белков внеклеточного матрикса приводит к ингибированию пролиферации и миграции клеток эндотелия, способствуют ускорению созревания сосуда и его переходу в покое состояние [19].

В позднюю фазу секреции менструального цикла в базальной мембране капилляров наблюдаются дегенеративные изменения, а количество межклеточных контактов между эндотелиоцитами и перicyтами быстро сокращается, вследствие чего перicyты перестают оказывать тормозящее влияние на эндотелиоциты, приводя к их активации [55]. Вновь образующаяся эндотелиальная выстилка стабилизируется благодаря возросшему числу контактов с перicyтами. Перicyты начинают синтезировать TGF- β , который тормозит деление эндотелиальных клеток.

Кроме того, в образовании сосудистой стенки принимают также участие активаторы плазминогена, урокиназного и тканевого типов, которые индуцируют матриксные металлопротеиназы, вызывающие деградацию белков внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин, ламинин) [8]. Матриксные металлопротеиназы способствуют высвобождению адгезивных молекул (интегринов, ICAM-1, VCAM-1, селектинов, каттеринов) [9], действие которых направлено на обеспечение структурной целостности вновь сформированных капиллярных сетей матки.

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. Girling JE, Rogers PA. Regulation of endometrial vascular remodelling: role of the vascular endothelial growth factor family and the angiopoietin-TIE signalling system. *Reproduction*. 2009;138(6):883–93.
2. Kilarski WW, Petersson L, Fuchs PF, Zielinski MS, Gerwins P. An in vivo neovascularization assay for screening regulators of angiogenesis and assessing their effects on pre-existing vessels. *Angiogenesis*. 2012; 15(4):643–55.
3. Marshall SA, Ng L, Unemori EN, Girling JE, Parry LJ. Relaxin deficiency results in increased expression of angiogenesis- and remodelling-related genes in the uterus of early pregnant mice but does not affect endometrial angiogenesis prior to implantation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14:11–9.

4. Shimizu T, Hoshino Y, Miyazaki H, Sato E. Angiogenesis and microvasculature in the female reproductive organs: physiological and pathological implications. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(3): 303–9.
5. Kurzyk A. Angiogenesis – possibilities, problems and perspectives. *Postepy Biochem.* 2015;61(1):25–34.
6. Черток В.М., Захарчук Н.В., Черток А.Г. Клеточно-молекулярные механизмы регуляции ангиогенеза в головном мозге. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(8-2): 43–55. [Chertok VM, Zakharchuk NV, Chertok AG. The cellular and molecular mechanisms of angiogenesis regulation in the brain. *Zh Nevrol Psikhiatr Im. SS Korsakova.* 2017;117(8-2):43–55 (In Russ).].
7. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза // *Цитология.* 2017; 59(4): 243–258. [Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endothelial-dependent of the regulation of angiogenesis // *Cytology.* 2017; 59(4): 243–258 (In Russ).].
8. Patel-Hett S, D'Amore PA. Signal transduction in vasculogenesis and developmental angiogenesis. *Int J Dev Biol.* 2011;55(4–5): 353–63.
9. Sidibé A, Polena H, Pernet-Gallay K, Razanajatovo J, Manic T, Chaumontel N, Bama S, Maréchal I, Huber P, Gulino-Debrac D, Bouillet L, Vilgrain I. VE-cadherin Y685F knock-in mouse is sensitive to vascular permeability in recurrent angiogenic organs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307(3): H455–63.
10. Polena H, Creuzet J, Dufies M, Sidibé A, Khalil-Mgharbel A, Salomon A, Deroux A, Quesada JL, Roelants C, Filhol O, Cochet C, Blanc E, Ferlay-Segura C, Borchellini D, Ferre ro JM., Escudier B, Négrier S, Pages G., Vilgrain I. The tyrosine-kinase inhibitor sunitinib targets vascular endothelial (VE)-cadherin: a marker of response to antitumoural treatment in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2018;118(9):1179–88.
11. Gnecco JS, Pensabene V, Li DJ, Ding T, Hui EE, Bruner-Tran KL, Osteen KG. Compartmentalized Culture of Perivascular Stroma and Endothelial Cells in a Microfluidic Model of the Human Endometrium. *Ann Biomed. Eng.* 2017;8(7): 1758–69.
12. Babischkin JS, Bonagura TW, Udoff LC, Vergara CO, Johnson HW, Atlas RO, Pepe GJ, Albrecht ED. Estrogen stimulates the human endometrium to express a factor(s) that promotes vascular smooth muscle cell migration as an early step in microvessel remodeling. *Endocrine.* 2009;35(1):81–8.
13. Elfayomy AK, Almasry SM, Attia GM, Habib FA. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor and increased microvascular density in women with endometrial hyperplasia: a possible relationship with uterine natural killer cells. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2015; 56(2):725–34.
14. Kaya HS, Hantak AM, Stubbs LJ, Taylor RN, Bagchi IC, Bagchi MK. Roles of progesterone receptor A and B isoforms during human endometrial decidualization. *Mol Endocrinol.* 2015;29(6):882–95.
15. Каргалова Е.П., Коцюба А.Е., Черток В.М., Момот Л.Н., Храмова И.А. Влияние эстрадиола на временную организацию микроциркуляторного русла яичников крыс. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;1:41–5. [Kargalova EP, Kotsyuba AE, Chertok VM, Momot LN, Khramova IA. The effect of estradiol on the temporary organization of the rat ovarian microvasculature. *Pacific Medical Journal.* 2019;1:41–5 (In Russ).].
16. Jensen LD, Cao Y. Clock controls angiogenesis. *Cell Cycle.* 2013;12(3):405–8.
17. Stapor PC, Sweat RS, Dashti DC, Betancourt AM, Murfee WL. Pericyte dynamics during angiogenesis: new insights from new identities. *J Vasc Res.* 2014;51(3):163–74.
18. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016;2:72–80. [Chertok VM, Chertok AG. Regulatory capacity of the brain capillaries. *Pacific State Medical University.* 2016;2: 72–80 (In Russ).].
19. Simonavivius N, Ashenden M, van Weverwijk A, Lax S, Huso DL, Buckley CD, Huijbers IJ, Yarwood H, Isacke CM. Pericytes promote selective vessel regression to regulate vascular patterning. *Blood.* 2012;120:1516–27.
20. Gogacz M, Gałczyński K, Romanek-Piva K, Winkler I, Rechenberger T, Adamiak-Godlewska A. Concentration of selected angiogenic factors in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Ginekolog Pol.* 2015; 86(3):188–92.
21. Zhang F, Liu XL, Wang W, Dong HL, Xia YF, Ruan LP, Liu LP. Expression of MMIF, HIF-1 α and VEGF in Serum and Endometrial Tissues of Patients with Endometriosis. *Curr Med Sci.* 2018;38(3):499–504.
22. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature.* 2005;438(7070):967–74.
23. Rafi A, Ramakrishn D, Sabitha K, Mohanty S, Rao P. Serum Copper and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-A) in Dysfunctional Uterine Bleeding. *Amer J Biochem Molecul Biol.* 2011;1(3):284–290.
24. Tsuzuki T, Okada H, Cho H, Tsuji S, Nishigaki A, Yasuda K, Kanzaki H. Hypoxic stress simultaneously stimulates vascular endothelial growth factor via hypoxia-inducible factor-1 α and inhibits stromal cell-derived factor-1 in human endometrial stromal cells. *Hum Reprod.* 2012;27(2):523–30.
25. Galeati G, Spinaci M, Govoni N, Zannoni A, Fantinati P, Seren E, Tamanini C. Stimulatory effects of fasting on vascular endothelial growth factor (VEGF) production by growing pig ovarian follicles. *Reproduction.* 2003;126(5):647–52.
26. Санькова И.В., Каплунова О.А., Соколов В.В. Морфофункциональные особенности внутриорганных артериальных сосудов матки в возрастном аспекте. *Медицинский вестник Юга России.* 2011;3:49–53. [Sankova IV, Kaplunova OA, Sokolov VV. Angiography of arterial bed of the uterine in age aspect. *Medicinskij vestnik Ūga Rossii.* 2011;3:49–53 (In Russ).].
27. Храмова И.А., Черток В.М., Коцюба А.Е., Черток А.Г. Структурная организация кровеносной системы матки. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;3:13–3. [Khramova IA, Chertok VM, Kotsyuba AE, Chertok AG. Structural organization of the uterus circulatory system. *Pacific State Medical University.* 2018;3:13–3 (In Russ).].
28. Черток В.М., Немков Ю.К., Черток А.Г. *Внутриорганный кровеносный русло матки.* Владивосток: Медицина ДВ; 2018. [Chertok VM, Nemkov YuK, Chertok AG. *Intraorgan blood vessels of the uterus.* Vladivostok: Medicina DV; 2018 (In Russ).].
29. Goodger AM, Rogers PAW. Endometrial endothelial cell proliferation during the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 1994;9: 399–405.
30. Zhang HH, Chen JC, Sheibani L, Lechuga TJ, Chen DB. Pregnancy Augments VEGF-Stimulated In Vitro Angiogenesis and Vasodilator (NO and H2S). Production in Human Uterine Artery Endothelial Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2382–93.
31. Gaengel K, Genové G, Armulik A, Betsholtz C. Endothelial mural cell signaling in vascular development and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(5):630–8.
32. Vera C, Tapia V, Vega M, Romero C. Role of nerve growth factor and its TRKA receptor in normal ovarian and epithelial ovarian cancer angiogenesis. *J Ovarian Res.* 2014;10(7): 82–94.
33. Navarro-Sobrinho M, Rosell A, Hernandez-Guillamon M, Penalba A, Ribó M, Alvarez-Sabín J, Montaner J. Mobilization, endothelial differentiation and functional capacity of endothelial progenitor cells after ischemic stroke. *Microvasc Res.* 2010;80:317–23.
34. Hess AP, Schanz A, Baston-Buest DM, Hirchenhain J, Stoff-Khalili MA, Bielfeld P, Krussell JS. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor neuropilin-1 in the human endometrium. *J Reprod Immunol.* 2009;79(2):129–36.
35. Liu S, Kong X, Ge D, Wang S, Zhao J, Su L, Zhang S, Zhao B, Miao J. Identification of New Small Molecules as Apop-

- toxis Inhibitors in Vascular Endothelial Cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67(4):312–8.
36. Gavalas NG, Lontos M, Trachana SP, Bagratuni T, Arapinis C, Liacos C, Dimopoulos MA, Bamias A. Angiogenesis-related pathways in the pathogenesis of ovarian cancer. *Int J Mol Sci.* 2013;14(8):15885–909.
37. Němeček D, Dvořáková M, Sedmíková M. Heme oxygenase/carbon monoxide in the female reproductive system: an overlooked signalling pathway. *Int J Biochem Mol Biol.* 2017;8(1):1–12.
38. Morfoisse F, Renaud E, Hantelys F, Prats AC, Garmy-Susini B. Role of hypoxia and vascular endothelial growth factors in lymphangiogenesis. *Mol Cell Oncol.* 2015;2(4):e1024821.
39. Черток В.М., Невзорова В.А., Захарчук Н.В. Сравнительное изучение HIF-1 α и HIF-2 α -иммунопозитивных нейронов и капилляров в коре головного мозга крыс при тканевой гипоксии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2018;165(4):513–7. [Chertok VM, Nevzorova VA, Zakharchuk NV. Comparative Study of HIF-1 α - and HIF-2 α -Immunopositive Neurons and Capillaries in Rat Cortex under Conditions of Tissue Hypoxia. *Bull Exp Biol Med.* 2018;165(4):513–7 (In Russ).].
40. Черток В.М., Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Черток А.Г. Сравнительная характеристика нейронов, содержащих индуцируемые гипоксией факторы 1 α и 2 α , в головном мозге крыс при артериальной гипертензии. *Цитология.* 2018;60(11):883–8. Chertok VM, Nevzorova VA, Zakharchuk NV, Chertok AG. The comparative characteristic of the neurons containing the hypoxia-inducible factor 1 α and 2 α in the brain of rats at hypertension. *Cytology.* 2018;60(11):883–8 (In Russ).].
41. Brill C, Scheuer T, Bühner C, Endesfelder S, Schmitz T. Oxygen impairs oligodendroglial development via oxidative stress and reduced expression of HIF-1 α . *Sci. Rep.* 2017;7:43–56.
42. Triner D, Xue X, Schwartz AJ, Jung I, Colacino JA, Shah YM. Epithelial Hypoxia-Inducible Factor 2 α Facilitates the Progression of Colon Tumors through Recruiting Neutrophils. *Mol Cell Biol.* 2016;37(5):e00481–16.
43. Herrnberger L, Ebner K, Junglas B, Tamm ER. The role of plasmalemma vesicle-associated protein (PLVAP) in endothelial cells of Schlemm's canal and ocular capillaries. *Exp Eye Res.* 2012;105:27–33.
44. Racchetti G, D'Alessandro R, Meldolesi J. Astrocyte stellation, a process dependent on Rac1 is sustained by the regulated exocytosis of enlargeosomes. *Glia.* 2012;60(3):465–75.
45. Jensen LD, Cao Y. Clock controls angiogenesis. *Cell Cycle.* 2013;12(3):405–8.
46. Alexander MR, Murgai M, Moehle CW, Owens GK. Interleukin-1 β modulates smooth muscle cell phenotype to a distinct inflammatory state relative to PDGF-DD via NF- κ B-dependent mechanisms. *Physiol Genomics.* 2012;44(7): 417–29.
47. Chuderland D, Ben-Ami I, Bar-Joseph H, Shalgi R. Role of pigment epithelium-derived factor in the reproductive system. *Reproduction.* 2014;148(4):53–61.
48. Herbert SP, Stainier DY. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12:551–64.
49. Javaherian K, Lee TY, Tjin Tham Sjin RM, Parris GE, Hlatky L. Two Endogenous Antiangiogenic Inhibitors, Endostatin and Angiostatin, Demonstrate Biphasic Curves in their Antitumor Profiles. *Dose Response.* 2011; 9(3):369–76.
50. Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res.* 2003;314(1):15–23.
51. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell.* 2011;146(6):873–87.
52. Hale AT, Tian H, Anih E, Recio FO, Shatat MA, Johnson T, Liao X, Ramirez-Bergeron DL, Proweller A, Ishikawa M, Hamik A. Endothelial Kruppel-like factor 4 regulates angiogenesis and the Notch signaling pathway. *J Biol Chem.* 2014;289(17): 12016–28.
53. Thomas JL, Baker K, Han J, Calvo C, Nurmi H, Eichmann AC, Alitalo K. Interactions between VEGFR and Notch signaling pathways in endothelial and neural cells. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(10):1779–92.
54. Noguera-Troise I, Daly C, Papadopoulos NJ, Coetzee S, Bolland P, Gale NW, Lin HC, Yancopoulos GD, Thurston G. Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. *Nature.* 2006; 444(7122): 1032–7.
55. Roberts DK, Parmley TH, Walker NJ, Horbelt DV. Ultrastructure of the microvasculature in the human endometrium throughout the normal menstrual cycle. *Amer J Obstetrics Gynecol.* 1992;166(5):1393–406.

УДК 616.33/34-072.1:616-089.5

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-34-40

Анестезиологическое обеспечение гастроскопии и колоноскопии: доступность, эффективность и безопасность используемых методов

А.М. Долгунов¹, Д.А. Долгунов², Т.В. Балашова¹, Н.А. Андреева¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;² Национальный Университетский Госпиталь Сингапура

Представлены материалы литературы по анестезиологическому обеспечению гастроскопии и колоноскопии с оценкой доступности, эффективности, безопасности и комфортности используемых методов. Приведены данные по количеству эндоскопических вмешательств на желудочно-кишечном тракте, выполненных под общим наркозом и контролируемой седацией в клиниках г. Владивостока. Констатирована низкая доступность анестезиологического сопровождения этих процедур в муниципальных лечебных учреждениях. Показана целесообразность широкого применения умеренной аналгоседации при проведении гастроскопии и колоноскопии.

Ключевые слова: седация, общая анестезия, гастроскопия, колоноскопия

Поступила в редакцию 25.06.2021. Получена после доработки 22.09.2021. Принята к печати 01.10.2021.

Для цитирования: Долгунов А.М., Долгунов Д.А., Балашова Т.В., Андреева Н.А. Анестезиологическое обеспечение гастроскопии и колоноскопии: доступность, эффективность и безопасность используемых методов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:34–40. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-34-40

Для корреспонденции: Долгунов Александр Михайлович – кан. мед. наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-9670-6515; e-mail: dolgunov.alexandr@yandex.ru

Anesthesiological support during gastroscopy and colonoscopy: availability, effectiveness and safety of applied methods

A.M. Dolgunov¹, D.A. Dolgunov², T.V. Balashova¹, N.A. Andreeva¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, ² National University Hospital Singapore

Summary: The article presents the literature review on anesthesiological support during gastroscopy and colonoscopy including evaluation of availability, effectiveness, safety and patient's comfort of the used methods. Data on the number of endoscopic interventions in gastrointestinal tract performed under general anesthesia and controlled sedation in Vladivostok hospitals is provided. Low availability of anesthesiological support for these procedures in public hospitals is stated. Reasonability of widespread use of moderate analgosedation during gastroscopy and colonoscopy is demonstrated.

Keywords: sedation, general anesthesia, gastroscopy, colonoscopy

Received 25 June 2021; Revised 22 September 2021; Accepted 01 October 2021

For citation: Dolgunov A.M., Dolgunov D.A., Balashova T.V., Andreeva N.A. Anesthesiological support during gastroscopy and colonoscopy: availability, effectiveness and safety of applied methods. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:34–40. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-34-40

Corresponding author: Alexandr M. Dolgunov, MD, PhD, Associate Professor Department of Anesthesiology, Resuscitation, Intensive Care and Emergency medical care Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-9670-6515; e-mail: dolgunov.alexandr@yandex.ru

Эндоскопия желудочно-кишечного тракта – это изначально неприятная и болезненная процедура, которая широко используется для диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний. Дискомфорт и боль при проведении эндоскопии обусловлены механическим воздействием эндоскопа, спазмами, внезапным повышением давления в полном органе и растяжением его стенки, а также натяжением брыжейки. Тревога, страх и беспокойство пациента усиливают восприятие боли. В этой связи в большинстве развитых стран рутинные эндоскопические процедуры на желудочно-кишечном тракте в настоящее время выполняются с применением того или иного метода седации или общей анестезии.

В общенациональном исследовании, проведенном в США в 2006 г., при выполнении колоноскопии и ЭГДС анестезиологическое обеспечение использовалось в 98% случаев. При этом основными применяемыми препаратами были опиаты и бензодиазепины в 74,3% и пропофол в 25,7% [1].

Широкое использование седации обусловлено тем, что этот метод обеспечивает без полного выключения сознания спокойное состояние пациента, при котором снижается ажитация, а также максимально притупляются болевые ощущения. Применение седативных средств позволяет проводить более комфортную процедуру с высокими показателями обнаружения полипов и выполнения манипуляций [2,3,4,5].

Другим методом обезболивания, используемым при эндоскопических процедурах, является общая анестезия (наркоз), которая обеспечивает полное выключение сознания пациента. Однако для проведения наркоза, в отличие от умеренной седации, необходимо специальное анестезиологическое оборудование и участие анестезиолога для обеспечения полной безопасности процедуры.

Американское общество анестезиологов (ASA) опубликовало определения различных уровней седации [2,6], которое используется и в России (табл.1).

Минимальная седация (анксиолизис) – это медикаментозное состояние, находясь в котором, пациент нормально реагирует на голосовые команды. Когнитивные функции и координация движений могут быть при этом нарушены, но респираторные и гемодинамические параметры остаются неизменными.

Умеренная седация/анальгезия – обусловленное действием фармакологических средств угнетение сознания, при котором пациент целенаправленно** реагирует на голосовые команды либо голосовые команды, сопровождающиеся легкой тактильной стимуляцией. Сохраняется адекватное функционирование сердечно-сосудистой системы и самостоятельное дыхание.

Глубокая седация/анальгезия – обусловленное действием медикаментозных средств угнетение сознания, при котором пациент не может быть легко разбужен, но все же он реагирует целенаправленно** на неоднократную или болезненную стимуляцию. Пройодимость дыхательных путей может быть нарушена, в результате спонтанное дыхание становится недостаточным. Функционирование сердечно-сосудистой системы, как правило, сохраняется в норме.

Общая анестезия – обусловленное действием фармакологических препаратов состояние, характеризующееся полной потерей сознания. Пациент в этом состоянии не реагирует даже на болевую стимуляцию. Способность самостоятельно дышать часто нарушается. Из-за угнетения дыхания больному может

потребоваться искусственная вентиляция легких. Функционирование сердечно-сосудистой системы также может быть нарушено.

В клиниках нашей страны используются различные виды анестезиологического пособия при ЭГДС и колоноскопии. Нередко эндоскопия выполняется вообще без какой-либо седации под местной анестезией, которая не обеспечивает достаточной комфортности и безболезненности процедуры.

Основы законодательства РФ в области здравоохранения предоставляют пациенту право требовать обеспечения отсутствия боли при выполнении любой манипуляции или исследования (Раздел VI, статья 30 Права граждан при оказании медико-социальной помощи) [7]. В этой связи врач обязан по требованию пациента обеспечить безболезненное проведение гастроскопии или колоноскопии в условиях общей анестезии или седации. Число больных, которые настаивают на обезболивании, постоянно увеличивается. Зачастую решающим фактором выбора пациентом того или иного учреждения для проведения исследования становится именно возможность выполнения эндоскопии без боли.

Нами проведен анализ опубликованных работ по обеспечению эффективности и безопасности седации/анестезии при гастроскопии и колоноскопии, который позволил выделить основные методы, пользующиеся наибольшей популярностью во всем мире и в России: 1) эндоскопия без седации/анестезии; 2) умеренная седация бензодиазепинами и опиоидами; 3) контролируемая седация пропофолом; 4) общая анестезия с использованием внутривенных и ингаляционных анестетиков.

Эндоскопия без седации/анестезии

Несмотря на то, что седация для эндоскопии становится рутинным методом во всем мире, востребованность эндоскопии без седации по-прежнему существует, даже в таких странах, как США, где почти все внутрипросветные эндоскопические вмешательства

Таблица 1

Рекомендации ASA при анестезии, седации и аналгезии
Утверждено Палатой делегатов Американского Общества Анестезиологов (ASA)
13 октября 1999 г., последняя редакция – от 15 октября 2014 г.

	Минимальная седация (анксиолизис)	Умеренная седация/ анальгезия	Глубокая седация/ анальгезия	Общая анестезия
Реакция пациента	Нормальная реакция на вербальные сигналы	Целенаправленный** отклик на вербальную или тактильную стимуляцию	Целенаправленный** отклик на неоднократную или болезненную стимуляцию	Отсутствие реакции даже на болезненную стимуляцию
Пройодимость дыхательных путей	Неизменна	Не требуется вмешательства	Может потребоваться вмешательство	Вмешательство часто необходимо
Спонтанная вентиляция легких	Неизменна	Адекватная	Может быть недостаточной	Часто недостаточная
Сердечно-сосудистая система	Неизменна	Как правило, в норме	Как правило, в норме	Может быть нарушена

Таблица 2

Методы седации/анестезии при проведении гастроскопий и колоноскопий в клиниках
г. Владивостока в 2020 г.

Количество пособий	Без анестезии/ седации	«Умеренная седация MF» (мидазолам + фентанил)	Контролируемая седация пропофолом (без фентанила)	ТВВА пропо- фолом + фентанил или + кетамин или другой в/в анестетик)	Ингаляционный наркоз (севофлуран или другой анестетик)
<i>ГБУЗ Приморский краевой онкологический диспансер</i>					
ЭГДС	1461	0	25	0	0
Колоноскопия	1089	0	189	5	0
<i>ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница №1</i>					
ЭГДС	985	0	2120	56	28
Колоноскопия	205	0	615	31	145
<i>ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 г. Владивостока</i>					
ЭГДС	972	0	12	0	0
Колоноскопия	617	0	157	2	0
<i>КГБУЗ Владивостокская клиническая больница №1</i>					
ЭГДС	4800	0	0	0	0
Колоноскопия	146	0	0	1	0
<i>КГАУЗ Владивостокская клиническая больница №2</i>					
ЭГДС	578	0	0	4	0
Колоноскопия	22	0	0	1	0

на ЖКТ выполняются с седацией. Это обусловлено тем, что эндоскопия без седации имеет некоторые преимущества: более низкая стоимость, более широкая доступность, меньший риск, что позволяет пациентам сразу после процедуры покидать клинику и возвращаться к работе. Подготовленные психологически пациенты могут успешно пройти эндоскопию без седации [2, 8]. Однако подавляющее большинство пациентов в развитых странах, в том числе и в России, предпочитают и требуют седативных средств, и общая тенденция в эндоскопии желудочно-кишечного тракта направлена в сторону более эффективных методов седации/анестезии [2, 3, 5].

В муниципальных клиниках города Владивостока, как повсеместно по России, эндоскопические вмешательства на ЖКТ подавляющему большинству пациентов проводят без седации. Так, в Приморском краевом онкологическом диспансере в 2020 г. было проведено 1486 ЭГДС и 1283 колоноскопий, всего 2769 процедур, из них анестезиологическое пособие применялось у 219 пациентов, что составило 7,9%, т.е. у 92,1% больных эндоскопия ЖКТ выполнялась без седации/анестезии.

В таблице 2 отражены данные по методам анестезиологического обеспечения гастроскопий и колоноскопий, которые используются в некоторых крупных клиниках г. Владивостока.

Умеренная аналгоседация бензодиазепинами и опиоидами

Обеспечение безболезненности процедуры эндоскопии желудочно-кишечного тракта вначале проводилось с использованием таких препаратов, как

мидазолам, диазепам, меперидин или фентанил, которые вызывали умеренную аналгоседацию [2].

Мидазолам и диазепам – это бензодиазепины для внутривенного введения с сильным седативным, анксиолитическим, снотворным и амнестическим действием. Фентанил и меперидин являются внутривенными опиоидными анальгетиками с минимальным седативным эффектом. Умеренная аналгоседация обеспечивается комбинацией опиоидного анальгетика и бензодиазепина, которые обладают взаимодополняющим и синергетическим действием.

В настоящее время мидазолам и фентанил стали наиболее часто используемыми средствами умеренной седации в США и многих других странах [2, 3, 4, 9]. Преимуществами мидазолама являются его водорастворимость, быстрое распределение (20 мин), короткий период полувыведения (90 мин), а также отсутствие активных метаболитов. Общая доза мидазолама для седации при эндоскопии ЖКТ составляет от 2 до 10 мг. К недостаткам диазепама относятся: длительный период полувыведения (44 часа) и наличие активного метаболита десметилдиазепама с периодом полувыведения 93 часа. Таким образом, в настоящее время мидазолам считается более эффективным и предпочтительным препаратом для седации при эндоскопии ввиду его более быстрого начала действия и лучшего профиля безопасности [2, 4, 9–11].

Используемый для аналгоседации центральный анальгетик фентанил в настоящее время также вытеснил меперидин/тримеперидин (промедол), что связано с его фармакологическими свойствами: более быстрым

Таблица 3

*Клиническая фармакология лекарственных средств,
используемых для умеренной аналгоседации при эндоскопии ЖКТ*

Препарат	Начало действия (мин)	Пиковый эффект (мин)	Продолжительность эффекта (мин)	Метаболизм	Экскреция	Антагонист
Мидазолам	1,0–2,5	3,0–4,0	15,0–80,0	Печеночный	Почечный	Флумазенил
Фентанил	1.0–2.0	3,0–5,0	30,0–60,0	Печеночный	Почечный	Налоксон

началом и мощным анальгетическим действием с коротким периодом полувыведения $T_{1/2}$, который составляет 10–30 мин. Фентанил хорошо растворим в липидах, его анальгетический потенциал в 80 раз выше, чем у морфина. Начало действия при внутривенном введении 1–3 мин, достижение максимального эффекта наступает в течение 3–5 мин, продолжительность действия 30–60 мин (табл.3). Суммарная доза фентанила для аналгоседации при эндоскопии ЖКТ составляет от 50 до 200 мкг [2, 11].

Мониторинг во время эндоскопии с использованием седативных препаратов включает визуальную оценку пациента, измерение ЧСС, артериального давления, пульсоксиметрию, электрокардиографию и, при возможности, капнографию [3, 4, 5, 12]. Кроме того, в последние годы более широко стал использоваться BIS-мониторинг, который является вариантом электроэнцефалографии. При BIS-мониторинге в реальном масштабе времени происходит регистрация, автоматическая обработка и преобразование данных спонтанной биоэлектрической активности мозга в биспектральный индекс, обеспечивающий возможность оценки глубины седации и общей анестезии.

В опубликованных работах по использованию «умеренной седации MF» при рутинных эндоскопических процедурах на ЖКТ отмечается эффективность и высокая безопасность метода. Исследования показали, что частота сердечно-легочных осложнений обычно низка: от 0,05% до 0,1% для ЭГДС и колоноскопии [2,3,13–15]. Кроме того, оба препарата, используемые для умеренной аналгоседации, мидазолам и фентанил имеют антагонисты: налоксон для опиоида и флумазенил для бензодиазепина, что значительно снижает риск их применения врачами-эндоскопистами и хирургами без участия анестезиолога.

В государственных клиниках Сингапура так же, как в США и Европе, «умеренная седация MF» при проведении рутинных эндоскопических процедур является стандартной практикой более чем в 90% случаев [16]. Умеренная седация выполняется не анестезиологом, а хирургом или гастроэнтерологом, которые проводят эндоскопию. Необходимым требованием служит аккредитация данного врача по программе седации и оказания продвинутой реанимации ACLS, которые в основном являются однодневными курсами с тестированием и проведением сердечно-легочной реанимации на тренажерах. Наличие в эндоскопических отделениях палат наблюдения и мониторингования за пациентами после седации (обычно в течение 60 мин) позволяет использовать умеренную седацию даже при

продолжительных (более 2–3 часов) эндоскопических вмешательствах на ЖКТ, таких как подслизистые диссекции. Удовлетворенность пациентов седацией, как правило, превышает 90%, что связано с возможностью титрования и увеличения дозы седативных препаратов по ходу процедуры, если пациенту не комфортно, а также с ретроградной амнезией после процедуры [2, 13, 17].

В настоящее время в клиниках России метод «умеренной седации MF» практически не используется, что связано с отсутствием подготовки врачей-эндоскопистов по основам реанимации и правилам проведения седации наркотическими и сильнодействующими препаратами: фентанилом и мидазоламом.

Контролируемая седация пропофолом

Контролируемое внутривенное введение пропофола врачами анестезиологами для того, чтобы вызвать глубокую седацию у неинтубированных пациентов, называется «контролируемой анестезиологической помощью» – Monitored Anesthesia Care (MAC) и является одним из наиболее распространенных методов седации при эндоскопических вмешательствах на ЖКТ в Северной Америке, Европе и России [2, 4, 18].

Пропофол – коротко действующий гипнотик, механизм действия которого обусловлен воздействием на различные рецепторы ЦНС: γ -аминомасляной кислоты, глицина, никотиновой кислоты и M1-мускариновые. Препарат обладает седативным, снотворным, амнестическим, противорвотным и противосудорожным действием, но лишен обезболивающего эффекта. Пропофол хорошо растворяется в липидах и проникает через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает быстрое наступление седативного эффекта. При этом печеночный и внепеченочный клиренс пропофола высок, что обуславливает быстрое прекращение действия препарата. Время от инъекции до появления седативного эффекта составляет от 30 до 60 секунд, а продолжительность его действия составляет от 4 до 8 минут. Его фармакокинетика не изменяется у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Поскольку пропофол снижает сердечный выброс и системное сопротивление сосудов, он часто вызывает гипотензию, а его седативный эффект может привести к гиповентиляции [2, 11]. Дозы и скорость внутривенного введения должны подбираться индивидуально в зависимости от клинического ответа пациента. Для большинства пациентов требуется 1,0–1,5 мг/кг в течение 1–5 минут для возникновения седативного

Таблица 4

Клиническая фармакология пропофола

Препарат	Начало действия (мин)	Пиковый эффект (мин)	Продолжительность эффекта (мин)	Метаболизм	Экскреция	Антагонист
Пропофол	0,5–1,0	1,0–2,0	4,0–8,0	Печеночный	Почечный	Отсутствует

эффекта, поддержание седации обеспечивается болюсами пропофола по 20–40 мг. Для пациентов 3 и 4 классов ASA может потребоваться снижение дозы и скорости введения. Пропофол не имеет антагониста, однако короткий период действия значительно повышает безопасность его применения (табл.4). Пропофол трудно титровать, в некоторых случаях он может вызвать очень глубокую седацию. Несмотря на то, что пропофол может использоваться для умеренной седации, при его применении пациенты должны получать помощь аналогичную той, что требуется при глубокой седации. В заявлении ASA, от 14 апреля 2004 г. говорится: «Всякий раз, когда пропофол используется для седации/анестезии, он должен вводиться только лицами, обученными проведению общей анестезии, которые не участвуют одновременно в хирургических или диагностических процедурах» [19].

Было проведено множество контролируемых исследований, в которых сравнивали МАС пропофолом и «умеренную седацию MF» при эндоскопических процедурах на желудочно-кишечном тракте [14, 20, 21]. Метаанализ 36 исследований показал, что по сравнению с MF пропофол быстро вызывал более глубокую седацию, с высоким уровнем комфортности для пациентов [13]. Другой метаанализ 27 исследований седативного действия пропофола при ЭГДС и колоноскопии показал, что МАС пропофолом и «умеренная седация MF» имеют аналогичные риски развития гипоксии и гипотонии [15]. Наконец, метаанализ 5 исследований седации пропофолом при эзофагогастроуденоскопии у пациентов с циррозом показал, что пропофол приводит к более быстрому седативному эффекту, чем MF, но риск побочных эффектов, связанных с седацией, существенно не отличался [22].

Поскольку большинство проведенных исследований не было рандомизировано, есть обоснованные опасения по поводу системной ошибки отбора. В настоящее время, по мнению большинства авторов, нет убедительных данных о том, что применение анестезиологом МАС пропофолом безопаснее, чем «умеренная седация MF», которую проводят врачи эндоскописты и хирурги без участия анестезиолога [14, 23–27]. В этой связи некоторые авторы полагают, что увеличение частоты использования контролируемой седации пропофолом и, соответственно, финансовых затрат на анестезию, не нужны с медицинской точки зрения, поскольку МАС применяется при процедурах эндоскопии ЖКТ с низким уровнем риска, т.е. использование МАС в значительной степени носит избыточный характер [1, 2].

В клиниках России, в том числе г. Владивостока, метод контролируемой седации пропофолом является

наиболее широко применяемым методом анестезиологического обеспечения гастроскопии и колоноскопии (табл. 2).

Тотальная внутривенная анестезия (ТВА) и ингаляционная анестезия

В настоящее время в США и Европе методы общей анестезии применяются не так широко, как «умеренная седация MF» и МАС пропофолом, что объясняется высокими финансовыми затратами, связанными с необходимостью использования дорогостоящего анестезиологического оборудования и низким уровнем риска эндоскопических процедур [2, 3, 4].

При тотальной внутривенной анестезии используются внутривенные анестетики и анальгетики в различных комбинациях: пропофол, мидазолам, кетамин, кетофол, фентанил и другие [28, 29]. В некоторых случаях из-за особенностей пациента или сложности и продолжительности процедуры, например при подслизистой диссекции, может потребоваться интубация трахеи и проведение искусственной вентиляции легких.

В муниципальных клиниках г. Владивостока, как и в большинстве клиник России, метод ТВА – второй по частоте применения метод анестезиологического обеспечения при эндоскопии желудочно-кишечного тракта (табл. 2).

Ингаляционный наркоз для сопровождения гастроскопии и колоноскопии применяется редко, однако в отечественной и зарубежной литературе содержится описание использования севофлурана и десфлурана при проведении внутрисветовых эндоскопических вмешательств на ЖКТ [28].

В ряде работ российских авторов, основанных на ретроспективном анализе 1518 анестезий/седаций, показаны эффективность и безопасность использования ингаляционных анестетиков при колоноскопии и сочетанных исследований ЖКТ [28, 30]. Авторами предложена модифицированная методика анестезиологического сопровождения при сочетанных исследованиях. Вначале проводится гастроскопия с использованием контролируемой седации пропофолом в дозе 1,0–1,5 мг/кг, поддержание седации обеспечивается болюсами пропофола по 20–40 мг. Перед началом колоноскопии переходят на анестезию севофлураном. Вводный наркоз проводят методом быстрой индукции без предварительного заполнения дыхательного контура с максимальной концентрацией севофлурана (8 об.%) при потоке свежих газов 8 л/мин. Через 2–3 минуты концентрацию севофлурана на испарителе уменьшают до 3 об.%, поток свежей смеси – до 3 л/мин. Поддержание анестезии осуществляют севофлураном (1–1,3 МАК) при спонтанном дыхании пациента через

лицевую маску наркозного аппарата. Через 2–3 часа пациенты могут быть переведены в палату хирургического отделения.

В большинстве муниципальных клиник России ингаляционный наркоз севофлураном используется крайне редко и, как правило, в условиях стационара, так как для его проведения необходимо оснащение наркозно-дыхательными аппаратами и другим дорогостоящим оборудованием для обеспечения полной безопасности процедуры.

В некоторых клиниках г. Владивостока ингаляционная анестезия применяется при колоноскопиях и сочетанных исследованиях желудочно-кишечного тракта (табл. 2).

Частота сердечно-легочных осложнений, связанных с проведением седации/анестезии (гипоксия, гипотония), по данным годовых отчетов заведующих отделениями анестезиологии и реанимации муниципальных лечебных учреждений г. Владивостока, низка и составляет менее 1% случаев.

Заключение

Проведенный анализ опубликованных работ и наши собственные данные по эффективности и безопасности методов анестезиологического обеспечения гастроскопии и колоноскопии свидетельствуют об отсутствии единого мнения относительно оптимального уровня седативного действия и используемого препарата. В тоже время существует консенсус в отношении эффективности и безопасности проведения контролируемой седации пропофолом и «умеренной седации MF», которая обеспечивает комфорт в 90–95% случаев. Следует отметить, что многие рекомендации по анестезиологическому обеспечению внутрископических эндоскопических вмешательств на ЖКТ сделаны без надежной доказательной базы. В этой связи для дальнейшего развития эффективных и безопасных методов седации/анестезии при гастроскопии и колоноскопии необходимы более качественные мультицентровые рандомизированные исследования.

Кроме того, наша оценка доступности анестезиологического обеспечения гастроскопий и колоноскопий в муниципальных лечебных учреждениях г. Владивостока показала, что более 90% процедур проводится без седации/анестезии. Необходимо подчеркнуть, что использование седативных препаратов и анальгетиков разрешено не только анестезиологам-реаниматологам, но и врачам других специальностей. В большинстве развитых стран «умеренная седация MF» при эндоскопии ЖКТ проводится без участия анестезиолога. В этой связи нам представляется, что обучение врачей-эндоскопистов основам реанимации и правилам проведения седации наркотическими и сильнодействующими препаратами позволило бы значительно повысить доступность, эффективность и комфортность рутинных эндоскопических процедур.

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. Cohen LB, Wecslar JS, Gaetano JN, et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):967-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00500.x. PMID: 16573781
2. Lin OS. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction. *Intest Res.* 2017;15(4):456-466. doi: 10.5217/ir.2017.15.4.456. Epub 2017 Oct 23.
3. Dossa F, Megetto O, Yakubu M, Zhang DDQ, Baxter NN. Sedation practices for routine gastrointestinal endoscopy: a systematic review of recommendations. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):22. doi: 10.1186/s12876-020-01561-z.
4. Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ 2nd, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Evans JA, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(2):327-337. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.018. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29306520
5. Külling D, Orlandi M, Inauen W. Propofol sedation during endoscopic procedures: how much staff and monitoring are necessary? *Gastrointest Endosc.* 2007;66(3):443-9. doi: 10.1016/j.gie.2007.01.037.
6. Gross JB, Bailey PL, Connis RT, Coté CJ, FG Davis, Epstein BS, L Gilbertson, Nickinovich, Zerwas JM, Zuccaro G. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2002;96(4):1004–1017. doi.org/10.1097/00000542-200204000-00031
7. Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан. Раздел VI, Статья 30. «Права граждан при оказании медицинской помощи», от 22 июля 1993 года No5487-1. *Ведомости СНД и ВС РФ.* 1993; 33: 1318. [Osnovy zakonodatelstva RF ob okhrane zdorovyya grazhdan. Razdel VI, Statya 30. "Prava grazhdanpri okazanii mediko-sotsialnoy pomoschi", ot 22 iulya 1993 goda No5487-1. *Vedomosti SND I VS RF.* 1993; 33: 1318. (In Russ).]
8. Rex DK, Imperiale TF, Portish V. Patients willing to try colonoscopy without sedation: associated clinical factors and results of a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(5):554-9. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70381-0.
9. Matsui A, Morimoto M, Suzuki H, Laurent T, Fujimoto Y, Inagaki Y. Recent Trends in the Practice of Procedural Sedation Under Local Anesthesia for Catheter Ablation, Gastrointestinal Endoscopy, and Endoscopic Surgery in Japan: A Retrospective Database Study in Clinical Practice from 2012 to 2015. *Drugs-Real World Outcomes.* 2018;5(3):137-147. doi: 10.1007/s40801-018-0136-y.
10. Zakko SF, Seifert HA, Gross JB. A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double-blind study. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(6):684-9. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70282-8.
11. Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2004 Apr;14(2):247-68. doi: 10.1016/j.giec.2004.01.001. PMID: 15121142
12. Waring JP, Baron TH, Hirota WK, Golstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, Mallory JS, Faigel DO. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(3):317-22. doi: 10.1067/s0016-5107(03)00001-4. PMID: 14528201

13. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(6):910-23. doi: 10.1016/j.gie.2007.12.046.
14. Dossa F, Medeiros B, Keng C, Acuna SA, Baxter NN. Propofol versus midazolam with or without short-acting opioids for sedation in colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of safety, satisfaction, and efficiency outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2020;91(5):1015-1026.e7. doi: 10.1016/j.gie.2019.12.047. Epub 2020 Jan 10.
15. Wadhwa V, Issa D, Garg S, Lopez R, Sanaka MR, Vargo JJ. Similar risk of cardiopulmonary adverse events between propofol and traditional anesthesia for gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(2):194-206. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.013. Epub 2016 Jul 21.
16. Kaan HL, Khor V, Liew WC, Loh TF, Leong SW, Teo SL, Keh CHL. The efficacy of on-demand sedation colonoscopy: a STROBE-compliant retrospective cohort study. *Surg Endosc.* 2021 Feb 18. doi: 10.1007/s00464-021-08351-y. PMID: 33599822.
17. Vargo J, Howard K, Petrillo J, Scott J, Revicki DA. Development and validation of the patient and clinician sedation satisfaction index for colonoscopy and upper endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(2):156-62. doi: 10.1016/j.cgh.2008.09.004. Epub 2008 Sep 20.
18. Poincloux L, Laquière A, Bazin JE, Monzy F, Artigues F, Bonny C, Abergel A, dapoigny M, Bommelaer G. A randomized controlled trial of endoscopist vs. anaesthetist-administered sedation for colonoscopy. *Dig Liver Dis.* 2011;43(7):553-8. doi: 10.1016/j.dld.2011.02.007. Epub 2011 Mar 29. PMID: 21450542
19. American Society of Anesthesiology (ASA) guidelines. ASA Recommendations for using propofol (Diprivan), 2014. Available at: <https://anest-rean.ru/asa-recomendation/#1479845103690-52ac9108-6006>
20. Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Zuccaro G. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(11):1049-56. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00742-1.
21. Wang D, Chen C, Chen J, Xu Y, Wang L, Zhu Z, Deng D, Chen J, Long A, Tang D, Liu. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53311. doi: 10.1371/journal.pone.0053311. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23308191
22. Tsai HC, Lin YC, Ko CL, Lou HY, Chen TL, Tam KW, Chen CY. Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117585. doi: 10.1371/journal.pone.0117585. eCollection 2015. PMID: 25646815
23. Rex DK, Vargo JJ. Anesthetist-directed sedation for colonoscopy: a safe haven or siren's song? *Gastroenterology.* 2016;150(4):801-3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.058. Epub 2016 Feb 26.
24. Repici A, Hassan C. The endoscopist, the anesthesiologists, and safety in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(1):109-111. doi: 10.1016/j.gie.2016.06.025.
25. Wernli KJ, Brenner AT, Rutter CM, Inadomi JM. Risks associated with anesthesia services during colonoscopy. *Gastroenterology.* 2016;150(4):888-94; quiz e18. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.018. Epub 2015 Dec 18.
26. Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):551-6. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2908.
27. Vargo JJ, Niklewski PJ, Williams JL, Martin JF, Faigel DO. Patient safety during sedation by anesthesia professionals during routine upper endoscopy and colonoscopy: an analysis of 1.38 million procedures. *Gastrointest Endosc.* 2017 Jan;85(1):101-108. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.007. Epub 2016 Feb 18.
28. Лихванцев В.В., Габитов М.В., Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Исаев О.В., Коробкин С.В. Анестезиологическое сопровождение эндоскопических вмешательств. *Эндоскопическая хирургия.* 2012;18(4):23-26 [Likhvantsev V.V., Gabitov M.V., Cherpakov R.A., Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Isaev O.V., Korobkin S.V. Anesthesia care in endoscopic procedures *Endosc hir.* 2012;18(4):23 (In Russ.)]
29. Федоров С.А., Лихванцев В.В., Кичин В.В., Габитов М.В. Анестезия при диагностических эндоскопических вмешательствах в амбулаторных условиях. *Анестезиология и Реаниматология.* 2010;3:60-63. [Fedorov S.A., Likhvantsev V.V., Kichin V.V., Gabitov M.V. Anesteziya pri diagnosticheskikh yendoskopicheskikh vmeshatelstv v ambulatornykh usloviyakh. *Anesth-Rean.* 2010;3:60-63 (In Russ.)]
30. Габитов М.В., Гребенчиков О.А., МIRONENKO A.B., Скрипкин Ю.В., Коробкин С.В., Лихванцев В.В. Новый/старый взгляд на проблему анестезиологического обеспечения колоноскопии. *Общая реаниматология.* 2012;8(6):43. doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-43. [Gabitov M.V., Grebenchikov O.A., Mironenko A.V., Skripkin Yu.V., Korobkin S.V., Likhvantsev V.V. A New/Old Look at the Problem of Anesthetic Maintenance of Colonoscopy. *General Reanimatology.* 2012;8(6):43. (In Russ.) doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-43]

УДК 616.61/63-002-07-053.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-41-45

Клинико–лабораторные особенности течения инфекции мочевыводящих путей у детей первых трех лет жизни на современном этапе

А. Ни¹, Е.В. Сергеева¹, О.Г. Быкова¹, О.В. Семешина^{1,2}¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Краевая детская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Цель: изучить основные клинические и лабораторные особенности течения ИМВП у детей первых трех лет жизни. **Материал и методы.** Дизайн исследования – проспективное контролируемое клиническое исследование. В первую группу вошли 102 (60,71±3,77 %) ребенка с инфекцией мочевыводящих путей без сопутствующих аномалий развития органов мочевой системы, а во вторую – 66 (39,29±3,77%) детей с инфекцией мочевыводящих путей на фоне врожденных пороков почек. **Результаты.** Сравнительная оценка результатов комплексного обследования обеих групп показала, что для детей грудного и раннего возраста в клинике инфекции мочевыводящих путей характерен интоксикационный, болевой и дизурический синдромы. Наличие сопутствующих врожденных пороков развития почек и мочевыводящих путей определяет латентное течение заболевания у каждого второго ребенка (59,09 %) и способствует раннему развитию ренальной инфекции (первые 6 месяцев жизни). **Заключение.** Необходим поиск диагностических маркеров и предикторов инфекции мочевыводящих путей у детей первых лет жизни, особенно при наличии аномалий органов мочевой системы.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, дети раннего возраста, врожденные пороки развития почек, диагностика

Поступила в редакцию 04.10.2021. Получена после доработки 12.10.2021. Принята к печати 20.10.2021.

Для цитирования: Ни А., Сергеева Е.В., Быкова О.Г., Семешина О.В. Клинико–лабораторные особенности течения инфекции мочевыводящих путей у детей первых трех лет жизни на современном этапе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 4:41–45. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-41-45

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

Clinical and laboratory features of the course of the urinary tract infection among children in the first three years of life at the current stage

A. Nee¹, E.V. Sergeeva¹, O.G. Bykova¹, O.V. Semeshina^{1,2}¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Regional Children's Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia

Objective: To study main clinical and laboratory peculiarities of the course of urinary tract disease among children aged from newborns to 3 years old. **Methods:** Research design is a prospective controlled clinical research. 102 (60.71±3.77 %) children having urinary tract infection without accompanying abnormalities of the urinary system development were included in the first group. 66 (39.29±3.77 %) children having infection of the urinary tract amid congenital kidney defect. **Results:** Comparative evaluation of the results of complex examination of both groups showed that urinary tract infection is characterized by intoxication, pain and dysuric syndroms. The presence of accompanying kidneys and urinary tract abnormality development defined the latent course of the disease in every second child (59.09%) and supports the early development of renal infection (during first six months after birth). **Conclusions:** It's necessary to conduct the search of diagnostics markers and predictors of the infection of the urinary tract among children of the first years of life, especially if there is an abnormality of the organs of urinary system.

Keywords: urinary tract infection, children of the early age, congenital abnormality of the kidneys development, diagnostics

Received 4 October 2021; Revised 12 October 2021; Accepted 20 October 2021

For citation: Nee A., Sergeeva E.V., Bykova O.G., Semeshina O.V. Clinical and laboratory features of the course of the urinary tract infection among children in the first three years of life at the current stage. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:41–45. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-41-45

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

К наиболее часто встречающимся проявлениям бактериальной инфекции у детей относят инфекцию мочевыводящих путей (ИМВП) [1,2,3]. Она поражает до 8 % детей первых шести лет жизни и встречается у каждого третьего ребенка до года [4].

Несмотря на успехи практической медицины, постановка диагноза ИМВП у детей первых трех лет жизни вызывает трудности. Это связано с преобладанием латентных и маломанифестных форм патологии, с неспецифичностью проводимых тестов,

с необходимостью использовать инвазивные методы диагностики (урография, микционная цистография), частыми отказами родителей от проведения необходимых манипуляций [1, 2].

Аномалии органов мочевой системы (ОМС) встречаются, по данным различных авторов, у 20–50 % от всех выявленных пороков у детей [5, 6]. Присоединение ИМВП у пациентов, имеющих структурные аномалии ОМС, приводит к более раннему рубцеванию и истончению почечной паренхимы и, как следствие, снижению гломерулярной и тубулярной функции почек [5, 6, 7].

Цель настоящего исследования – установить основные клинические и лабораторные особенности течения ИМВП у детей первых трех лет жизни.

Материал и методы

На базе специализированного нефрологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая детская клиническая больница № 1» с 2018 по 2020 гг. проведено проспективное контролируемое клиническое исследование с участием 168 детей с ИМВП в возрасте от 1 месяца до 3 лет (средний возраст $16,36 \pm 0,81$ месяцев). Пациентов разделили на две группы. Первая группа – 102 ($60,71 \pm 3,77$ %) ребенка с ИМВП без структурных аномалий почек, вторая группа – 66 ($39,29 \pm 3,77$ %) детей с ИМВП на фоне врожденных пороков органов мочевой системы (ВПР ОМС).

Родители были ознакомлены с целью и задачами предстоящей работы, после чего от всех было получено информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрена на заседании независимого междисциплинарного этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 04.06.18 г.). Критериями включения в исследование являлись: возраст детей от одного месяца до трех лет, дети с ИМВП, дети с ИМВП на фоне ВПР ОМС. Критериями исключения: возраст меньше одного месяца жизни или старше трех лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, отказ родителей от участия в работе.

С помощью программного обеспечения Statistica version 10.0 (StatSoft, Russia) проводилась обработка полученных результатов. Характер распределения в выборках оценивался с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, эксцесса и асимметрии, согласия Пирсона χ^2 . Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок. Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы. Статистически

достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

У детей с ИМВП на фоне ВПР ОМС чаще встречались пиелозектазии, которые наблюдались у 39 (59,09 %) детей, гидронефроз почек обнаружен у 8 (12,1 %) пациентов, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – у 6 (9,09 %), удвоение почек – у 3 (4,6 %), гидрокаликоз – у 2 (3,03 %), удвоение почек – у 2 (3,03 %), аплазия почки диагностирована – у 2 (3,03 %). Остальные варианты аномалий встречались в единичных случаях (1,51 %): подковообразная почка, гипоплазия почки, сочетание гипоплазии почки и пиелозектазии, сочетание подвздошной дистопии и гипоплазии почки, сочетание поясничной дистопии и гипоплазии почки, сочетание кисты почки и гидронефроза.

Сравнительная оценка клинических проявлений в обеих группах показала, что у детей с ИМВП достоверно чаще, чем во второй группе регистрировались жалобы на повышение температуры тела, беспокойство и капризность, боли при мочеиспускании и учащенное мочеиспускание, а также мутность мочи и изменение запаха мочи (табл. 1). Жалобы на снижение аппетита, нарушение сна, недержание мочи, снижение диуреза, пастозность и отечность век в обеих группах не имели статистических различий ($p > 0,05$).

При этом средний возраст манифеста ИМВП у детей без структурных изменений определялся в возрасте $10,48 \pm 1,02$ месяцев, а у детей с сочетанием ВПР ОМС – в $6,35 \pm 1,05$ месяцев. У 18,63 % детей первой группы и 59,09 % второй жалоб не отмечалось, изменения в анализах мочи были выявлены при плановых врачебных осмотрах (перед вакцинацией, медицинской комиссией, осмотром в декретированные сроки).

Анализ лабораторных данных показал, что лейкоцитурия регистрировалась у всех пациентов. Обращает на себя внимание, что у детей первой когорты в 1,5 раза чаще, чем во второй фиксировалась умеренная и значительная лейкоцитурия ($85,29 \pm 3,51$ % и $54,55 \pm 6,13$ %, соответственно, при $p < 0,05$), а небольшая лейкоцитурия (10–30 в поле зрения) была более характерна для детей с аномалиями ОМС ($p < 0,05$). Бактериурия отмечалась у $20,59 \pm 4,00$ % детей первой группы и $16,67 \pm 4,59$ % второй, что не имело значимых различий ($p < 0,05$).

Гематурия в 2,7 раза чаще регистрировалась у детей с ИМВП, чем в группе с ВПР ОМС ($p < 0,05$). У мальчиков из первой группы она определялась на уровне $31,17 \pm 7,68$ кл/мкл в поле зрения (при норме 11,6 кл/мкл в поле зрения), а у девочек – $99,7 \pm 14,95$ кл/мкл в поле зрения (при норме 19,1 кл/мкл в поле зрения). Среди мальчиков второй группы она в среднем составила – $18,6 \pm 1,22$ кл/мкл в поле зрения, а у девочек – $88,83 \pm 18,44$ кл/мкл в поле зрения.

Таблица 1

Клинические проявления ИМВП у детей первых трех лет жизни, ($M \pm m$), %

Фактор	I группа, n=102	II группа, n=66	Значение t- критерия Стьюдента	Вероятность p
Снижение аппетита	20,59±4,00	10,61±3,79	1,81	p=0,0719
Нарушение сна	4,90±2,14	6,06±2,94	0,32	p=0,7501
Беспокойство, капризность	41,18±4,87*	24,24±5,28	2,36	p=0,0195
Боли в животе/ пояснице	11,76±3,19	6,06±2,94	1,31	p=0,1906
Боли при мочеиспускании	37,25±4,79*	9,09±3,54	4,73	p=0,0005
Учащенное мочеиспускание	13,73±3,41*	4,55±2,56	2,15	p=0,0327
Изменение цвета мочи	19,61±3,93*	7,58±3,26	2,36	p=0,0196
Изменение запаха мочи	20,59±4,00*	7,58±3,26	2,52	p=0,0126
Недержание мочи	5,88±2,33	3,03±2,11	0,91	p=0,3659
Снижение диуреза	12,75±3,30	4,55±2,56	1,96	p=0,0512
Пастозность, отечность век	6,86±2,50	4,55±2,56	0,18	p=0,8611
Лихорадка	49,02±4,95*	27,27±5,48	3,26	p=0,0013
Изменения в анализах мочи без клинических проявлений	18,63±3,85*	59,09±6,05	5,64	p=0,0001

* – уровень статистической значимости различий, при $p < 0,05$.

Протеинурия выявлена у 28,43±4,47 % детей первой группы и у 15,15±4,41 % второй, в среднем определялась на уровне 0,52±0,09 г/л и 0,66±0,22 г/л, соответственно.

При анализе микробного пейзажа выявлено, что основным уропатогеном в обеих группах является *E. Coli*, на долю которой приходится 32,54±4,17 % всех положительных бактериологических посевов. Также стоит отметить, что спектр возбудителей ИМПВ у детей первых трех лет достаточно ограничен, в обеих группах с одинаковой частотой встречались такие возбудители, как: *Proteus spp.*, *E. Faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, в одной пробе мочи у пациента с ИМВП были выделены грибы рода *Candida albicans*. Микробной ассоциации ни у одного из обследуемых детей не выявлено.

У детей с ИМВП чаще отмечались воспалительные изменения в клиническом анализе крови, чем у детей второй группы: лейкоцитоз в 1,6 раза (55,88±4,92 % и 33,33±5,80 %, соответственно, при $p < 0,05$, повышение СОЭ в 2,9 раза (31,37±4,59 % и 10,61±3,79 %, соответственно, при $p < 0,05$).

В биохимическом анализе крови уровень креатинина и мочевины у всех обследуемых был в пределах возрастных норм (табл. 2). У пациентов с ИМВП выявлено повышение уровня АСТ. Показатели общего билирубина, общего белка, мочевой кислоты не выходили за пределы референсных значений. В обеих группах отмечалось увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), но более высокие значения были характерны для пациентов I группы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Биохимические показатели в анализе крови у детей с ИМВП, ($M \pm m$)

Показатель	I группа, n=102	II группа, n=66	Значение t- критерия Стьюдента	Вероятность p
Креатинин, мкмоль/л	42,26 ± 1,27	39,81 ± 1,49	1,3	p=0,1945
Мочевина, ммоль/л	3,22 ± 0,12*	2,44 ± 0,14	4,23	p=0,00003
АСТ, ед./л	47,09 ± 2,59*	37,66 ± 2,8	2,49	p=0,0144
АЛТ, ед./л	25,9 ± 2,22	25,48 ± 1,6	0,15	p=0,8782
Общий билирубин, ммоль/л	8,36 ± 1,7	7,25 ± 1,3	0,52	p=0,6046
Общий белок, г/л	61,25 ± 2,89	60,51 ± 2,54	0,19	p=0,8477
Мочевая кислота, мкмоль/л	206,87 ± 6,15	193,94 ± 9,22	1,17	p=0,2450
СРБ, мг/л	38 ± 3,93*	22 ± 2	3,63	p=0,0003

* – $p < 0,05$.

Повышение суточной экскреции оксалатов (более 1 мг/кг/сутки) и уратов (более 10 мг/кг/сутки) в 2,5 раза чаще регистрировалась в I группе исследуемых, чем во второй – 25,49±4,32 % и 10,61±3,79 % детей, соответственно, при $p < 0,05$. В результате комплексного обследования была диагностирована оксалатная кристаллурия у пациентов с ИМВП у 11 (10,78±3,07 %) пациентов, уратная кристаллурия – у 6 (5,88 %), смешанная у – 9 (8,82±2,81 %) и МКБ у 2 (1,96 %). У детей с ИМВП на фоне ВПР ОМС оксалатная кристаллурия выявлена у 2 (3,03 %) человек, уратная кристаллурия – у 4 (6,06 %), смешанная кристаллурия – у 1 (1,52 %) и мочекаменная болезнь (МКБ) – у 1 (1,52 %).

Обсуждение полученных данных

Известно, что клинические проявления ИМВП у детей первых лет жизни отличаются значительной вариабельностью и чаще всего характеризуются неспецифической картиной: отказом от еды, вялостью и капризным поведением [1,2,3,8]. При тяжелом течении заболевания появляются лихорадка, летаргия, рвота и задержка развития [1,2,8], но у некоторых детей первых двух лет жизни ИМВП протекает без температурной реакции [9]. В нашей работе у всех пациентов степень тяжести заболевания оценивалась как средняя, а жалобы и данные лабораторного обследования значительно варьировали в зависимости от наличия ВПР ОМС.

В результате комплексного анализа клинических проявлений ИМВП и лабораторных исследований можно сделать вывод, что на современном этапе для детей первых трех лет характерен интоксикационный, болевой и дизурический синдромы. Для пациентов с аномалиями почек и мочевыводящих путей течение микробно-воспалительного процесса чаще всего характеризуется отсутствием симптоматики (в 59,09±6,05 % случаев), что указывает на преимущественно латентное течение заболевания.

Интоксикационный синдром, включающий жалобы на лихорадку, снижение аппетита и нарушение сна, характерен для ИМВП, что подтверждено также данными лабораторного обследования. У пациентов без ВПР ОМС в клиническом анализе крови чаще регистрировались признаки бактериального воспаления, а в общем анализе мочи выявлялась умеренная и выраженная лейкоцитурия. В группе детей с ИМВП на фоне аномалий почек и мочевыводящих путей эти показатели встречались относительно редко. Уровни АЛТ и СРБ достоверно выше у пациентов I группы, что также указывает на выраженное клиническое течение бактериального воспаления.

Болевой синдром в 1,6 раза чаще регистрировался у детей первой группы, чем во второй. Болевой синдром характеризовался периодическими приступообразными болями в животе и спине, болезненностью при пальпации живота, беспокойством и капризностью, нарушением сна.

Дизурический синдром в виде частых и болезненных микций наблюдался у пациентов первой группы в 1,9 раза чаще, чем у детей с ВПР ОМС ($p < 0,05$).

Известно, что обструктивные пороки почек, наличие ИМВП на фоне ВПР ОМС и частые рецидивы или раннее начало мочевого инфекции способствуют хронизации процесса. Каждый эпизод ИМВП с подъемом температуры увеличивает риск развития нефросклероза в 2,8 % [1,10]. В работе уровень креатинина и мочевины находились в пределах референсных значений, что, вероятно, связано с возрастными особенностями пациентов и своевременным назначением антибактериальной терапии.

Анализ бактериологического состава мочи показал, что у пациентов обеих групп основным уropатогеном является *E. Coli*, что согласуется с данными большинства опубликованных работ [1,2,3,4,11]. Однако в последние годы увеличилась доля микроорганизмов, ранее не характерных для детей грудного и раннего возраста – *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans* [11].

Заключение

Клинические и лабораторные признаки развития ИМВП у детей первых трех лет жизни значительно варьируют в зависимости от наличия аномалий почек и мочевыводящих путей. В структуре аномалий почек и мочевыводящих путей у детей грудного возраста в 59,09 % случаев преобладают пиелозктазии. Аномалии ОМС определяют более раннее (первые 6 месяцев жизни) начало микробно-воспалительного процесса, при этом клинические проявления, в большинстве случаев, характеризуются бессимптомным, латентным течением ИМВП.

Анализ жалоб и лабораторных данных показал, что для детей грудного и раннего возраста в клинике ИМВП характерны интоксикационный, болевой и дизурический синдромы, а ведущим патогенным возбудителем, по-прежнему, является *E. Coli*.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых факторов риска, маркеров и предикторов, позволяющих на ранних стадиях диагностировать ИМВП у детей грудного и раннего возраста, особенно у детей, имеющих ВПР ОМС.

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. Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, Rawashdeh YF, Silay MS, Tekgul S, Bhatt NR, Stein R. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol.* 2021;17(2):200–207. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.01.037

2. Lellig E, Apfelbeck M, Straub J, Karl A, Tritschler S, Stief CG, Riccabona M. [Urinary tract infections in children]. *Urologe A*. 2017;56(2): 247–262. doi:10.1007/s00120-016-0316-x
3. Ни А., Сергеева Е.В., Быкова О.Г., Семешина О.В., Гордец А.В. Клинико-эпидемиологические особенности инфекции мочевыводящих путей у детей Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019; 4:10–3. [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 (In Russ).] doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-10-13
4. Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(S1):65–79. doi: 10.1016/j.jped.2019.10.006
5. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018; 2 (20):78–86. [Pavlova VS, Kryuchko DS, Podurovskaya YuL, Pekareva NA. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an analysis of modern diagnostic principles and prognostically significant markers of renal tissue damage. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018; 6 (2): 78–86 (In Russ).] doi:10.24411/2308-2402-2018-00020
6. Сизонов В.В. Диагностика обструкции пиелoureterального сегмента у детей. *Вестник урологии*. 2016;(4):56–120. [Sizonov V.V. Diagnostics segment pyeloureteral obstruction in children. *Vestnik Urologii*. 2016;(4):56–120 (In Russ).] doi:10.21886/2308-6424-2016-0-4-56-120
7. Сафина Е.В., Зеленцова В.Л., Мышинская О.И., Милорадова Ю.В. Особенности течения нефропатий в сочетании с САКУТ-синдромом у детей раннего возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 1 (3):24–32. [Safina EV, Zelentsova VL, Myshinskaya OI, Miloradova JV. Features of the course of nephropathies in combination with CAKUT-syndrome in young children. *Rossiiskij pediatrieskij zurnal – Russian Pediatric Journal*. 2020; 1 (3): 24–32 (In Russ).] doi: 10.15690/rpj.v1i3.2175
8. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1): e000487. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000487
9. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children [published correction appears in Eur J Pediatr]. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):663–674. doi:10.1007/s00431-020-03714-4
10. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring with Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr*. 2019;173(10):949–952. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2504
11. Ни А.Н., Шуматова Т.А., Сергеева Е.В., Шишачкая С.Н., Быкова О.Г. Региональные особенности возбудителей впервые выявленных внебольничных инфекций мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста. *Доктор.Ру*. 2020; 19(3): 24–28. [Ni AN, Shumatova TA, Sergeeva EV, Shishatskaya SN, Bykova OG. Regional Features of Pathogens of Newly Diagnosed CommunityAcquired Urinary Tract Infections in Infants and Small Children. *Doctor.Ru*. 2020; 19(3): 24–28. (In Russ).] doi: 10.31550/1727-2378-2020-19- 3-24-28

УДК 616-056.43:612.392.7/9:612.397.23/.398

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-46-49

Белок, связывающий жирные кислоты, и его генетическая регуляция у детей с пищевой аллергией

Н.Г. Приходченко¹, Т.А. Шуматова¹, С.В.Воронин², Д.В. Коваленко¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;² Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Краевая медико-генетическая консультация, г. Владивосток, Россия

Цель: изучение влияния полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 на продукцию кишечной фракции FABP в сыворотке крови, моче и копрофильtrate у детей с пищевой аллергией. **Материал и методы.** Определяли содержание кишечной фракции FABP в моче, копрофильtrate, сыворотке крови методом ИФА. Исследование полиморфизма генов FABP (G163A, Ala54Thr) проводили методом ПЦР. **Результаты.** При определении FABP в различных биологических жидкостях было выявлено его статистически значимое повышение в сыворотке крови, моче и копрофильtrate у детей с ПА. Распределение аллелей и генотипов FABP2 подчинялось равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0$; $p=1,000$) и значимо не отличалось от распределения генотипов у детей с ПА и в контрольной выборке ($p=0,638$). **Заключение.** В нашем исследовании не выявлена ассоциация патологического генотипа FABP G163A, (Ala54Thr) с гиперпродукцией кишечной фракции FABP при ПА у детей, подтверждая диагностическую значимость повышения данного маркера при обострении заболевания.

Ключевые слова: дети, кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), полиморфизм Ala54Thr гена FABP, пищевая аллергия

Поступила в редакцию 29.09.2021. Получена после доработки 05.10.2021. Принята к печати 26.10.2021.

Для цитирования: Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Воронин С.В., Коваленко Д.В. Белок, связывающий жирные кислоты, и его генетическая регуляция у детей с пищевой аллергией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 4:46–49. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-46-49

Для корреспонденции: Приходченко Нелли Григорьевна – д-р мед. наук, доцент, профессор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

Protein linking fatty acids and its genetic regulation in children having food allergy

N.G. Prikhodchenko¹, T.A. Shumatova¹, S.V. Voronin², D.V. Kovalenko¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;² Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Regional medical genetic consultation, Vladivostok, Russia

Objective: Study the effect of the Ala54Thr FABP gene polymorphism on the produce of the intestinal FABP fraction in blood serum, urine and coprofiltrate in children having food allergies. **Methods:** The content of the FABP intestinal fraction in urine, feces, and blood serum was determined using ELISA method. The study of FABP genes polymorphism (G163A, Ala54Thr) was carried out using PCR method. **Results:** Statistically significant increase of the FABP level in blood serum, urine and feces in children with FA was detected in various biological fluids. The distribution of FABP2 alleles and genotypes obeyed the Hardy-Weinberg law ($\chi^2 = 0$; $p = 1,000$) and did not significantly differ from the distribution of genotypes in children having FA and in the control sample ($p = 0.638$). **Conclusions:** The study did not reveal an association of the pathological genotype FABP G163A, (Ala54Thr) with the hyperproduction of the FABP intestinal fraction in children having FA, confirming the diagnostic significance of this marker increase during exacerbation of the disease.

Keywords: children, intestinal fraction of protein linking fatty acid (I-FABP), FABP gene Ala54Thr polymorphism, food allergy

Received 29 September 2021; Revised 5 October 2021; Accepted 26 October 2021

For citation: Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Voronin S.V., Kovalenko D.V. Protein linking fatty acids and its genetic regulation in children having food allergy. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:46–49. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-46-49

Corresponding author: Nelli G. Prikhodchenko, MD, PhD, assistant professor of the institute of pediatrics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok, 690095, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

Совершенствование методов диагностики и ведения детей раннего возраста с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии (ПА) связывают с определением биологических маркеров состоятельности кишечного барьера, позволяющих объективно оценивать течение заболевания на этапах ступенчатой диетотерапии

и диетодиагностики [1, 2]. Одним из наиболее перспективных маркеров повреждения слизистой оболочки кишечника является белок, связывающий жирные кислоты (fatty acid binding protein, FABP) [3, 4].

Идентифицированы различные типы FABP с тканеспецифичным распределением. L-FABP локализуется

в печени, I-FABP – в кишечнике, H-FABP – в миокарде и скелетной мускулатуре, A-FABP, E-FABP и B-FABP – в жировой ткани, эпидермисе и мозге, соответственно [5, 6]. Основная функция всех членов семейства FABP – регуляция поглощения жирных кислот, их трансмембранный транспорт и включение в клеточный метаболизм.

Кишечная фракция I-FABP представляет небольшой (14–15 кДа) водорастворимый белок, который специфически экспрессируется в зрелых эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника [4–6]. Этот белок участвует в абсорбции, внутриклеточном транспорте и метаболизме пищевых жирных кислот и их эфиров ацил-КоА в тонком кишечнике [7, 8, 9]. Содержание I-FABP в биологических жидкостях соотносится с повреждением тонкого кишечника при ишемии, воспалении и пищевой аллергии у детей [9]. Продукция I-FABP регулируется геном *FABP2*, который расположен в длинном плече хромосомы 4 (4q28–4q31) и состоит из 4 экзонов, разделенных 3 интронами [10]. В 1995 году Baier с соавторами описали общий нуклеотидный переход от гуанина (G) к аденину (A) в кодоне 54 экзона 2 гена *FABP2*, приведший к замене аланина (Ala) на треонин (Thr) (Ala54Thr; rs1799883) [11]. Эта аминокислотная замена является функциональной мутацией, которая индуцирует экспрессию белка, изменяя его физиологические свойства [10–13]. Установлено, что миссенс-вариация тесно связана с изменением метаболизма липидов и углеводов, на настоящий момент *FABP2* считается широко изученным геном-кандидатом, связанным с метаболическими нарушениями, включая ожирение, диабет и метаболический синдром [12]. Однако неясно, влияет ли полиморфизм Ala54Thr на повышение уровня I-FABP в биологических жидкостях у детей с пищевой аллергией.

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* на продукцию кишечной фракции FABP в сыворотке крови, моче и копрофильtrate у детей с пищевой аллергией.

Материал и методы

В исследование были включены 36 детей раннего возраста (от 1,5 месяцев до 3 лет, I группа) с пищевой аллергией к белкам коровьего молока. 30 здоровых

детей с неотягощенным аллергологическим анамнезом, сопоставимых по полу и возрасту, составили контрольную группу сравнения (II группа). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Работа была выполнена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства РФ от 19.06.2003, № 266.

Кишечную фракцию I-FABP определяли в острый период заболевания с помощью реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (CCC, USA) в сыворотке крови, моче и копрофильtrate посредством метода ELISA (энзим-связанного иммуносорбентного анализа). Для молекулярно-генетического анализа использовали образцы ДНК клеток крови. Полиморфизм Ala54Thr гена *FABP2* определяли методом полимеразной цепной реакции с применением двухпраймерной системы («ЛИТЕХ»).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета фирмы STATISTICA 13.3 (StatSoftInc, США). Значимость различий в частоте аллелей и генотипов сравниваемых выборок определяли по критерию χ^2 . Для корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. Статистически достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

У всех пациентов I группы были выявлены гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии к белкам коровьего молока различной степени выраженности, были характерны недостаточные прибавки в массе тела, снижение аппетита. Анализ данных физического развития детей с пищевой аллергией показал, что величина Z-score ИМТ/возраст соответствовала допустимым колебаниям (BAZ-2+1) у большинства обследованных детей (табл. 1). Недостаточность питания (BAZ<-2) диагностирована у 15 (41,6%) из всех обследованных детей.

При определении I-FABP в различных биологических жидкостях (сыворотке крови, моче и копрофильtrate, табл. 2) было обнаружено его статистически значимое возрастание у больных I-й группы. Так, в крови концентрация I-FABP была повышена

Таблица 1

Диапазон колебаний Z-scores среди детей с пищевой аллергией при включении в исследование, n=36

Z-scores	<-2SD, N (%)	-2 -1 SD, N (%)	-1 +1 SD, N (%)	+1 +2 SD, N (%)	> +2 SD, N (%)
WAZ (масса тела/возраст)	8 (22,2 %)	20 (55,6 %)	6 (15,6 %)	2 (5,6 %)	- (0 %)
HAZ (рост/возраст)	1 (2,8 %)	8 (22,2 %)	25 (69,4 %)	1 (2,8 %)	1 (2,8%)
BAZ (ИМТ/возраст)	15 (41,6 %)	13 (36,1 %)	6 (15,6 %)	2 (5,6%)	- (0%)

в 6,5 раза, в моче в 4,2 раза, в копрофильtrate в 2 раза (табл. 2).

Таблица 2

Содержание I-FABP в различных биологических жидкостях у детей с ПА

Показатели	Группа (n=36)	Контрольная группа (n=30)
Сыворотка, пг/мл	125,20±23,79 *	19,21±4,94
Моча, пкг/мл	0,164±0,031*	0,039±0,004
Копрофильтрат, нг/мл	0,36±0,05*	0,18±0,02

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$.

Мы проанализировали распределение частот аллелей и генотипов Ala54Thr гена FABP2 у обследуемых детей (табл. 3). В контрольной группе частота аллеля Thr54 составила 65%. Наблюдаемое распределение генотипов Ala/Ala (10%), Ala/Thr (50%) и Thr/Thr (40%) подчинялось равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 4,217$; $p = 0,121$).

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей гена FABP2

	Генотип, %			p1	Аллель Thr54	
	Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr		%	p2
I группа (n=36)	5,7	52,7	41,6	0,638	68%	0,703
II группа (n=30)	10	50	40	1,000	65%	1,000

p1 – при сравнении частоты генотипов, p2 – при сравнении частоты аллелей.

Частота Thr54 аллеля Ala54Thr полиморфизма гена FABP2 в основной группе составила 68% и значимо не отличалась от частоты аллеля Thr54 в контрольной группе ($p = 0,703$) (табл. 3). Распределение генотипов FABP2 (Ala/Ala – 5,7%, Ala/Thr – 52,7%, Thr/Thr – 41,6%) подчинялось равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0$; $p = 1,000$) и также значимо не отличалось от распределения генотипов в контрольной выборке ($p = 0,638$).

Корреляционный анализ в нашем исследовании не выявил ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 и содержания I-FABP в сыворотке крови, моче и копрофильтрате ($p = 0,800$; $r = -0,014$; $p = 0,207$; $r = -0,121$ и $p = 0,385$; $r = 0,056$, соответственно).

Обсуждение полученных данных

Повреждение эпителиального барьера кишечника повышает транспорт интактных пищевых аллергенов, играет ключевую роль в аллергической сенситизации, формируя первое патогенетическое звено аллергического воспаления. Каемчатые энтероциты регулируют активацию CD 8+ Т-клеток при селективном поглощении антигенов [3]. Маркеры повреждения

энтероцитов и экспрессия FABP представляют значимый показатель развития или обострения при гастроинтестинальных формах пищевой аллергии [3, 6].

Известно, что базовые уровни FABP отражают физиологическое состояние энтероцитов, а повышенные уровни белка указывают на повреждение эпителиальных клеток кишечника [4, 5]. По нашим данным, у детей с аллергической (белок-индуцированной) энтеропатией наблюдается достоверное повышение концентрации I-FABP в крови в 6,5 раза, в моче в 4,2 раза, в копрофильтрате в 2 раза. Поскольку полиморфизм Ala54Thr гена FABP2 связан с индукцией экспрессии белка [10-13], можно предполагать наличие генетической обусловленности I-FABP в биологических жидкостях у детей с ПА. Проведенный нами корреляционный анализ не выявил ассоциации носительства Ala54Thr гена FABP2 и содержания I-FABP в сыворотке крови, моче и копрофильтрате. Повышенный уровень I-FABP здесь, вероятно, связан с повреждением энтероцитов при развитии аллергического воспаления кишечной стенки. Экспрессия FABP2 зависит не только от полиморфизма соответствующего гена, но также диеты и различных коморбидных состояний [10, 11]. В эксперименте показано, что высокие уровни I-FABP могут ингибировать включение жирных кислот в мембрану энтероцитов, оказывая на них цитодеструктивный эффект [7, 9]. Хотя механизм этого явления окончательно не выяснен, можно полагать, что гиперэкспрессия I-FABP окислительном стрессе повышает проницаемость кишечника и становится дополнительным фактором персистирующего воспаления.

Таким образом, отсутствие ассоциации патологического генотипа FABP2 G163A (Ala54Thr) с гиперпродукцией I-FABP на фоне повышения сывороточного, фекального и уринального уровня I-FABP у детей с ПА обусловлено аллергическим повреждением слизистой оболочки кишечника и может иметь большое значение для неинвазивного мониторинга гастроинтестинальных форм пищевой аллергии.

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. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(3): 202-212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Ereshko O.A., Gordееva I.G. Gastrointestinal food allergy in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017; 16(3): 202-212. (in Russ).]
2. Knol E.F., de Jong N.W., Ulfman L.H., Tiemessen M.M. Management of Cow's Milk Allergy from an Immunological Perspective: What Are the Options? *Nutrients*. 2019; 11 (11): 2734. doi: org/10.3390/nu11112734.

3. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D., et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 3: 171–193. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2015.
4. Шуматова Т.А., Шишацкая С.Н., Зернова Е.С., Ни А.Н., Катенкова Э.Ю., Приходченко Н.Г., Григорян Л.А., Егорова С.В. Совершенствование диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016; 55(4): 19–21. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2016.4.19–22. [Shumatova T.A., Shishatskaya S.N., Zernova E.S., Ni A.N., Katenkova E.Yu., Prikhodchenko N.G., Grigoryan L.A., Egorova S.V. Improving the diagnosis of allergy to cow's milk proteins in infants. *Tihookeanskij meditsinskij zhurnal.* 2016; 55 (4):19–21. (in Russ).]
5. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11(9): 821–834. doi: org/10.1080/17474124.2017.1343143.
6. Thumser A.E., Plant N.J., Moore J.B. Fatty acid binding proteins: Tissue-specific functions in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014; 17(2): 124–129. doi: 10.1097/MCO.0000000000000031
7. Gajda A.M., Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015; 93: 9–16. doi: 10.1016/j.plefa.2014.10.001
8. Huang-Fu C.R., Li P., Tian Y.F. Clinical significance of serum intestinal fatty acid-binding protein in full-term infants with necrotizing enterocolitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014; 16(11): 1125–1128.
9. Coufal S., Kokesova A., Tlaskalova-Hogenova H., Snajdauf J., Rygl M., Kverka M. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA Can Diagnose and Predict the Disease Course in Necrotizing Enterocolitis at the Early Stage of Disease. *J Immunol Res.* 2020; 2020:3074313. doi:10.1155/2020/3074313
10. Martinez-Lopez E, Curiel-Lopez F, Hernandez-Nazara A, Moreno-Luna LE, Ramos-Marquez ME, Roman S, Panduro A. Influence of ApoE and FABP2 polymorphisms and environmental factors in the susceptibility to gallstone disease. *Ann Hepatol.* 2015;14(4):515–23.
11. Shabana, Shahid SU, Hasnain S. Use of a gene score of multiple low-modest effect size variants can predict the risk of obesity better than the individual SNPs. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):155. Published 2018. doi:10.1186/s12944-018-0806-5
12. Turkovic LE, Pizent A, Dodig S, Pavlovic M, Pasalic D. FABP2 gene polymorphism and metabolic syndrome in elderly people of croatian descent. *Biochem Med (Zagreb).* 2017;22(2):217–224. doi:10.11613/bm.2012.024
13. Li H, Xiao Y, Tang L, Zhong F., Huang G., Xu Jun-Mei, Xu Ai-Min, Dai Ru-Ping, Zhou Zhi-Guang. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Promotes Palmitate-Induced Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in Macrophages. *Front Immunol.* 2018;9:81. Published 2018. doi:10.3389/fimmu.2018.00081

УДК 616.98:579.841.93(470+571)(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-50-55

О заболеваемости бруцеллезом в России и в Приморском крае

Г.Т. Дзюба¹, Ю.Е. Скурихина¹, Г.А. Захарова², А.В. Пономарева¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;² Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, г. Владивосток, Россия

Цель: эпидемиологический анализ данных по распространению бруцеллеза в России и Приморском крае, изучение особенностей проявления эпидемического процесса и современного состояния проблемы бруцеллеза. **Материал и методы.** Дескриптивный эпидемиологический анализ материалов об инфекционной заболеваемости на основании государственных статистических отчетных форм №1, №2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости». **Результаты.** Бруцеллез затрагивает работников основных профессиональных групп животноводов, работников, занятых на переработке животноводческого сырья, которые имеют контакт с больными животными и другими источниками заражения бруцеллезом. Приморский край – территория с неустойчивой эпидемиологической ситуацией по бруцеллезу. В разные годы регистрируется разный уровень заболеваемости, однако обычно он не превышает среднероссийский. Так, в 2009 году заболеваемость была на 27,5% меньше, чем по Российской Федерации (0,21 и 0,29 на 100 тыс. населения, соответственно), по сравнению с предыдущими годами средний многолетний уровень заболеваемости по краю вырос в 3,5 раза. Заболеваемость в 2009–2019 годах составляла от 0,05 до 0,21‰. В 2012 г. он превышал показатель по ДВФО (0,1 на 100 тысяч населения). Случаи заболевания бруцеллезом были выявлены среди животноводов при внеочередном медицинском обследовании по поводу неблагополучия по бруцеллезу среди животных. **Заключение.** В последние десятилетия эпизоотическая и эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу остается напряженной в связи с сокращением объемов серологических и бактериологических исследований среди животных и людей, ослаблением ветеринарно-санитарного контроля и образованием новых частных хозяйств.

Ключевые слова: бруцеллез, заболеваемость, эпидемиология

Поступила в редакцию 12.05.2021. Получена после доработки 17.10.2021. Принята к печати 8.11.2021.

Для цитирования: Дзюба Г.Т., Скурихина Ю.Е., Захарова Г.А., Пономарева А.В. О заболеваемости бруцеллезом в России и в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 4:50–55. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-50-55

Для корреспонденции: Юлия Евгеньевна Скурихина – канд. мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690095, г. Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, 2); ORCID 0000-0002-6717-8458; e-mail: eesku@mail.ru

Brucellosis morbidity in Russia and Primorsky region

G.T. Dzyuba¹, Y.E. Skurikhina¹, G.A. Zakharova², A.V. Ponomareva¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;² Center for Hygiene and Epidemiology in Primorsky region, Vladivostok, Russia

Objective: Epidemiological data analysis concerning the spread of brucellosis in Russia and Primorsky Region, study of the manifestations of the epidemic process and the current state of brucellosis issue. **Methods:** Descriptive epidemiological analysis of materials on infectious morbidity based on state statistical reporting forms No. 1, No. 2 "Information on infectious and parasitic morbidity". **Results:** Brucellosis affects workers in the main occupational groups of livestock breeders, workers involved in the processing of livestock, who contact sick animals and other sources of brucellosis infection. Primorsky Region is a territory with an unstable epidemiological situation on brucellosis. A different morbidity rates were registered over the years. However usually it does not exceed the national average rate. In 2009, the morbidity rate counted 27.5% less than in Russian Federation (0.21 and 0.29 per 100,000 respectively), compared to previous years, the average long-term morbidity rate in the region increased by 3.5 times. The disease rate for the period from 2009 to 2019 ranged from 0.05 to 0.21%. In 2012, it exceeded the index in the Far Eastern Federal District (0.1 per 100,000 population). Brucellosis cases were detected among livestock breeders during an extraordinary medical examination due to the bad situation on brucellosis among animals. **Conclusions:** In recent decades, the epizootic and epidemiological situation on brucellosis remains tense due to the decrease in the number of serological and bacteriological studies among animals and humans, the weakening of veterinary-sanitary control and the formation of new private farms.

Keywords: brucellosis, morbidity, epidemiology

Received 12 May 2021; Revised 17 October 2021; Accepted 8 November 2021

For citation: Dzyuba G.T., Skurikhina Y.E., Zakharova G.A., Ponomareva A.V. Brucellosis morbidity in Russia and Primorsky region. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:50–55. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-50-55

Corresponding author: Yulia E. Skurikhina, Md, PhD, Associate Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok, 690095, Russian Federation); ORCID 0000-0002-6717-8458; e-mail: eesku@mail.ru

Бруцеллез – зоонозное инфекционно-аллергическое заболевание, поражающее животных и человека, приносящее значительный экономический и социальный ущерб с высоким уровнем инвалидизации в результате тяжелого поражения опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма. Заболевание прежде всего животноводов, работников предприятий по переработке животноводческого сырья, которые имеют контакт с больными животными и другими источниками заражения бруцеллезом [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев впервые выявленного бруцеллеза, из которых 40% у людей, проживающих в регионе Восточного Средиземноморья, в странах Северной и Южной Америки, в Австралии, Новой Зеландии, Японии, азиатском и африканском континентах. Страны Центральной Азии и Восточной Европы имеют один из самых высоких мировых показателей заболеваемости людей бруцеллезом. В странах Восточной Европы число случаев заболевания людей в среднем колеблется от 21 до 64 на один млн человек, за исключением Македонии, где этот показатель особенно высок и составляет 148 случаев на один млн человек. В Центральной Азии показатели заболеваемости еще выше. Здесь случаи заболевания бруцеллезом людей составляют 116 на один млн человек – в Казахстане и 362 – в Кыргызстане. По сравнению с показателями Российской Федерации (4,1 случая на один млн) более низкий уровень заболеваемости бруцеллезной инфекцией регистрируется в Греции (2,1 случая), Германии и Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии (0,3 случая), Канаде (0,09 случаев на один млн. человек) [1–3].

В России первый случай бруцеллеза был диагностирован Е.И. Марциновским в 1912 году, а с 1922 года заболевания стали регистрировать преимущественно в южных и юго-восточных районах в виде эпидемических вспышек. Считается, что бруцеллез сюда завезен с импортным племенным скотом, либо не был своевременно выявлен. В настоящее время интенсивность распространения бруцеллеза связывают со спецификой преобладающего профиля животноводства. Так, самые высокие показатели заболеваемости бруцеллезом отмечаются в странах, где основным источником заражения является мелкий рогатый скот (МРС) – козы и овцы. Значительно ниже уровень заболеваемости на территориях, где источник инфекции – крупный рогатый скот (КРС) [2, 3]. Роль других видов животных, таких как свиньи и, например, олени еще меньше. Тем не менее на территориях с развитием этих направлений животноводства регистрируется спорадический уровень заболеваемости бруцеллезом [3–5].

Приморский край, занимающий одно из ведущих мест в экономике Дальнего Востока, является территорией с неустойчивой эпидемиологической ситуацией по бруцеллезу.

Цель исследования состояла в эпидемиологической оценке данных по распространению бруцеллеза в Российской Федерации и Приморском крае.

Материал и методы

Проведены дескриптивные эпидемиологические исследования заболеваемости бруцеллезом на основании форм государственной статистической отчетности № 1, № 2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости» Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора и Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае за период с 2000 по 2020 гг. Применялось программное обеспечение Microsoft Excel. В работе использованы материалы, размещенные на сайте Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Результаты исследования

Бруцеллез в Приморском крае впервые выявлен в 1933 году. После внедрения методов точной диагностики и эпидемиологической отчетности случаи заболевания бруцеллезом стали регистрироваться чаще и во многих районах края, когда уже была налажена диагностика заболевания, а ответственность за учет и отчетность возложена на органы здравоохранения, заболеваемость бруцеллезом у людей стали регистрировать во многих районах края. Начиная с 1940 года показатель заболеваемости среди населения мог достигать 2,7‰.

В период 1965–2009 гг. в крае было зафиксировано 85 случаев бруцеллеза среди людей. В 2009 году, по данным Управления Роспотребнадзора по Приморскому краю, было зарегистрировано 4 случая заболевания людей с хроническим, впервые выявленным бруцеллезом, что на 27,5% меньше, чем по Российской Федерации (0,21 и 0,29 на 100 тыс. населения, соответственно). В то же время по сравнению с предыдущими годами средний многолетний уровень показателя заболеваемости по краю вырос в 3,5 раза. Случаи заболевания бруцеллезом были выявлены среди животноводов при внеочередном медицинском обследовании по поводу неблагополучия по бруцеллезу среди животных.

В период 2010 по 2019 годы в крае зарегистрировано 9 случаев впервые выявленного хронического бруцеллеза, (в 2010 г. – 1 случай, 0,05‰; в 2012 г. – 4 случая, 0,21‰; в 2014, 2015, 2017, 2019 гг. по 1 случаю, 0,05‰) (рис. 1). За этот период ни разу показатель заболеваемости по краю не превышал таковой по Российской Федерации, однако в 2012 г. был выше показателя по Дальневосточному федеральному округу (0,1 на 100 тысяч населения).

Для бруцеллеза характерна глобализация эпидемического процесса. Так, в 2015 году случай заболевания

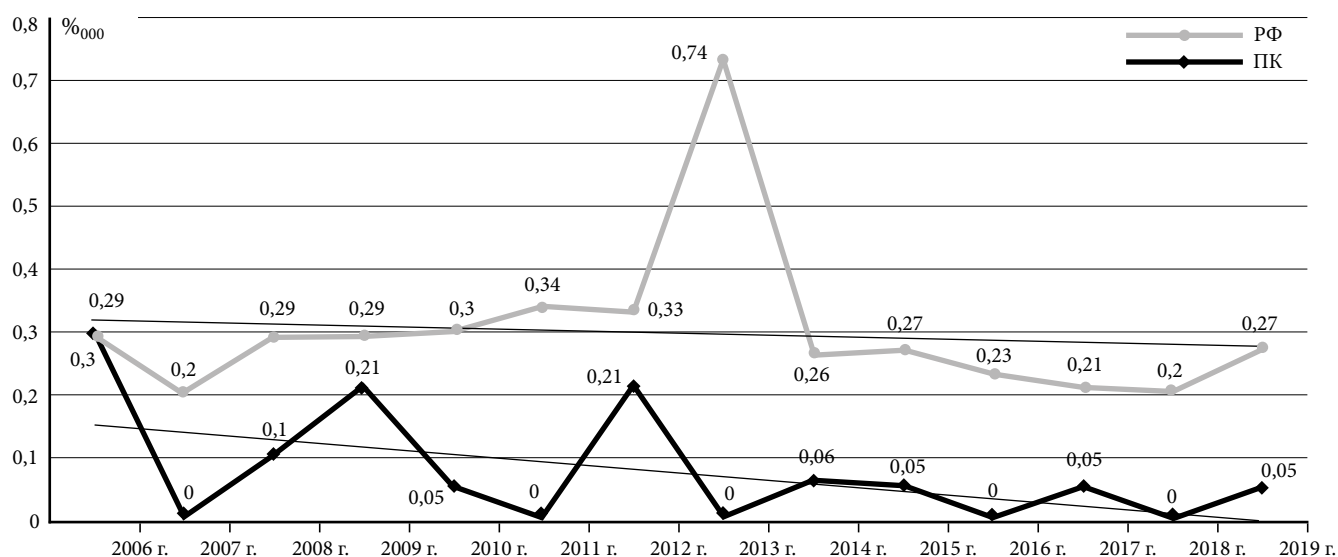


Рис. 1. Заболеваемость бруцеллезом в Приморском крае и Российской Федерации в 2006–2019 гг.

бруцеллезом в г. Находка был определен как завозной. Женщина 28 лет с декабря 2014 г. по июль 2015 г. проживала в Пакистане, в неблагополучной по бруцеллезу местности. Употребляла сырое коровье молоко и молоко буйвола, приобретенное на местном рынке. Первично прошла обследование на бруцеллез в Пакистане при постановке на учет по беременности, повторно в г. Находка. Диагноз подтвержден лабораторно в реакциях Райта и Хеддельсона. Заболевания были диагностированы также у лиц, непосредственно работающих с животными (заведующая ветеринарной лечебницей, ветеринарные врачи, фельдшер, заведующая ветеринарным пунктом, доярка и пр.), то есть носили профессиональный характер.

За период 2016–2019 гг. заболеваемость регистрировалась на уровне 0,04‰, что в 3,4 раза ниже среднероссийского уровня. Случаи заболевания регистрировались в 2017, 2019 годах.

Наряду с зафиксированными случаями заболевания людей в крае при плановых профилактических обследованиях людей на бруцеллез выявляются лица, положительно реагирующие на бруцеллезный антиген в серологических реакциях. Так, в 2012 г. из числа обследованных положительная реакция Райта отмечена у 1,7%, Хеддельсона – 0,7%, в 2013–2,6% и 2,5%, соответственно; в 2015 г. процент положительных реакций Хеддельсона составил 3,9. При обследовании на бруцеллез с диагностической целью частота положительных реакций Райта колебалась от 1,7% до 58,3% (2015, 2014 гг.) от 9% до 28,6% (2015, 2013 гг.), что свидетельствует об интенсивности циркуляции возбудителя бруцеллеза в крае.

По данным Государственной ветеринарной инспекции Приморского края, в 2019 году было выявлено 85 больных бруцеллезом животных (39 – КРС, 2 – МРС, 44 – собаки) из 7-ми личных подсобных хозяйств. В 2019 году неблагополучные по бруцеллезу хозяйства зарегистрированы в ГО Большой Камень,

в Хорольском, Пограничном, Октябрьском муниципальных районах. В 2018 году было выявлено 37 больных бруцеллезом животных (21 – КРС, 16 – собаки) из 8-ми личных подсобных хозяйств и 1 фермерского хозяйства. В 2018 году неблагополучные по бруцеллезу хозяйства зарегистрированы в Уссурийском и Дальнереченском ГО, Хасанском, Хорольском, Пограничном, Спасском, Надеждинском, Октябрьском районах.

В последние 20 лет эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу в России остается достаточно напряженной, наметилась стойкая тенденция к ухудшению эпизоотической ситуации и увеличению числа неблагополучных регионов и пунктов преимущественно по бруцеллезу КРС. Так, в 2018 г. количество неблагополучных по бруцеллезу КРС регионов составило 25, а за 5 месяцев 2019 г. уже 26 (по бруцеллезу МРС 9 и 11 регионов, соответственно). В среднем за последние годы выявленных неблагополучных пунктов по бруцеллезу КРС оказалось в 12 раз больше, чем МРС (рис. 2). С 2009 по 2018 год всего в России было зарегистрировано около 4 тыс. неблагополучных пунктов КРС и более 400 – МРС с преобладающей локализацией в Северо-Кавказском (СКФО), Южном (ЮФО) и Приволжском (ПФО) федеральных округах.

Ежегодно в РФ регистрируется в среднем 350 случаев впервые выявленного бруцеллеза у людей (интенсивный показатель на 100 тыс. населения в среднем составляет 0,27). В 2018 году в РФ зарегистрирован 291 случай впервые выявленного бруцеллеза среди людей в 22 субъектах, а в 2019 году – 397 случаев в 33 субъектах (рис. 3). Стабильно неблагополучными считаются административные субъекты с развитым животноводством – это СКФО, где в 2019 году зарегистрировано 202 случая (интенсивный показатель – 6,57), что составило 50,1% от общероссийского уровня заболеваемости.

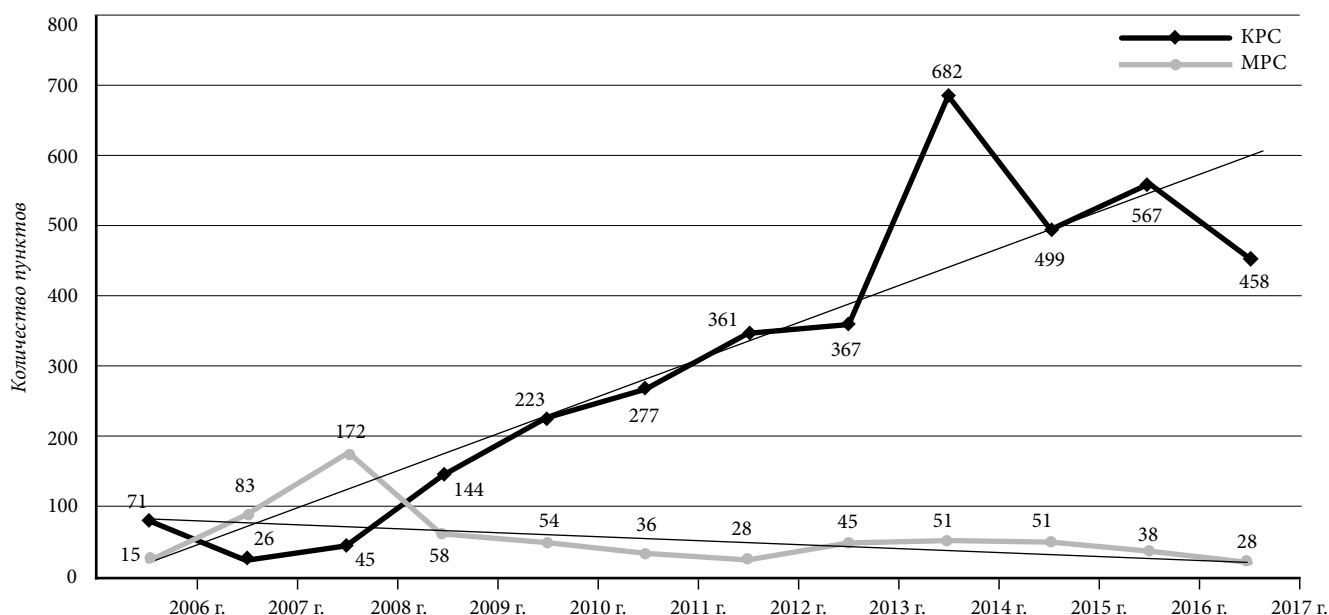


Рис. 2. Динамика регистрации неблагополучных пунктов по бруцеллезу крупного рогатого скота (КРС) и мелкого рогатого скота (МРС) в Российской Федерации.

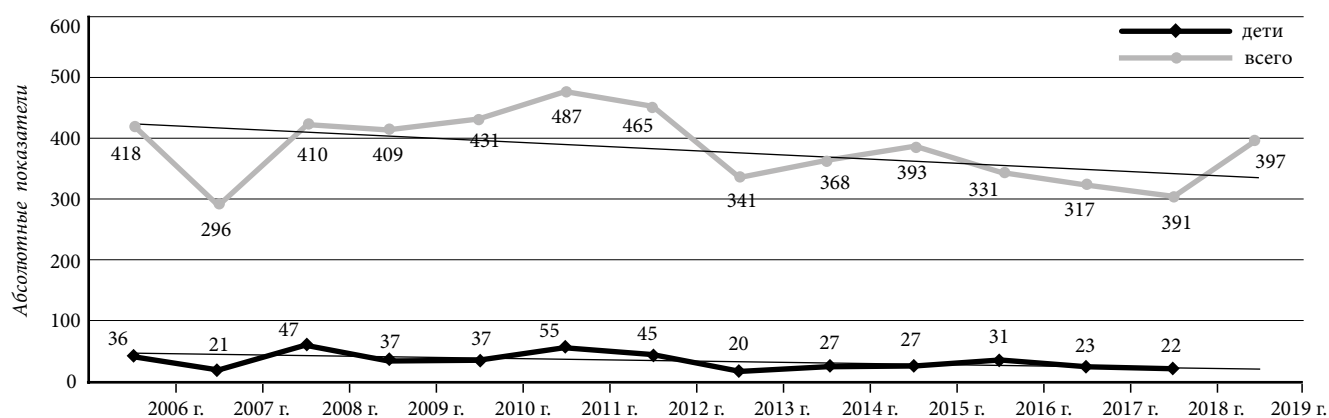


Рис. 3. Количество людей, заболевших бруцеллезом в Российской Федерации в 2006-2019 гг.

Заболевания бруцеллезом чаще всего выявляются у жителей сельской местности (77,6%), лиц трудоспособного возраста (80,2%), и в 42,4% – у индивидуальных владельцев животных. Стабильно из года в год отмечается заболеваемость среди детей до 17 лет. В 62,9% случаев заражение бруцеллезом связано с реализацией контактного механизма передачи, в 27,0% – через продукты животного происхождения (молоко, кисломолочные продукты, мясо, мясные продукты) – алиментарным путем, а также через сырье от животных. В период с 2005–2009 гг. в РФ наблюдался рост случаев профессиональных заболеваний бруцеллезом. Удельный вес инвалидности вследствие профессиональных заболеваний бруцеллезом в этот период составил 32,3%, что в 4 раза выше, чем в 80-е годы прошлого столетия. Инвалидность формируется чаще у лиц, контактирующих с источником инфекции в зонах распространения бруцеллеза КРС (62%) и в очагах смешанного типа. К ним относился в основном ветеринарный и зоотехнический персонал – 48%,

рабочие по уходу за животными – 21,1%, животноводы – 12; и дояры – 7,7%.

Обсуждение полученных данных

Эпидемиологическую ситуацию по бруцеллезу в РФ можно охарактеризовать как неустойчивую. Бруцеллез в России занимает третье ранговое место как профессиональное заболевание, обусловленное воздействием биологического фактора [6, 7]. Заболевания впервые выявленным бруцеллезом были диагностированы у местных жителей, которые имели контакт с больными животными в личном подсобном хозяйстве [8].

Территория Приморского края, несмотря на невысокую заболеваемость среди людей, остается стационарно опасной по бруцеллезу как пограничная территория, связанная пунктами перехода с неблагополучными по заболеванию странами Юго-Восточной Азии; как регион, где домашние животные

постоянно контактируют на пастбищах с дикими копытными, грызунами, зайцеобразными, которые считаются в природе резервуаром инфекции. Кроме того, по данным Россельхознадзора Приморского края, отмечается за последние годы рост популяции эпидемиологически значимых сельскохозяйственных животных – КРС и МРС, что повышает риск распространения бруцеллеза. Сохраняют актуальность внешние экономические риски, связанные с активизацией сотрудничества в области импорта животных и животноводческой продукции в рамках Евразийского сотрудничества Стран Азиатско-Тихоокеанского региона.

При анализе заболеваемости людей также было выявлено, что при обследовании на бруцеллез с диагностической целью, частота положительных реакций Райта колебалась от 1,7% до 58,3%. Это свидетельствует о существенной циркуляции возбудителя бруцеллеза в крае и инфицированности лиц, занятых уходом за животными и связаны с продуктами животноводческого сырья при их переработке.

Следует отметить, что плановая вакцинация и ревакцинация в отдельные годы не проводилась из-за отсутствия поступления вакцины [8], что является фактором риска возникновения случаев заболеваний среди людей соответствующих профессий.

Основными причинами возникновения бруцеллеза среди сельскохозяйственных животных служат несанкционированное приобретение и ввоз больных животных из других регионов без проведения регламентированных противобруцеллезных мероприятий и должного контроля над перемещением и регистрацией поголовья скота. На распространение инфекции влияют также совместный выпас и использование общих мест водопоя животными из благополучных и неблагополучных по бруцеллезу хозяйств. Наличие невыявленных случаев бруцеллеза в мелкотоварных индивидуальных хозяйствах, где чаще всего нарушаются правила содержания животных, может способствовать миграции возбудителя с одного вида животных на другие и возникновению новых эпидемических очагов [1, 3].

В этой связи особое значение приобретает осуществление должного ветеринарно-санитарного контроля при вводе и перемещении животных из других хозяйств и населенных пунктов, обязательное введение карантина с лабораторным исследованием для всех поступающих в хозяйства животных, недопущение никаких контактов животных со скотом неблагополучных по бруцеллезу хозяйств, включая персонал, обслуживающий этих животных. Эпидемиологический надзор за бруцеллезной инфекцией должен объединять усилия органов, осуществляющих санитарно-эпидемиологический надзор, противочумных учреждений, Россельхознадзора, ветеринарной службы, органов управления здравоохранения. Следует отметить, что в некоторых случаях, обусловленных

нередко бессимптомным течением инфекционного процесса у животных, заболевания людей и выявление лиц, положительно реагирующих на бруцеллезный антиген и аллерген, является индикатором неблагополучия в поголовье животных, что требует от ветеринарной службы более активной деятельности для оценки эпизоотической ситуации.

Заключение

Бруцеллез остается серьезной проблемой здравоохранения. Заболевания людей напрямую связаны с формированием очагов на фоне негативной тенденции по бруцеллезу среди сельскохозяйственных животных. В последние десятилетия эпизоотическая и эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в России ухудшилась в силу сокращения объемов серологических и бактериологических исследований среди животных и людей, ослабления ветеринарно-санитарного контроля и образования новых частных хозяйств. Приморский край, несмотря на невысокую заболеваемость в настоящее время, имеет факторы риска, способствующие ухудшению эпидемиологической ситуации по бруцеллезу. В связи с ростом популяции эпидемиологически значимых животных и высокой вероятностью бессимптомного течения заболевания, необходимо как своевременное выявление заболевших животных, проведение лечебных, изоляционных, дезинфекционных и других ветеринарных мероприятий, так и организация периодических медицинских осмотров профессиональных контингентов, эпидемиологическое обследование очагов бруцеллеза, осуществление гигиенического воспитания населения санитарно-эпидемиологической службой.

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. Желудков, М.М., Цирельсон, Л.Е., Кулаков, Ю.К., Хадарцев, О.С., Горшенко, В.В., Иванова, А.А. Эпидемиологические проявления бруцеллеза в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009; 6:23-8. [Zheludkov, M.M., Tsirelson, L.E., Kulakov, Yu.K., Khadartsev, O.S., Gorshenko, V.V., Ivanova, A.A. Epidemiological manifestations of brucellosis in the Russia. *Epidemiology and vaccination*. 2009;6:23-8 (In Russ).]
2. Бруцеллез. Современное состояние проблемы / под ред. Г.Г. Онищенко, А.Н. Куличенко. – Ставрополь: ООО «Губерния», 2019. – 336 с. [Brucellosis. Current state of the problem / ed. G.G. Onishchenko, A.N. Kulichenko. – Stavropol: LLC "Guberniya", 2019. – 336 p. (In Russ).]
3. Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Хачатурова А.А., Скударева О.Н., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Семенко О.В., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Анализ эпидемической и эпизоотической ситуации по

- бруцеллезу в мире в 2019 г. и прогноз на 2020 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(2):48-56. [Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Khachaturova A.A., Skudareva O.N., Logvinenko O.V., Rakitina E.I., Kostyuchenko M.V., Semenko O.V., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. Analysis of the Epidemic and Epizootic Situation on Brucellosis around the World in 2019 and the Forecast for the Russian Federation for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):48-56. (In Russ).] <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-48-56>
4. Туркутюков В.Б., Яковлев А.А., Колпаков С.Л., Дзюба Т.Т., Полежаева Т.Ц., Мартынова А.В., Поздеева Е.С., Скурихина Ю.Е. Изучение механизмов формирования актуальной инфекционной и неинфекционной заболеваемости в Дальневосточном регионе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008;3(33):46-49. [Turkutyukov V.B., Yakovlev A.A., Kolpakov S.L., Dzyuba G.T., Polejaitseva G.Ts., Martynova A.V., Pozdeeva E.S., Skurikhina Yu.E. Studying of mechanisms of formation of actual infectious and not infectious diseases in Far Eastern region. *Pacific Medical Journal*. 2008;3(33):46-49. (In Russ).]
5. Цирельсон Л.Е., Желудков М.М. Бруцеллез в России: профессиональные заболевания и трудовой прогноз. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011;5:43-47. [Tsirelson L.E., Zheludkov M.M. Brucellosis in Russia: occupational diseases and job prognosis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2011;5:43-47. (In Russ).]
6. Ежегодный Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации». Сайт Роспотребнадзора. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/documents> (дата обращения 20.02.2020) [Annual State Report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation" (In Russ).]. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/documents> (Accessed Feb 20, 2020)
7. Письмо Роспотребнадзора от 23.07.2012 № 01/8183-12-32 «О направлении информационного бюллетеня о ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2011 г.». *Дезинфекционное дело*. 2012;3:57-59. [Letter of Rospotrebnadzor dated 07/23/2012 No. 01 / 8183-12-32 "On sending a newsletter on the situation of brucellosis in the Russian Federation in 2011." *Disinfection affairs*. 2012;3:57-59. (In Russ).]
8. Ежегодный Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае». Сайт Роспотребнадзора по Приморскому краю. URL: <http://25.rospotrebnadzor.ru/document> (дата обращения 20.02.2020) [Annual State Report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Primorsky Territory" (In Russ).]. URL: <http://25.rospotrebnadzor.ru/document> (Accessed Feb 20, 2020)

УДК 616.2:616.24-002-02:616.988:578.834.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-56-61

Клинико-лабораторные особенности течения патологии нижних дыхательных путей, вызванной новой коронавирусной инфекцией, и пневмонии бактериальной этиологии у детей

Н.А. Ильенкова¹, Н.С. Конуркина^{1,2}, Е.С. Соколовская³, С.Ю. Пастухова³, А.А. Колодина⁴, Т.А. Герасимова²

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; ² Красноярский научный центр СО РАН Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС), Красноярск, Россия; ³ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона, Красноярск, Россия; ⁴ Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1, Красноярск, Россия

Цель: проведение сравнительного анализа клинико-лабораторных особенностей течения внебольничной пневмонии бактериальной этиологии и пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей г. Красноярск. **Материал и методы.** Представлен ретроспективный клинико-лабораторный анализ 68 историй болезни детей с лабораторно подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции (COVID-19), осложненной пневмонией (2020 г.), а также 52 историй болезни детей с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии (2019 г.). **Результаты.** Более половины случаев приходилось на детей старше 7 лет. В обеих группах преобладали мальчики. У большинства детей 1 группы отмечалась среднетяжелая форма течения COVID-19. У детей с бактериальной пневмонией кашель – наиболее часто встречаемый симптом. У детей с COVID-19 пневмонией отмечались симптомы, которых не было у детей 2 группы: головная боль – в 19,1% случаев, миалгия – у 7,4%, различные диспептические расстройства. В более чем 80% случаев бактериальной пневмонии отмечалось локальное ослабление дыхания и сопутствующее притупление перкуторного звука, а также более частое выявление побочных дыхательных шумов. Изменения со стороны периферической крови у детей с COVID-19 не носили специфического характера. **Заключение.** Клиническое течение пневмонии на фоне COVID-19, имеет ряд особенностей. Наиболее часто встречаемые симптомы: головная боль, миалгия, диспептические расстройства в сравнении с более выраженным интоксикационным синдромом и кашлем при внебольничной пневмонии бактериальной этиологии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, новая коронавирусная инфекция, COVID-19

Поступила в редакцию 04.10.2021. Получена после доработки 27.10.2021. Принята к печати 08.11.2021.

Для цитирования: Ильенкова Н.А., Конуркина Н.С., Соколовская Е.С., Пастухова С.Ю., Колодина А.А., Герасимова Т.А.

Клинико-лабораторные особенности течения патологии нижних дыхательных путей, вызванной новой коронавирусной инфекцией, и пневмонии бактериальной этиологии у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 4:56–61. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-56-61

Для корреспонденции: Ильенкова Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1); ORCID: 0000-0001-8058-7806; e-mail: ilenkova1@mail.ru

Clinical and laboratory features of the lower respiratory pathology caused by new COVID-19 infection and pneumonia of bacterial etiology in children

N.A. Ilenkova¹, N.S. Konurkina^{1,2}, E.S. Sokolovskaya³, S.U. Pastuhova, A.A. Kolodina⁴, T.A. Gerasimova²

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation; ² Krasnoyarsk Scientific Center of the SB RAS Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation; ³ Krasnoyarsk Inter-district Clinical Hospital №. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russian Federation; ⁴ Krasnoyarsk Inter-district Children's Clinical Hospital №. 1, Krasnoyarsk, Russian Federation

Objective: Conducting comparative analysis of the clinical and laboratory features of the course of community-acquired bacterial pneumonia and pneumonia in the presence of laboratory-confirmed coronavirus infection (COVID-19) in children in Krasnoyarsk. **Methods:** A retrospective clinical and laboratory analysis of 68 medical histories of children having a laboratory-confirmed diagnosis of a new coronavirus infection (COVID-19) complicated by pneumonia (2020), as well as 52 medical histories of children having community-acquired bacterial pneumonia (2019) is presented. **Results:** More than half of the cases fall on children older than 7 years. Boys prevailed in both groups. The majority of children in group 1 had a moderate form of COVID-19 course. Cough is the most common symptom in children having bacterial pneumonia. Children having COVID-19 pneumonia had symptoms that were not present in children of group 2: headache – in 19.1% of cases, myalgia – 7.4%, various dyspeptic disorders. In more than 80% of cases of bacterial pneumonia, there were percussion sound dullness and local decreased breath sounds, and more frequent detection of adverse respiratory noises. Changes in the peripheral blood in children with COVID-19 were non-specific. **Conclusions:** Clinical course of pneumonia in the presence of laboratory-confirmed coronavirus infection

(COVID-19) in children has its specific clinical features. The most common symptoms are headache, myalgia, dyspeptic disorders. Children with bacterial pneumonia were more likely to suffer from cough and a strongly marked intoxication syndrome.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, new coronavirus infection, COVID-19

Received 04 October 2021; Revised 27 October 2021; Accepted 08 November 2021

For citation: Ilenkova N.A., Konurkina N.S., Sokolovskaya E.S., Pastuhova S.U., Kolodina A.A., Gerasimova T.A. Clinical and laboratory features of the lower respiratory pathology caused by COVID-19 and bacterial pneumonia in children. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:56–61. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-56-61

Corresponding author: Natalya A. Ilenkova, MD, PhD, prof. Dept. of Pediatric Diseases Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (building 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-8058-7806; e-mail: ilenkova1@mail.ru.

Болезни органов дыхания, острые инфекции дыхательных путей, в том числе пневмонии, лидируют в структуре детской заболеваемости и смертности [1, 2]. Эта проблема приобретает особую актуальность в связи с распространением коронавирусной инфекции нового типа – COVID-19. У взрослых заболевание характеризуется высоким уровнем поражения дыхательных путей, частым развитием пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности, а также высоким уровнем смертности. Однако данные о заболеваемости и течении болезни у взрослых, не всегда можно экстраполировать на детей [3].

Доля детей среди заболевших COVID-19 существенно ниже, чем в других возрастных группах и составляет всего 1–11% в структуре пациентов с подтвержденной инфекцией. В Российской Федерации дети составляют 7,6% зарегистрированных случаев COVID-19 [4]. У детей чаще отмечаются более легкие или стертые формы COVID-19, при этом инфекция может протекать в форме острых воспалительных поражений верхних и нижних дыхательных путей. Среди симптомов, наиболее часто встречающихся в клинической картине, выделяют лихорадку, кашель, боль в горле, слабость, также возможно поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием диареи и рвоты. Выздоровление обычно наступает в течение 1–2 недель [5–9].

Несмотря на имеющиеся сведения о клинических особенностях COVID-19 данные о развитии патологии нижних дыхательных путей у детей при коронавирусной инфекции недостаточны и противоречивы.

Цель исследования состояла в сравнительном анализе клинико-лабораторных особенностей течения пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции и внебольничной пневмонии бактериальной этиологии у детей.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе трех клинических центров г. Красноярск: педиатрического отделения НИИ Медицинских проблем Севера, педиатрического отделения Красноярской межрайонной клинической больницы №20 имени И. С. Берзона, инфекционного отделения Красноярской межрайонной детской клинической больницы №1.

Нами был проведен ретроспективный анализ 68 историй болезни детей (1 группа наблюдения), пребывавших в круглосуточном стационаре в период с апреля по август 2020 г. с лабораторно подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, а также 52 историй болезни детей (2 группа наблюдения), находившихся на стационарном лечении в период с сентября по октябрь 2019 г. с основным клиническим диагнозом «внебольничная пневмония». Были проанализированы клиничко-анамнестические данные, лабораторные показатели и результаты рентгенологических методов исследования.

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ 27.11.2020 г. (выписка из протокола № 102/2020). В группу исследования включались мальчики и девочки в возрасте от 1 месяца до 18 лет с диагнозом внебольничная пневмония, а также с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (для 1 группы наблюдения). Письменное информированное согласие было получено от родителей/опекунов пациентов и (или) подростков старше 14 лет до начала каких-либо процедур, предусмотренных в рамках исследования.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 25.0. Результаты номинальных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Для оценки различий применяли критерий χ^2 Пирсона. Для непрерывных переменных с ненормальным типом распределения вычисляли описательные статистики: медиану, нижний и верхний квартили (Q_1 и Q_3 , соответственно). В связи с тем, что все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, их описание осуществлялось посредством медианы (Me), а также минимального (min) и максимального (max) значений. Статистически достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

При изучении гендерных особенностей было установлено статистически не значимое преобладание мальчиков, как среди детей, которые перенесли COVID-19 ассоциированную пневмонию, так и среди детей с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии, 67,6% ($n=46$) и 53,8% ($n=28$). В обеих группах более половины случаев приходилось на детей

Таблица 1

Показатели уровня лихорадки у детей с COVID-19 ассоциированной и бактериальной пневмонией

Уровень лихорадки	COVID-19 ассоциированная пневмония, n=68		Пневмония бактериальной этиологии, n=52		p-значение
	абс.	%	абс.	%	
До 37°C	35	51,5%	14	26,9%	p=0,007
37,0-37,9°C	23	33,8%	19	36,6%	p=0,758
38,0-38,9°C	7	10,3%	15	28,8%	p=0,010
Выше 39,0°C	3	4,4%	4	7,7%	p=0,448

старше 7 лет: 58,9% (n=40) пациентов с патологией нижних дыхательных путей на фоне COVID-19, и 53,7% (n=29) человека с внебольничной бактериальной пневмонией.

При этом доля детей, входящих в возрастную группу от 4 до 6 лет составила 10,3% (n= 7) в первой группе наблюдения и 17,3% (n= 9) во второй группе, а в возрастную группу с 1 до 3 лет – 19,2% (n= 13) и 26,9% (n=14), соответственно.

Результаты исследования

Анализ проведенного исследования показал, что у большинства детей с COVID-19 ассоциированной пневмонией отмечались рентгенологические изменения при отсутствии явных клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей, что соответствовало среднетяжелой форме течения COVID-19.

В первой группе наблюдения у половины пациентов температура тела в дебюте болезни оставалась нормальной – 51,5% (n=35) в отличие от детей с бактериальной пневмонией, где более чем у двух третей детей отмечалось повышение температуры. Показатели температуры тела представлены в таблице 1.

Степень дыхательной недостаточности (ДН) у детей с пневмонией, вызванной COVID-19 была менее выражена, в сравнении с детьми с внебольничной бактериальной пневмонией. Так, в первой группе наблюдения только у 5,9% (n=4) детей отмечалась I степень дыхательной недостаточности, у остальных пациентов ДН отсутствовала. Во второй группе пациентов количество больных с I степенью дыхательной недостаточности составило 28,8% (n=15), со II степенью – 3,8% (n=2), у остальных дыхательная недостаточность отсутствовала.

При оценке клинических симптомов было выявлено, что вялость и слабость реже встречались у детей с пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции – 44,1%, против 65,4% (p=0,021). Снижение аппетита и отказ от еды также чаще отмечались у детей с бактериальной пневмонией (21,2% (n=11)). У 1 группы детей кашель чаще отсутствовал или был сухим, в сравнении со второй группой наблюдения,

где кашель – наиболее часто встречаемый симптом (p<0,001). В таблице 2 представлены основные клинические симптомы у больных с COVID-19 ассоциированной и бактериальной пневмонией.

У детей с COVID-19 пневмонией отмечались другие симптомы, которых не было у детей 2 группы: головная боль – в 19,1% случаев (n=13), миалгия – у 7,4% (n=5), различные диспептические расстройства (боль в животе – 2,9% (n=2), диарея – 7,4% (n=5), тошнота – 2,9% (n=2)).

В ходе объективного осмотра детей также прослеживались статистически значимые отличия. Только у 19,1% (n=13) наблюдаемых нами пациентов с диагностированной COVID-19 пневмонией имели место аускультативные изменения в легких в виде локального ослабления дыхания и других побочных дыхательных шумов: сухие – 5,9% (n=4) и влажные хрипы – 2,9% (n=2), крепитация – 1,5% (n=1). При этом в более чем 80% случаев бактериальной пневмонии отмечалось локальное ослабление дыхания и сопутствующее притупление перкуторного звука, а также более частое выявление побочных дыхательных шумов: сухие – 26,9% (n=14) и влажные хрипы – 65,4% (n=34), крепитация – 46,2% (n=24).

По результатам рентгенологического исследования статистически значимых различий в локализации процесса поражения легких у детей с COVID-19 ассоциированной и бактериальной пневмонией выявлено не было (p=0,607). При проведении рентгенографии органов грудной клетки у 44,1% (n=30) детей выявили правосторонний процесс поражения, двустороннее поражение легких диагностировано у 30,9% (n=21), левостороннее – у 25% (n=17) пациентов. Как и в первой группе, по результатам исследования преобладало правостороннее поражение легких – 44,2% (n=23), двустороннее поражение было диагностировано у 23,1% (n=12), левостороннее – у 32,7% (n=17) пациентов.

При анализе гематологических показателей изменения со стороны периферической крови у детей с COVID-19 не носили специфического характера. В таблице 3 представлены различия гематологических показателей у больных с COVID-19 ассоциированной и бактериальной пневмонией на момент

Таблица 2

Основные клинические симптомы COVID-19 ассоциированной и бактериальной пневмонии

Клинические симптомы	COVID-19 ассоциированная пневмония, n=68		Пневмония бактериальной этиологии, n=52		p-значение
	абс.	%	абс.	%	
Вялость, необычная слабость	30	44,1	34	65,4	p=0,021
Беспокойство, возбуждение	0	0,0	3	5,8	p=0,079
Отказ от еды, снижение аппетита	2	2,9	11	21,2	p=0,004
Отказ от питья	0	0,0	2	3,8	p=0,186
Заложенность носа	12	17,6	17	32,7	p=0,056
Выделения из носа	11	16,2	10	19,2	p=0,663
Рвота	3	4,4	2	3,8	p=0,878
Нет кашля	45	66,2	0	0	p<0,001
Сухой кашель	17	25,0	27	51,9	p=0,002
Влажный кашель	6	8,8	16	30,8	p=0,005
Приступообразный кашель	0	0,0	9	17,3	p<0,001
Шумное дыхание	1	1,5	6	11,5	p=0,042
Осиплость голоса	0	0,0	1	1,9	p=0,433
Боль в горле	6	8,8	3	5,8	p=0,730
Гиперемия зева	18	26,5	9	17,3	p=0,332

Таблица 3

Гематологические показатели пациентов с COVID-19 ассоциированной и бактериальной пневмонией на момент госпитализации

Показатель, единицы	COVID-19 ассоциированная пневмония, n=68		Пневмония бактериальной этиологии, n=52	
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃
Гемоглобин, г/л	131,0	120,0–141,5	129,0	119,5–136
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,7	4,4–5,0	4,7	4,3–4,9
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	192,0	159,8–242,0	277,0	209,0–365,5
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,1	4,9–9,2	8,7	6,4–12,8
П/я нейтрофилы, %	1,0	1,0–3,0	3,0	1,0–8,0
С/я нейтрофилы, %	51,5	30,0–61,3	52,0	43,3–64,0
Лимфоциты, %	42,0	32,5–63,0	27,5	22,0–36,7
Моноциты, %	7,0	5,0–9,3	7,0	6,0–8,8
Эозинофилы, %	0,0	0,0–1,3	1,0	0,0–3,0
Базофилы, %	0,0	0,0–0,0	0,0	0,0–0,0
СОЭ, мм/ч	6,5	3,0–14,3	19,0	9,3–33,8
СРБ, мг/л	2,15	0,0–11,3	14,1	4,2–30,6

госпитализации. Среди детей первой группы отмечалось преобладание пациентов с умеренным лимфоцитозом. При этом при развитии бактериальной пневмонии в два раза чаще отмечался лейкоцитоз – в 46,2% (n=24) случаев против 22% (n=15), p=0,007, а также повышение СОЭ (медиана составила 19,0 [9,3; 33,8]).

На момент госпитализации в стационар повышение уровня СРБ отмечалось у 41,2% (n=28) детей

с COVID-19 ассоциированной пневмонией (медиана СРБ 2,15 [0,0; 11,3]), в сравнении с пациентами второй группы наблюдения, где повышение СРБ было диагностировано у 67,3% (n=35) детей (медиана СРБ 14,1 [4,2; 30,6]), p=0,005.

Биохимические показатели крови детей с COVID-19 пневмонией находились в пределах диапазона соответствующих референсных значений (табл. 4).

Таблица 4

Биохимические показатели крови пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией на момент госпитализации

Показатель, норма	COVID-19 ассоциированная пневмония, n= 68	
	Me	min-max
Общий белок (51-78 г/л)	69,7	50,6-80,0
Глюкоза (3,3-5,5 ммоль/л)	5,4	3,7-8,0
АЛТ (≤40 Ед./л)	26,1	5,8-79,1
АСТ (≤40 Ед./л)	27,3	9,9-75,6
Билирубин общий (до 20 мкмоль/л)	4,45	2,0-74,6
Креатинин (23-62 ммоль/л)	41,9	17,7-94,9
Мочевина (1,8-6,4 ммоль/л)	5,1	1,58-7,3

Кроме того, у детей с пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции с учетом степени тяжести состояния проводилась оценка системы свертывания крови с определением уровня основных показателей: фибриногена, протромбинового времени (ПТВ) и индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Показатели коагулограммы пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией на момент госпитализации

Показатель, единицы	COVID-19 ассоциированная пневмония, n=48	
	Me	Q ₁ -Q ₃
Фибриноген, г/л	2,3	2,0 – 2,9
ПТИ (протромбин по Квику), %	125,9	100,6 – 135,9
ПТВ, сек.	13,3	12,5 – 14,5
АЧТВ, сек.	27,5	24,8 – 29,9
МНО	0,73	0,68 – 0,98

Обсуждение полученных данных

В настоящее время работа врача-педиатра сопряжена с рядом сложностей, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клинические проявления пневмонии, вызванной данной инфекцией, в детском возрасте изучены недостаточно, а предположить этиологическую принадлежность поражения нижних дыхательных путей достаточно сложно. Проведенное нами исследование является пилотным проектом, осуществленным в разгар пандемии COVID-19.

Клиническое течение пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции в детском возрасте неспецифично и имеет ряд особенностей. Среди наиболее часто встречаемых симптомов у пациентов с выставленным диагнозом «пневмония» на фоне COVID-19 отмечались головная боль (19,1%), миалгия (7,4%), диспептические расстройства (диарея (7,4%), тошнота (2,9%) и боль в животе (2,9%), а по результатам лабораторных исследований – умеренный лимфоцитоз.

В то время как для пациентов с бактериальной пневмонией наиболее специфичны – выраженные симптомы интоксикации (слабость, вялость) в 65,4% случаев, лихорадка у более 70% пациентов, кашель, локальная физикальная симптоматика в более, чем 80% случаев, инфильтративные изменения на рентгенограмме, а также лабораторные изменения – лейкоцитоз и ускоренная СОЭ.

Минимальная степень выраженности клинических проявлений поражения нижних дыхательных путей при COVID19 подтверждается данными зарубежных и отечественных авторов [10-12]. Такие патогномичные для COVID-19 симптомы, как потеря обоняния (аносмия) и вкуса (агевзия), регистрировались преимущественно у детей старшего возраста (подростков) и гораздо реже в сравнении со взрослыми – только в 3% случаев, что совпадает с данными других краевых исследований [10] и обусловлено неспособностью маленьких детей в полной мере оценивать свое состояние.

Заключение

Изучение клинической картины и особенностей течения COVID-19 остается актуальной задачей и имеет важное значение для практического здравоохранения. Проведенный анализ позволил установить, что клиническое течение патологии нижних дыхательных путей на фоне COVID-19 имеет ряд особенностей, который отличает ее от пневмонии «до пандемии COVID-19». Однако отсутствие выраженных и специфических проявлений, а также невозможность оценки патогномичных для COVID-19 симптомов у детей, особенно раннего возраста, затрудняют дифференциальную диагностику COVID-19. Наличие респираторных симптомов в сочетании с лихорадкой, головной болью и с диспептическими расстройствами на фоне имеющих рентгенологических изменений и отсутствие лейкоцитоза, требует исключения поражения нижних дыхательных путей на фоне новой коронавирусной инфекции, что позволяет практическому врачу определить соответствующий объем дальнейших диагностических и лечебных мероприятий.

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.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – НАИ, НСК, ЕСС, СЮП, ААК, ТАГ.

Сбор и обработка материала – НАИ, НСК, ЕСС.

Написание текста – НАИ, НСК, ЕСС.

Редактирование – НАИ, СЮП, ААК, ТАГ.

Литература / References

1. Wald ER, Schmit KM, Gusland DY. A Pediatric Infectious Disease Perspective on COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):1660–6. doi: 10.1093/cid/ciaa1095
2. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *Am J Perinatol*. 2019;36(S 02):S54–S57. doi: 10.1055/s-0039-1691801
3. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*, 2020;99(3):245–51. [Furman EG. Coronavirus infection COVID-19 and children. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky*. 2020;99(3):245–51. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-245-251
4. Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р., Недостоев А.А., Котенко С.О., Куличкина О.С. Течение коронавирусной пневмонии у подростка из очага инфекции. *Детские инфекции*. 2020;19(3):68–72. [Mazankova LN, Osmanov IM, Samitova ER, Nedostoev AA, Kotenko SO, Kulichkina OS. The course of coronavirus pneumonia in a teenager from the focus of infection. *Children's Infections*. 2020;19(3):68–72. (In Russ).] doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-68-72
5. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19. *PMЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):70–6. [Zaitseva SV, Zaitseva OV, Lokshina EE. Diagnosis and antibacterial treatment for community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):70–6. (In Russ).] doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76
6. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect*. 2020;80(5):e7–e13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.007
7. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355–68. doi: 10.1097/INF.0000000000002660
8. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–5. doi: 10.1056/NEJMc2005073
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
10. Мартынова Г.П., Строганова М.А., Богвилене Я.А., Ахметова В.А., Белкина А.Б., Колодина А.А. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей г. Красноярск. *Лечение и профилактика*. 2021;11(1):5–12. [Martynova GP, Stroganova MA, Bogvilene YaA, Akhmetova VA, Belkina AB, Kolodina AA. Clinical and epidemiological features of new coronaviral COVID-19 infection in children of Krasnoyarsk. *Disease treatment and prevention*. 2021;11(1):5–12. (In Russ).]
11. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020;92(7):747–54. doi: 10.1002/jmv.25807
12. Горелов АВ, Николаева СВ, Акимкин ВГ. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):57–62. [Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG. New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky*. 2020; 99(6):57–62. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62

УДК 616.33/34-053.2:616-003.6-089.87

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-62-64

Множественные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей

А.Н. Шапкина^{1,2}, Е. С. Шмырева³, Е. П. Яковлева³, М. В. Козлова^{2,3}, Т.С. Чернышенко¹

¹ Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Владивосток, Россия; ² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Институт хирургии, Владивосток, Россия; ³ Краевая детская клиническая больница №1, Владивосток, Россия

Цель: проанализировать клиническую картину, тактику лечения и осложнения у детей с множественными магнитными инородными телами (ИТ). **Материал и методы.** Ретроспективный анализ лечения 796 детей с 2013 по сентябрь 2021 г. с ИТ желудка и кишечника. Комплекс исследований включал обзорную рентгенографию брюшной полости, фиброгастро-дуоденоскопию и др. **Результаты.** Из 796 случаев в 33(4,15%) обнаружены магниты. У девяти пациентов множественные магнитные инородные тела (ИТ) проглочены с временным интервалом, фиксированы в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и понадобилось оперативное удаление. У всех обнаружены множественные перфорации различных отделов ЖКТ, что потребовало ушивания стенки кишки, резекции кишки с наложением анастомоза и ушиванием брюшной полости, резекции с наложением анастомоза и оставлением программированной лапаростомы. Во всех случаях наступило выздоровление. Авторами разработан алгоритм ведения детей с ИТ ЖКТ. **Заключение.** Множественные магнитные инородные тела ЖКТ у детей в настоящий момент являются самыми опасными посторонними предметами, сопровождаются большим количеством осложнений, встречаются у детей любого возраста и пола, требуют выполнения сложных и длительных оперативных вмешательств. Заподозрить множественные магнитные ИТ ЖКТ можно при наличии острой хирургической патологии на фоне отсутствия пассажа ретгеноконтрастного ИТ по ЖКТ, при их обнаружении необходимо экстренное оперативное вмешательство.

Ключевые слова: магнитное инородное тело, желудочно-кишечный тракт, дети

Поступила в редакцию 30.09.2021. Получена после доработки 04.10.2021. Принята к печати 11.11.2021.

Для цитирования: Шапкина А.Н., Шмырева Е.С., Яковлева Е.П., Козлова М.В., Чернышенко Т.С. Множественные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 4:62–64. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-62-64

Для корреспонденции: Шапкина Анна Николаевна – канд. мед. наук, доцент Школы биомедицины ДВФУ (690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); доцент Института хирургии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID 0000-0002-0809-8941; e-mail: pedsurg2005@mail.ru

Multiple gastrointestinal magnetic foreign bodies in children

A.N. Shapkina^{1,2}, E.S. Shmireva³, E.P. Yakovleva³, M.V. Kozlova^{3,2}, T.S. Chernyshenko¹

¹ Far Eastern Federal University, School of biomedicine, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Institute of Surgery, Vladivostok, Russia; ³ Regional Children's Hospital # 1, Vladivostok, Russia

Objective: To introduce the analysis of the clinical picture, treatment strategy and complications among children having multiple foreign magnetic bodies (FB). **Methods:** Retrospective analysis of the treatment of 796 children from 2013 to September 2021 having stomach and intestine FB. Comprehensive study included plan radiography of the abdomen, fiberoptic gastroduodenoscopy, etc. **Results:** Magnets were detected in 33 (4.15%) out of 796 cases. 9 patients swallowed multiple foreign magnetic bodies (FB) within time interval. The parts fixed in different parts of gastrointestinal tract (GIT) and required surgical removal. All patients had multiple perforations of different GIT parts. It required suturing gut wall, bowel resection applying gastrointestinal anastomosis and celiorrhaphy, resection applying anastomosis and by leaving the programmed laparostomy. Every patient recovered. Algorithm of supervision of children having FB GIT. **Conclusions:** Multiple foreign magnetic bodies of GIT among children in the current moment are the most dangerous foreign objects accompanied with big amount of complications. They are observed among children of any age and gender and require complicated and long surgical interventions. Multiple foreign magnetic bodies of GIT can be suspected in case of severe surgical pathology along with the lack of passage of radiopaque FB in GIT. Urgent surgical intervention is required in case of detecting it.

Keywords: magnetic foreign body, gastrointestinal tract, children

Received 30 September 2021; Revised 04 October 2021; Accepted 11 November 2021

For citation: Shapkina A.N., Shmireva E.S., Yakovleva E.P., Kozlova M.V., Chernyshenko T.S. Multiple gastrointestinal magnetic foreign bodies in children. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:62–64. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-62-64

Corresponding author: Anna N. Shapkina, MD, PhD, Associate Professor, School of Medicine, Far Eastern Federal University (10 Russkiy Island, Ayax, Vladivostok, 690922, Russian Federation); Associate Professor, Institute of Surgery, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID 0000-0002-0809-8941; e-mail: PedSurg2005@mail.ru

Инородные тела желудочно-кишечного тракта (ИТ ЖКТ) – предметы, которые поступили в органы пищеварительного тракта извне или образовались в самом организме, и по своему составу не могут быть использованы в нормальных условиях как пища. Многие предметы, случайно или намеренно попавшие в ЖКТ, представляют существенную опасность для здоровья и жизни ребенка особенно при несвоевременной диагностике и затрудненном извлечении ИТ [1].

До развития эндоскопии, асептики и серозно-мышечного кишечного шва удаление ИТ ЖКТ носило казуистический характер. В современной клинической практике появились ИТ, ранее не встречавшиеся: магниты, миниатюрные кнопочные батарейки для часов, компьютеров, электронных устройств и т.д., что изменило наши представления о клинической картине и тактике у данной группы пациентов [1, 2].

Случайные ИТ пищеварительного тракта – наиболее распространенные в быту предметы, в большинстве случаев свободно продвигаются по всему ЖКТ, не причиняя вреда здоровью. Чаще встречаются одиночные ИТ. Множественные предметы могут задержаться на уровне пилорического канала желудка и луковицы 12-перстной кишки. Переместившись в тонкую или толстую кишку, они часто, но не всегда, выходят естественным путем.

К наиболее опасным ИТ ЖКТ относятся магнитные игрушки-конструкторы. Характер и тяжесть осложнений, связанных с проглатыванием множественных магнитных ИТ, практически не поддаются прогнозу. Одиночные магниты при адекватном пассаже по ЖКТ выходят самостоятельно через прямую кишку. Проглоченные неодновременно множественные магниты представляют наибольшую опасность из-за возможности сцепления через стенки кишок или желудка, что может привести к некрозу кишки, перфорации, формированию свища, обструкции просвета кишки, перитониту [2, 3]. До манифестации осложнений клиническая картина может полностью отсутствовать или проявляться неспецифичными симптомами [1, 2].

Цель данного исследования – проанализировать клиническую картину, тактику лечения и осложнения у детей с множественными магнитными ИТ в детском многопрофильном стационаре.

Материал и методы

В работе выполнен ретроспективный анализ лечения 796 детей младше 18 лет, поступивших в экстренное хирургическое отделение №1 ГБУЗ КДКБ №1 г. Владивостока с 01.01.2013 по 01.09.2021 с диагнозом: «Инородное тело в пищеварительном тракте» (МКБ Т18.1). Из исследования исключались пациенты с подозрением на ИТ пищевода даже если в процессе эндоскопии предмет мигрировал в нижележащие отделы пищеварительного тракта.

Всем детям с подозрением на ИТ ЖКТ выполняли обзорную рентгенографию брюшной полости в прямой проекции. Если рентгенологически контрастное ИТ определялось в проекции желудка, то выполняли эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ гибким эндоскопом. При наличии множественных ИТ кишечника проводили ежедневный рентген-контроль, и если ИТ не меняли своей локализации в динамике, то решали вопрос о проведении диагностической лапароскопии или лапаротомии с целью удаления ИТ. Если пациент поступал с клинической картиной перитонита, перфорации или непроходимости на фоне множественных ИТ, то выполняли открытое экстренное оперативное вмешательство. Проанализированы результаты лечения оперированных пациентов.

Результаты исследования

Среди извлеченных ИТ 250 составили монеты, 156 батареек, 57 острые инородные тела, а также игрушки и части игрушек, камни, острые ИТ (в том числе иглы), ювелирные изделия. У 33 детей (4,15%) обнаружены магниты. Средний возраст 4,2 года (от 9 месяцев до 14 лет), 69,6% были мальчики.

Из 33 в 17 случаях магнитные ИТ были множественными (от 2 до 32), в двух случаях они были фиксированы в желудке и удалены эндоскопически, в шести проглочены одновременно и вышли естественным путем. У девяти пациентов магнитные ИТ были проглочены с разными временными интервалами, фиксированы в различных отделах ЖКТ и потребовали оперативного удаления. Ни в одном случае других ИТ оперативное лечение не было показано, все дети выписаны с выздоровлением.

Из 9 оперированных детей 6 мальчиков, 3 девочки от 1 до 11 лет. Обнаружено от 2 до 20 магнитных ИТ. Основными жалобами были боли в животе, многократная рвота. В 7 случаях выявлены перитонеальные симптомы уже при первом осмотре, в 2 живот был болезненным, но доступным пальпации (на операции выявлено отсутствие перитонита вследствие плотного сцепления ИТ и создания фистулы без подтекания кишечного содержимого в брюшную полость). Множественные перфорации различных отделов ЖКТ обнаружены у всех пациентов, в семи случаях проведено ушивание стенки кишки, в одном – резекция кишки с наложением анастомоза и ушиванием брюшной полости, в одном – резекция с наложением анастомоза и оставлением программированной лапаростомы (2 санации). Во всех случаях наступило выздоровление. На рисунке представлена рентгенограмма ребенка с длительным (около месяца) стоянием инородных тел в кишечнике и фотография этих (9 магнитов) ИТ (рис. 1). Ребенок находился в нехирургическом стационаре с клиникой, имитирующей острое инфекционное поражение кишечника.

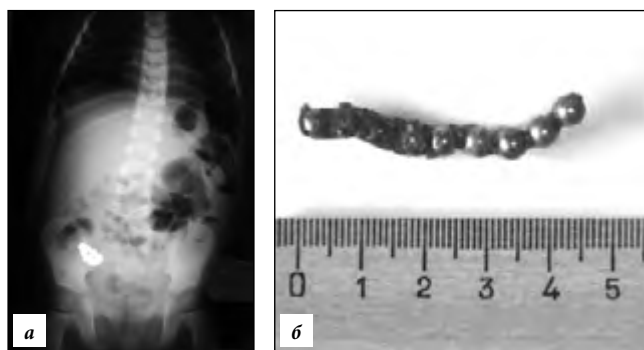


Рис. 1. Длительное стояние ИТ в подвздошной кишке (около месяца).

а – Рентгенограмма ребенка перед оперативным вмешательством;
б – Послеоперационная фотография этих ИТ (9 магнитов).

Обсуждение полученных данных

В последние годы количество публикаций, посвященных опасности проглатывания множественных ИТ, значительно возросло [1-4]. Большинство авторов говорит о неспецифичности клинической картины, причем крайне сложно выявить причину, когда клиническая картина неярко выражена и проходит под манифестацией воспалительного процесса, а также под видом непроходимости кишечника, будто обусловленной спаечной болезнью. Крайне редко ИТ кишечника вызывают клиническую картину нехирургических заболеваний органов брюшной полости, которая выражена настолько четко, что у врача даже не возникает мысли об ИТ как причине данного состояния.

На основании наблюдения и лечения детей с ИТ ЖКТ нами предложен алгоритм ведения, который включает и случаи проглатывания магнитных ИТ (рис. 2).

Тактика лечения при проглатывании детьми множественных ИТ в разных странах примерно одинакова [1, 2]: дети, которые проглотили магнитные ИТ, подлежат немедленной госпитализации в хирургический стационар; лечебная тактика при проглатывании магнитных ИТ зависит от локализации, времени с момента их попадания в просвет пищеварительного канала и наличия осложнений; при фиксированных магнитах в пищеварительном канале тактика должна быть активной – оперативное лечение (выжидательная тактика динамического наблюдения за пассажем проглоченных магнитных шариков по желудочно-кишечному тракту не оправдана), а их удаление предотвращает развитие тяжелых осложнений – кишечной непроходимости, перфорации, перитонита.

Операцию чаще выполняют лапаротомным доступом. Некоторые авторы предлагают лапароскопический доступ для удаления магнитных ИТ. В руках опытного хирурга данный способ эффективен в большинстве случаев [3, 4].

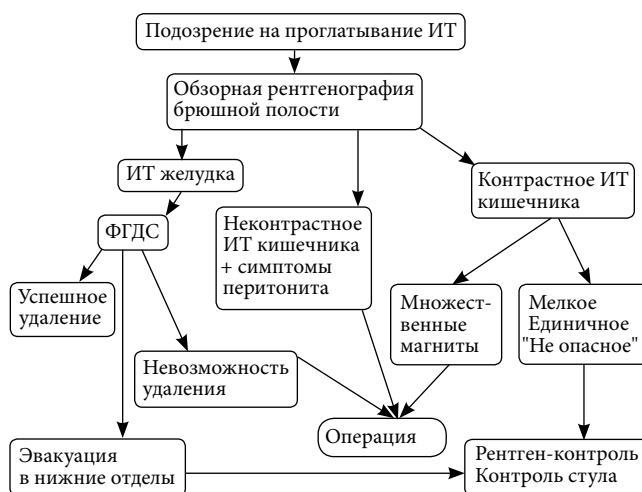


Рис. 2. Лечебно-диагностический алгоритм при ИТ кишечника.

Выводы

Множественные магнитные инородные тела в настоящий момент – самые опасные посторонние предметы в ЖКТ у детей, сопровождаются большим количеством осложнений, встречаются у детей любого возраста и пола, требуют выполнения сложных и длительных оперативных вмешательств. Заподозрить множественные магнитные ИТ ЖКТ следует при наличии острой хирургической патологии на фоне отсутствия пассажа ретгенконтрастного ИТ по ЖКТ. При их выявлении требуется экстренное оперативное вмешательство.

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.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АНШ, ЕПЯ
Сбор и обработка материала – АНШ, ЕПЯ, ЕСШ, МВК, ТСЧ

Статистическая обработка – ТСЧ

Написание текста – АНШ, МВК

Редактирование – АНШ

Литература / References

1. Yh Han, J K Youn, Ch Oh, S Lee, J-M Seo, H-Y Kim. Ingestion of multiple magnets in children. *J Pediatr Surg.* 2020;55(10):2201-2205. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.11.021.
2. X Huang, J Hu, Zh Xia, X Lin. Multiple magnetic foreign body ingestion in pediatric patients: a single-center retrospective review. *Pediatr Surg Int.* 2021;37(5):639-643. doi: 10.1007/s00383-020-04814-w.
3. M J Alfonzo, C R Baum. Magnetic Foreign Body Ingestions. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(10):698-702. doi: 10.1097/PEC.0000000000000927.
4. Y Zheng, Zh Zhang, K Yan, H Guo, M Li, M Lian, Zh Liu. Retrospective analysis of pediatric patients with multiple rare-earth magnets ingestion: a single-center experience from China. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):179. doi: 10.1186/s12887-021-02642-y.

УДК 616-053.3:159.942.6:15.9.922.76-056.49:34

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-65-69

Особенности раннего неонатального периода несовершеннолетних правонарушителей

Д.А. Яхьева-Онихимовская¹, С.М. Колесникова¹, Е.Н. Супрун², В.В. Филиппова¹¹ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия;² Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Цель: выявление перинатальных факторов риска как дифференциальных предикторов насильственных и ненасильственных преступлений среди детей и подростков, попавших под внимание подразделений по делам несовершеннолетних органов внутренних дел Российской Федерации. **Материал и методы.** Изучение данных перинатального анамнеза 148 несовершеннолетних правонарушителей сопоставимого возраста (13-16 лет), отобранных методом сплошной выборки в ходе клинического наблюдения когортного ретроспективного исследования. **Результаты.** Дети из группы контроля в половине случаев были «поздними недоношенными» (48%), с белково-энергетической недостаточностью (частота встречаемости СЗРП 56,8%; индекс массы тела $56,1 \pm 13,65$), начало жизни которых сопровождалось низкой оценкой по шкале Апгар ($6,9 \pm 1,81$). С первых минут жизни они требовали urgent терапии в родильном зале (35,9%) и последующего лечения в ПИТе (25,7%) вследствие поражения дыхательной системы (асфиксия 11,5%, РДС 19,6%, эпизоды апноэ 16,2%) и нарастающей дисфункции ЦНС (ВЖК II-IV ст. 24,3%). В последующем они демонстрировали срыв ранней неонатальной адаптации и клиническую картину реализации внутриутробных нарушений развития плода, возникшую как вследствие неправильного обмена веществ, так и длительного кислородного голодания (гипоплазия надпочечников 27,7%, кардиомиопатия 29,7%, гипоксия 48,6%). **Заключение.** Выявленная в ходе исследования стартовая белково-энергетическая недостаточность, сопровождающаяся течением как острого, так и хронического кислородного голодания могла оказать влияние на формирование деструктивного поведения в группе несовершеннолетних правонарушителей.

Ключевые слова: несовершеннолетние правонарушители, педиатрия, неонатальная адаптация, развитие ребенка
Поступила в редакцию 08.10.2021. Получена после доработки 12.10.2021. Принята к печати 26.10.2021

Для цитирования: Яхьева-Онихимовская Д.А., Колесникова С.М., Супрун Е.Н., Филиппова В.В. Особенности раннего неонатального периода несовершеннолетних правонарушителей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 4:65–69. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-65-69

Для корреспонденции: Яхьева-Онихимовская Дарья Алиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ИПКЗС (680009, г. Хабаровск ул. Краснодарская, 9); ORCID: 0000-0002-4355-9504; e-mail: elven5@yandex.ru

Early neonatal features of juvenile offenders

D.A. Yakhieva-Onikhimovskaia¹, S.M. Kolesnikova¹, E.N. Suprun^{1,2}, V.V. Filippova¹¹ Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia;² Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Objective: Identification of perinatal risk factors as differential predictors of violent and non-violent crimes among children and adolescents who come under the attention of juvenile departments of the internal affairs bodies of the Russian Federation. **Methods:** Study of the perinatal history data of 148 juvenile offenders of comparable age (13-16 years old), selected using continuous sampling method in the course of a clinical observational cohort retrospective study. **Results:** Children from the control group in half of the cases were "late premature" (48%), with protein-energy malnutrition (frequency of occurrence of FGRP 56.8% BMI 56.1 ± 13.65). The beginning of their life was accompanied by a low score according to Apgar scale (6.9 ± 1.81). From the first minutes of life, they required urgent therapy in the delivery room (35.9%) and subsequent treatment at the ICU (25.7%) due to the damage of the respiratory system (asphyxia 11.5%, RDS 19.6%, episodes of apnea 16.2%) and increasing dysfunction of the central nervous system (IVH II-IV grade 24.3%). Subsequently, they demonstrated a disruption of early neonatal adaptation and a clinical picture of the realization of intrauterine fetal developmental disorders, which arose both as a result of improper metabolism and of a prolonged oxygen starvation (adrenal hypoplasia 27.7%, cardiomyopathy 29.7%, hypoxia 48.6%). **Conclusions:** The initial protein-energy deficiency revealed in the course of the study if accompanied by the course of both acute and chronic oxygen starvation could influence the formation of destructive behavior in the group of juvenile offenders.

Keywords: juvenile offenders, pediatrics, neonatal adaptation, child development

Received 08 October 2021; Revised 12 October 2021; Accepted 26 October 2021

For citation: Yakhieva-Onikhimovskaia D.A., Kolesnikova S.M., Suprun E.N., Filippova V.V. Early neonatal features of juvenile offenders. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:65–69. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-65-69

Corresponding author: Daria A. Yakhieva-Onikhimovskaia, MD, PhD, associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology of Postgraduate Institute for Public Health Workers (680009, Khabarovsk, Krasnodarskaya st., 9). ORCID: 0000-0002-4355-9504; e-mail: elven5@yandex.ru

Противоправное поведение несовершеннолетних остается серьезной и распространенной проблемой [1, 2]. Глобальная рецессия, быстро растущее экономическое неравенство и тенденция к исчезновению среднего класса формируют условия для роста детской и подростковой преступности в развитых странах [3]. Так, ежегодные медицинские и судебные издержки от последствий преступлений, совершенных несовершеннолетними, в США оцениваются в сотни миллиардов долларов [4].

Несмотря на то, что с середины 1990-х годов уровень преступности среди молодежи в Российской Федерации имеет устойчивую тенденцию к снижению [5], межведомственная полемика относительно судьбы несовершеннолетних преступников остается довольно острой: с социальной точки зрения дети-правонарушители попадают под «перекрестный огонь» между воспитанием молодежи и наказанием преступников, между психолого-педагогической реабилитацией и жестким контролем пенитенциарной системы. Нарушения детского поведения, характеризующиеся ростом экстернальной агрессии, неповиновением и ростом преступности, неизбежно влияют на социализацию молодежи [2, 3, 4].

Обсуждение роли социального неблагополучия (сравнительная нехватка социальных и экономических ресурсов) в причинно-следственной связи преступлений неизбежно сводится к дилемме: большинство преступников происходит из неблагополучных семей, однако множество людей из неблагополучных семей не становятся преступниками [6–10]. Чтобы объяснить этот социальный феномен, необходимо выяснить биологические механизмы формирования анти-социального поведения, которые определяются уже в раннем детстве и лишь усугубляются экосоциальной семейной депривацией [7, 8, 11, 12, 13]. Понимание биологических процессов, лежащих в основе противоправного поведения подростков, имеет решающее значение для формирования системы превентивной медико-социальной помощи детям из группы риска.

Цель настоящей работы состояла в исследовании перинатальных факторов риска как дифференциальных предикторов насильственных и ненасильственных преступлений среди детей и подростков, попавших под внимание подразделений по делам несовершеннолетних органов внутренних дел Российской Федерации (ПДН).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Центра временного содержания несовершеннолетних правонарушителей УВМД России по Хабаровскому краю (ЦВСНП). В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 24.06.1999 № 120-ФЗ «Об основах системы профилактики безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних» в ЦВСНП помещаются несовершеннолетние, совершившие административное правонарушение или общественно-опасное деяние до

достижения возраста, с которого наступает уголовная ответственность за это деяние, а также дети, направляемые по приговору или постановлению суда в специальные учебно-воспитательные учреждения закрытого типа (СУВУЗТ). При оформлении в СУВУЗТ ребенок проходит комплекс медико-лабораторных обследований, включающий осмотр рядом узких специалистов, лабораторно-диагностический скрининг и работу с медицинской документацией (ф-112/у, ф-003/у).

С помощью метода сплошной выборки проведен обсервационный когортный ретроспективный анализ перинатального анамнеза 148 подростков в возрасте 13–16 лет за период с января 2015 по август 2021 гг. В исследовании учитывались лица с полными данными перинатального анамнеза, собранным пакетом медицинских документов для отправки в СУВУЗТ, и разрешением законных представителей несовершеннолетних на получение медицинской информации.

В качестве группы сравнения методом случайной выборки исследовались дети сходного возраста ($n=43$), не попадавшие под внимание органов ПДН и не содержащиеся в ЦВСНП. Нами изучалась обозначенная выше медицинская документация, собранная на базе «Родильного дома №2» г. Хабаровска. Критерии включения в группу сравнения сопоставимы с критериями группы исследования.

Анализ проводился по следующим параметрам: пол ребенка; срок гестации; вес и рост при рождении (включая наличие детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ и ОНМТ)); наличие синдрома задержки развития плода (СЗРП); оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах; реанимационные действия, понадобившиеся ребенку в родильном зале (тактильная стимуляция и подача увлажненного кислорода через лицевую маску либо интубация); последующий перевод в палату интенсивной терапии (ПИТ); антибиотикотерапия у ребенка (АБТ); диагноз ребенка (асфиксия, гипоксия, респираторный дистресс-синдром (РДС), эпизоды апноэ, синдром аспирации меконием (САМ), врожденные пороки развития (ВПР), синдром малых аномалий развития (СМАР), наличие гемодинамически значимых фетальных коммуникаций (ГЗФК), гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС), гипоплазия надпочечников, кардиомиопатия (КМП), внутрижелудочковые кровоизлияния II–IV степени (ВЖК), реализация внутриутробного инфицирования (ВУИ), травма шейного отдела позвоночника (ШОП), нейро-мышечная дистония, факотомозы); тип вскармливания; желтуха 4 степени по Крамеру и выше (понадобились ли фототерапия и/или операция заменного переливания крови для решения этой проблемы); синдром срыгиваний и наличие патологической убыли массы тела (ПУМТ).

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ STATISTICA 12.5 и EXCEL. Данные обрабатывали методом вариационной статистики

Таблица 1

Фенотипический портрет новорожденного группы исследования

Параметры	Группа исследования n=148	Группа контроля n=43	p*
Средний срок гестации, мес.	36,8 ±2,27	38,81 ±1,48	p≤0,05*
«Поздний недоношенный» ребенок, %	48 (71)	2,3 (1)	p≤0,05*
Средний вес	2694 ±773,7 г.	3354 ±458,4 г.	p≤0,05*
ЭНМТ и ОНМТ, %	9,5 (14)	-	p≤0,05*
Средний рост	47,6 ±3,74 см	50,5 ±4,05см	p≤0,05*
Средняя оценка по Апгар на 1 мин.	6,9 ±1,81	7,7 ±0,82	p≤0,05*
Средняя оценка по Апгар на 5 мин.	8,2 ±1,01	8,7 ±0,63	p≤0,05*
СЗРП: частота встречаемости, %	56,8 (84)	18,6 (8)	p≤0,05*
СЗРП: индекс массы тела	56,1 ±13,65	66,4 ±8,85	p≤0,05*

с определением t-критерия достоверности по Стьюденту ($p < 0,05$). Исследование взаимосвязи определяемых признаков проводилось методом корреляционного анализа с вычислением парного коэффициента корреляции Пирсона. Проверка гипотезы равенства коэффициентов корреляции проходила по критерию χ^2 Пирсона. Статистически достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05^*$.

Все исследования выполнены с соблюдением этических норм. Все законные представители участников исследования были осведомлены о научной стороне проблемы и дали добровольное информированное согласие на проведение исследования в соответствии со ст. 20 Федерального закона от 21.11.11 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Исследование одобрено локальным этическим комитетом при КГБОУ ДПО ИПКЗ (протокол №3 от 14.01.2015), соответствует этическим принципам медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинки, 1964; пересмотр – Шотландия, октябрь 2000).

Результаты исследования

В группе исследования по сравнению с группой контроля достоверно чаще ($p \leq 0,05$) встречались мальчики (80,4%, 119 человек против 53,5%, 23 человека). На долю девочек приходилось 19,6%, 29 человек и 46,5%, 20 человек, соответственно. Почти в половине случаев фенотипический портрет новорожденного из группы исследования имеет особенности «позднего недоношенного ребенка» с признаками белково-энергетической недостаточности (БЭН) и низкой оценкой по шкале Апгар, которая соответствует диагнозу «Средняя и умеренная асфиксия при рождении» (МКБ10: P21.1) (табл. 1).

Первые минуты жизни новорожденных из группы исследования характеризуются острым гипоксическим состоянием и органной ишемией, которые достоверно чаще требовали применения ургентной терапии в родильном зале и длительного последующего

лечения в ПИТе вследствие поражения дыхательной системы и нарастающей дисфункции ЦНС (табл. 2).

В последующие дни жизни дети из группы контроля демонстрировали срыв ранней неонатальной адаптации и клиническую картину внутриутробных нарушений вследствие дистрофии и длительного кислородного голодания (табл. 3).

Дети, попавшие впоследствии под внимание органов юстиции, достоверно чаще находились на искусственном вскармливании в отличие от группы сравнения (29,7%, 44 ребенка против 9,3%, 4 ребенка), в то время как смешанное (17,6%, 26 детей и 25,6%, 11 детей) и грудное вскармливание (52,7%, 78 детей и 65,1%, 28 детей) не имело достоверных отличий между группами.

Помимо очевидных корреляций, выступающих в роли проверочных (корреляции между: параметрами физического развития между собой и в корреляции со сроком гестации; весом и СЗРП и т.д.), нами были обнаружены интересные и требующие анализа корреляции ($p \leq 0,05^*$): вес ребенка при рождении имел слабую обратную корреляцию с синдромом срыгивания (-0,49); обратную корреляцию средней силы с нейро-мышечной дистонией и СМАР (по -0,53), КМП (-0,51); и высокую обратную корреляцию с гипоплазией надпочечников (-0,72). Подобную обратную слабую корреляцию мы наблюдали между ростом и КМП (-0,43), гипоплазией надпочечников (-0,40). СЗРП также обратно коррелирует с ГЗФК (-0,49), КМП (-0,51), гипоплазией надпочечников (-0,74) и нейромышечной дистонией (-0,55). Однако причина развития указанных выше патологических состояний комплексна: значимое влияние на формирование фенотипа ребенка из группы исследования принадлежит не только белково-энергетической недостаточности, но и острой гипоксии, что подтверждается обратными корреляциями между оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте и гипоплазией надпочечников (-0,48), нейромышечной дистонией (-0,54) и КМП (-0,71). Вполне укладывается в клиническую картину течения СМАР тот факт, что дети

Таблица 2

Первые минуты жизни новорожденного из группы исследования

Параметры, %		Группа исследования n=148	Группа контроля n=43	p*
Реанимация в родильном зале	лицевая маска	26,4 (39)	16,2 (7)	p≤0,05*
	интубация	9,5 (14)	2,3 (1)	p≥0,05
	общее:	35,9 (53)	18,6 (8)	p≤0,05*
Перевод в ПИТ		25,7 (38)	7,0 (3)	p≤0,05*
АБТ у ребенка		26,4 (39)	4,7 (2)	p≤0,05*
Парентеральное питание у ребенка		17,6 (26)	2,3 (1)	p≤0,05*
Асфиксия		11,5 (17)	2,3 (1)	p≥0,05
Гипоксия		48,6 (72)	32,6 (14)	p≥0,05
РДС		19,6 (29)	2,3 (1)	p≤0,05*
Эпизоды апноэ		16,2 (24)	-	p≤0,05*
САМ		2,7 (4)	-	p≥0,05
ВПП		8,1 (12)	-	p≥0,05
ВЖК II-IV ст.		24,3 (36)	7,0 (3)	p≤0,05*
Реализация ВУИ		26,4 (39)	7,0 (3)	p≤0,05*

Таблица 3

Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденного из группы исследования

Параметры, %	Группа исследования n=148	Группа контроля n=43	p*
СМАР	18,2 (27)	4,7 (2)	p≤0,05*
Нейромышечная дистония	48 (71)	20,9 (9)	p≤0,05*
Факоматозы	25,7 (38)	-	p≤0,05*
Гипоплазия надпочечников	27,7 (41)	11,6 (5)	p≤0,05*
Кардиомиопатия	29,7 (44)	14 (6)	p≤0,05*
ГЗФК	12,2 (18)	-	p≤0,05*
ГГС	29,7 (44)	14 (6)	p≤0,05*
Синдром срыгивания	30,4 (45)	18,6 (8)	p≥0,05
ПУМТ	17,6 (26)	9,3 (4)	p≥0,05
Желтуха ≥4 ст. по Крамеру	22,3 (33)	16,2 (7)	p≥0,05
Фототерапия	22,3 (33)	16,2 (7)	p≥0,05
ОЗПК	2,0 (3)	-	p≥0,05
Травма ШОП	9,5 (14)	7 (3)	p≥0,05

с данными патологиями реже находились на грудном вскармливании (-0,42) и чаще срыгивали (+0,71). На срыгивания также прямо влияло течение ГГС (+0,63), ВЖК (+0,85), КМП (+0,66), нейромышечной дистонии (+0,65), наличие у ребенка травмы ШОП (+0,65), ГЗФК (+0,42) и гипоплазии надпочечников (+0,64).

Обсуждение полученных данных

Ургентные состояния, развивающиеся в антенатальном периоде в анамнезе детей-правонарушителей, оказывают неоспоримое влияние на состояние ЦНС вследствие гипоксии, ацидоза,

перекисного окисления липидов, а острые нарушения мозгового кровообращения влияют на психоэмоциональное развитие в старшие возрастные периоды [4, 8, 12, 13, 14, 15]. По нашим данным, первые минуты жизни детей – несовершеннолетних преступников – сопровождаются развитием средней и умеренной асфиксии при рождении. Они чаще требуют реанимации в родильном зале с вдыханием кислорода через маску, перевода в ПИТ, антибиотикотерапии и парентерального питания вследствие внутриутробной инфекции, РДС и эпизодов апноэ.

Анализируя фенотипический портрет в группе детей-правонарушителей, нами отмечалось пре-

обладание «поздних недоношенных» мальчиков с синдромом задержки развития плода. Согласно данным Tully [15] и медицинского скрининга Tripathi [14] в раннем и позднем детстве «поздних недоношенных» детей имеется повышенный риск развития гиперактивности, депрессии, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, пограничного интеллектуального развития, когнитивной и мнестической дисфункции.

Важно отметить, что последствия эмоциональных нарушений «поздних недоношенных» сохраняются в подростковом возрасте, что является сильным предиктором развития противоправного поведения в будущем [14, 15]. Таким образом, исследованные нами несовершеннолетние правонарушители реализуют указанные выше факторы риска, формируя общественно-опасное поведение не только под влиянием социальной среды, но и в связи с нервно-психическим фенотипом «позднего недоношенного» ребенка.

Период ранней постнатальной адаптации детей, в дальнейшем попавших под внимание органов уголовно-исправительной системы, нельзя назвать гладким: начавшуюся на раннем этапе и описанную выше гипоксию головного мозга усиливали гипертензионно-гидроцефальный синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния, функционирующие фетальные коммуникации. Подобное длительное кислородное голодание являлось серьезным стрессовым фактором и не могло пройти бесследно. Особенности формирования поведенческого фенотипа несовершеннолетних правонарушителей были усугублены органическими нарушениями, что согласуется с материалами наших зарубежных коллег. Так, по данным Kim и соавт. [13], воздействие хронического стресса влияет на регуляцию эмоциогенных центров головного мозга и интеллектуальное здоровье ребенка. Хроническое воздействие стресса связано с миндалевидным телом и областями префронтальной коры, важными для управления эмоциями. Нарушение регуляции миндалевидного тела и коры головного мозга ведет к развитию депрессии, тревожных и посттравматических стрессовых расстройств, импульсивной агрессии и злоупотреблению психоактивными веществами, что в дальнейшем наблюдается в поведении детей из группы правонарушителей.

Таким образом, неонатальная гипоксия, белково-энергетическая недостаточность и особенности социальной среды являются значимым фактором младенческой инвалидизации и смертности, а также отдаленных последствий при формировании деструктивного поведения несовершеннолетних правонарушителей. Профилактика ante- и неонатальных осложнений может служить прогностическим критерием развития фенотипа малолетнего преступника.

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. Korkmaz MN, Erden G. Risk factors related to child delinquency. *Türk Psikoloji Yazıları*. 2010; 13(25):76–87.
2. Swisher R. R., Dennison Ch. R. Educational Pathways and Change in Crime Between Adolescence and Early Adulthood. *J Res Crime Delinq*. 2016; 53(6): 840–871. doi: 10.1177/0022427816645380
3. Cohen M.A., Piquero A.R. New evidence on the monetary value of saving a high risk youth. *J Quantitative Criminology*. 2009; 25:25–49. <https://doi.org/10.1007/s10940-008-9057-3>
4. Costello E.J., Mustillo S., Erkanli A., Keeler G., Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60:837–844. doi:10.1001/archpsyc.60.8.837
5. Яхьева-Онихимовская Д.А., Колесникова С.М. Заболеваемость несовершеннолетних правонарушителей Хабаровского Края и ЕАО. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2021; 3: 26–28. [Yakhieva-Onikhimovskaia D.A., Kolesnikova S.M. Morbidity of juvenile delinquents of the Khabarovsk Territory and the EAO. *Healthcare of the Far East*. 2021; 3: 26–28. (in Russ).]
6. Wikström P.-O. H., Treiber K. Social Disadvantage and Crime: a Criminological Puzzle. *Am Behav Sci*. 2016; 60(10): 1232–1259. <https://doi.org/10.1177/0002764216643134>
7. Sampson R. J. Whither the sociological study of crime? *Annual Review of Sociology*; 2000: 26, 711–714. doi: 10.1146/Annurev. Soc.26.1.711
8. Lee AR, Bahn GH. Trends of Mental Disorders and Treatment Continuity Predictors of New Patients in the Paediatric Psychiatry Clinic of a University Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9613. doi: 10.3390/ijerph18189613.
9. Dodge K.A., Greenberg M.T., Malone P.S. Conduct Problems Prevention Research Group. Testing an idealized dynamic cascade model of the development of serious violence in adolescence. *Child Development*. 2008;79:1907–1927. doi: 10.1111/j.1467-8624.2008.01233.x
10. Cheung C-K, Ngai N-P, Ngai SS-Y. Family strain and adolescent delinquency in two Chinese cities, Guangzhou and Hong Kong. *J Child Fam Stud*. 2007; 16(5):626–641. <https://doi.org/10.1007/s10826-006-9112-3>
11. H. Toplumsal Eşitsizlik Temelinde Çocuk Suçluluğu (Isparta-Van Karşılaştırması) *Sosyoloji Dergisi*. 2007;17:293–311.
12. Farrington DP, Jolliffe D, Loeber R, Stouthamer-Loeber M, Kalb LM. The concentration of offenders in families, and family criminality in the prediction of boys' delinquency. *J Adolesc*. 2001;24(5):579–596. doi: 10.1006/jado.2001.0424
13. Kim P, Evans G.W., Angstadt M., Ho S.S., Sripada C.S. Effects of childhood poverty and chronic stress on emotion regulatory brain function in adulthood. *Proceed. National Acad. Sci. USA*. 2013;110(46):18442–18447. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308240110>
14. Tripathi T. Long-term neurodevelopmental outcomes of infants born late preterm: a systematic review. *Dove Medical Press*. 2015; 5: C. 91–111. <https://doi.org/10.2147/RRN.S44062>
15. Tully K. P. The relationship between infant feeding outcomes and maternal emotional well-being among mothers of late preterm and term infants. a secondary, exploratory analysis. *Adv. Neonatal Care*. 2017. 7(1): 65–75. doi: 10.1097/ANC.0000000000000322

УДК 616-053.3:616-097.3:612.392.84

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-70-79

Особенности формирования специфических IgG4-антител к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ

С.Н. Денисова¹, О.В. Тарасова¹, А. Ни³, В.А. Ревякина², Л.И. Ильенко¹, Е.С. Сахарова¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия;³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: изучение показателей специфических IgG4-антител к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ. **Материал и методы.** При когортном исследовании 259 здоровых детей первого года жизни проводилось комплексное изучение специфических IgG4 к молочным белкам. Дети проживали в пяти городах РФ: 60 детей в Москве, 50 младенцев в Санкт-Петербурге, 55 детей были из Казани, 43 ребенка в Хабаровске и 51 ребенок во Владивостоке. Для количественного определения в копрофильтратах специфических IgG4 антител к белку коровьего молока (БКМ), бета-лактоглобулину (β-ЛГ), α-лактальбумину (α-ЛА), казеину и белку козьего молока (КМ) использовался неконкурентный иммуноферментный анализ. **Результаты.** При сравнительной оценке частоты обнаружения IgG4 к молочным белкам у здоровых младенцев в возрасте 2,5 месяцев жизни из Москвы и Санкт-Петербурга наибольшая частота высоких IgG4 была обнаружена к БКМ и козьему молоку у детей из Санкт-Петербурга. У младенцев из гг. Казани, Хабаровска и Владивостока наибольшая частота повышенных показателей IgG4 к молочным белкам также была диагностирована в первые три месяца жизни на грудном вскармливании при отсутствии каких-либо клинических симптомов пищевой непереносимости. С возрастом у всех детей из вышеуказанных городов отмечалось снижение частоты специфических IgG4 к молочным белкам, и к 8-ми месяцам жизни составляла единичные случаи. **Заключение.** В городах Центрального и Дальневосточного округов РФ была обнаружена достаточно высокая частота повышенных IgG4 к молочным белкам у 2-месячных детей на грудном вскармливании во всех указанных городах. В связи с этим можно предположить, что IgG4 были получены от матерей во внутриутробном периоде и после рождения с грудным молоком. Наличие высокой частоты повышенных показателей специфических IgG4 к молочным белкам, вероятно, было связано с характером питания матерей во время беременности и в период лактации.

Ключевые слова: специфические IgG4, дети, регионы РФ

Поступила в редакцию 30.06.2021. Получена после доработки 19.10.2021. Принята к печати 10.11.2021.

Для цитирования: Денисова С.Н., Тарасова О.В., Ни А., Ревякина В.А., Ильенко Л.И., Сахарова Е.С. Особенности формирования специфических IgG4-антител к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;4:70–79. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-70-79

Для корреспонденции: Денисова Светлана Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии №2 ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (117879, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1); ORCID: 0000-0003-4854-1925; e-mail: sdenisova@yandex.ru

Features of the formation of specific IgG4 antibodies to milk proteins in healthy young children living in different megalopolises of the Russian Federation

S.N. Denisova¹, O.V. Tarasova¹, A. Ni³, V.A. Revyakina², L.I. Ilyenko¹, E.S. Sakharova¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, RF; ² Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, RF; ³ Pacific State Medical University, Vladivostok, RF

Objective: Study specific IgG4 antibodies to milk proteins indexes in healthy babies living in different Russian megalopolises.

Methods: The complex research of the specific IgG4 antibodies to milk proteins during cohort study of 259 healthy babies of the first year of life. Children lived in five Russian cities: 60 children in Moscow, 50 newborns – in Saint Petersburg, 55 children came from Kazan, 43 children lived in Khabarovsk and 51 – in Vladivostok. Non-competitive enzyme-linked immunosorbent assay was used to quantify specific IgG4 antibodies to cow milk proteins (CMP), beta-lactoglobulin (β-LG), alpha-lactalbumin (α-LA), casein and goat's milk protein (GM) in coprofiltrates. **Results:** The highest frequency of the high IgG4 was discovered to CMP and goats' milk was observed among children from Saint Petersburg during comparative assessment of the frequency of defining IgG4 to milk proteins in healthy newborns aged 2.5 months living in Moscow and Saint-Petersburg. The highest frequency of IgG4 increased rates to milk proteins among newborns from Kazan, Khabarovsk and Vladivostok was diagnosed during first three months of life on breastfeeding without any clinical symptoms of food intolerance. With age decrease of the frequency of specific IgG4 to milk proteins were observed among all babies from above-mentioned cities. By 8 month of life it made isolated cases. **Conclusions:** High frequency of increased IgG4 to milk proteins among 2 months old babies on breastfeeding was observed in the cities of Central and Far Eastern districts of Russian Federation. In this regard it can be supposed that IgG4s were got from mothers in the prenatal period and after birth through breastfeed. The presence of high frequency of the increased indexes of specific IgG4 to milk proteins probably was related to mothers' nutrition habits during pregnancy and lactation periods.

Keywords: specific IgG4, babies, Regions of the Russian Federation

Received 30 June 2021; Revised 19 October 2021; Accepted 10 November 2021

For citation: Denisova S.N., Tarasova O.V., Ni A., Revakina V.A., Il'enko L.N. Sakharova E.S. Features of the formation of specific IgG4 antibodies to milk proteins in healthy young children living in different megalopolises of the Russian Federation, *Pacific Medical Journal*. 2021;4:70–79. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-70-79

Corresponding author: Svetlana N. Denisova, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics No 2 of the PF Russian National Research Medical University named after NI Pirogov, (1 Ostrovityanova st., Moscow, 117879, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-4854-1925; e.mail: sndenisova@yandex.ru

Развитие иммунной системы продолжается до 7-10-летнего возраста, представляя собой нелинейный процесс, который не коррелирует непосредственно с антропометрическими или функциональными характеристиками организма. Иммуногенез сопровождается дифференцировкой В- и Т-лимфоцитов, которые отвечают на активацию TCR-рецепторов при взаимодействии с антигеном и главным комплексом гистосовместимости [1, 2]. Иммунологическая память имеет индивидуальный характер и приобретается в течение всей жизни, притом что наследственные факторы определяют конституциональный иммунитет и индивидуальную иммунореактивность на конкретный спектр антигенов [3, 4].

Возникновение пищевой аллергии (ПА) связано с нарушением оральной иммунной толерантности у детей [5]. После рождения дифференцировка приращенных пищевыми антигенами и биоксеногенами Т-наивных клеток кишечника-ассоциированной лимфоидной ткани осуществляется, вероятно, при участии IgA и факторов трансформации роста, секретируемых эпителиальными клетками молочной железы матери [6]. Включение иммунных факторов в реализацию аллергического воспаления при пищевой сенсibilизации опосредуют IgE и IgG. Гуморальный иммунитет новорожденного обеспечивают в основном материнские IgG. Способность к синтезу собственных IgG появляется после двухмесячного возраста, при этом происходит постепенная элиминация материнских антител [7]. Среди подклассов IgG наибольший интерес в контексте развития аллергической сенсibilизации представляют IgG4.

В исследованиях было показано, что IgG4 обладают протективным эффектом и могут участвовать в формировании иммунологической толерантности при длительном воздействии антигена [8]. Подтверждением важной роли этих антител являются данные о взаимосвязи снижения выраженности симптомов аллергии с увеличением уровня специфических IgG и снижением уровня аллергенспецифических IgE. Также было установлено, что поддержание толерантности к белкам коровьего молока коррелировало с высоким уровнем соответствующих специфических IgG [9]. Интересные данные о роли IgG в формировании оральной толерантности у здорового потомства были добыты в экспериментальных исследованиях [10]. Результаты, полученные в эксперименте на животных, показали формирование оральной толерантности у потомства с участием неонатального Fc-фрагмента (FcRn) – рецептора Fc-фрагмента IgG, который экспрессируется дендритными клетками. Связывание комплекса овальбумина и специфических

IgG с этими рецепторами стимулировало формирование оральной толерантности у потомства и предотвращало развитие IgE-опосредованной анафилаксии за счет индукции Tregs [10].

Однако несмотря на обширные исследования, проводимые с целью выявления и изучения различных иммунных факторов, участвующих в формировании, как пищевой толерантности, так и пищевой сенсibilизации, ряд вопросов, касающихся участия IgE-опосредованных и IgG-опосредованных иммунных реакций, остается недостаточно изученным.

Цель настоящей работы состояла в исследовании показателей специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ.

Материал и методы

Проводилось комплексное изучение концентрации специфических IgG4 к молочным белкам в копрофильtrate у 259 здоровых детей первого года жизни, проживающих в Москве (n=60), Санкт-Петербурге (n=50), Казани (n=55), Хабаровске (n=43) и Владивостоке (n=51).

Критериями включения детей в исследование являлись:

- ♦ пол – девочки и мальчики;
- ♦ возраст – от 2 месяцев до 8 месяцев жизни;
- ♦ все дети были доношенные;
- ♦ масса и длина тела у всех детей соответствовали нормальному гармоничному физическому развитию, в соответствии с центильными таблицами для данной возрастной группы;
- ♦ на начало и в процессе проведения исследования дети были практически здоровы;
- ♦ у детей не было аллергических реакций на момент проведения исследования и в анамнезе;
- ♦ отсутствие каких-либо других видов питания, кроме указанных адаптированных молочных смесей на данный период наблюдения;
- ♦ у пациентов не было острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и тяжелых инфекций;
- ♦ дети не получали пробиотики;
- ♦ к началу наблюдения дети не получали прикорм;
- ♦ у детей не было признаков перинатальной энцефалопатии;
- ♦ письменное согласие родителей на участие в наблюдении.

Критериями исключения детей из исследования были:

- ♦ дети, находящиеся на смешанном вскармливании;

- ♦ дети с аллергическими заболеваниями и реакциями;
- ♦ дети с острыми заболеваниями на момент проведения исследования;
- ♦ отсутствие письменного согласия родителей на участие в наблюдении;
- ♦ участие в другой исследовательской программе в течение последних трех месяцев.

Для количественного определения в копрофиль-тратах специфических IgG4 к белку коровьего молока (БКМ), бета-лактоглобулину (β -ЛГ), α -лактальбумину (α -ЛА), казеину и белку козьего молока (КМ) применялся неконкурентный иммуноферментный анализ с использованием тест-систем фирмы Dr.Fooke (Германия) [патент изобретения №2633749 «Способ диагностики пищевой аллергии»].

При сравнительном анализе частоты специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста изучались:

1. Динамика частоты IgG4 к молочным белкам в зависимости от возраста детей в каждом городе.

2. Динамика частоты IgG4 к молочным белкам в зависимости от возраста детей и вида вскармливания в каждом городе.

3. Сравнительные отличия между городами частоты IgG4 к молочным белкам в зависимости от возраста детей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA фирмы StatSoftInc (США). Производился расчет средних значений признака (M), стандартных ошибок среднего признака (m), средних квадратичных отклонений (σ). По U-критерию Манна-Уитни была оценена достоверность различий при значениях вероятности $p < 0,05$. Данные в группах расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$ или статистически высоко значимые при $p < 0,001$. При анализе таблиц сопряженности для оценки статистической значимости различий двух относительных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона. Данные в группах расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$ или статистически высоко значимые при $p < 0,001$.

Таблица 1

Частота повышенного содержания специфических IgG4 антител к молочным белкам у здоровых детей первого полугодия жизни из гг. Москвы и Санкт-Петербурга

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β-ЛГ 3		α-ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	Возраст 2,77±0,84 мес.									
I.Москва n=60	7	11,6	3	5,0	2	3,3	9	15,0	4	6,6
II. Санкт Петербург n=50	18	36,0	10	20,0	3	6,0	8	16,0	11	22,0
	Возраст 4,97±0,37 мес.									
I. Москва n=60	4	6,6	10	16,6	5	8,3	2	3,3	5	8,3
II.Санкт-Перебург n=50	12	24,0	4	8,0	6	12,0	8	16,0	11	22,0
Примечание: В зависимости от возраста I-I Москва II-II Санкт-Петербург		I-I χ²=0,901; P ₁₋₁ >0,05 χ²=4,22; P ₂₋₂ =0,04 χ²=1,36; P ₃₋₃ >0,05 χ²=4,904; P ₄₋₄ =0,027 χ²=0,12; P ₅₋₅ >0,05					II-II χ²=1,714; P ₁₋₁ >0,05 χ²=2,99; P ₂₋₂ >0,05 χ²=1,099; P ₃₋₃ >0,05 χ²=0,00; P ₄₋₄ >0,05 χ²=0,00; P ₅₋₅ >0,05			
Примечание: Возраст 2,77±0,84 мес. I-II Москва-Санкт- Петербург		I-II χ²=9,195; P ₁₋₁ =0,003 χ²=5,888; P ₂₋₂ =0,016 χ²=0,674; P ₃₋₃ >0,05 χ²=0,021; P ₄₋₄ >0,05 χ²=5,445; P ₅₋₅ =0,016								
Примечание: Возраст 4,97±0,37 мес. I-II Москва-Санкт- Петербург		I-II χ²=6,592; P ₁₋₁ =0,011 χ²=1,844; P ₂₋₂ >0,05 χ²=0,407; P ₃₋₃ >0,05 χ²=5,295; P ₄₋₄ =0,022 χ²=4,098; P ₅₋₅ =0,043								

*критерий χ^2 Пирсона, различия достоверны при $p < 0,05$

Результаты исследования

Частота повышенных показателей специфических IgG4 к БКМ у здоровых детей Москвы в возрасте 2,5 месяцев жизни на фоне естественного вскармливания составляла от 20% к альфа-лактальбумину до 10% случаев к БКМ. У младенцев такого же возраста Санкт-Петербурга обнаружены специфические IgG4 от 44% к БКМ до 24% случаев к белку козьего молока. При сравнительной оценке частоты обнаружения IgG4 к молочным белкам между младенцами обоих городов в возрасте 2,5 месяцев жизни наибольшая частота высоких IgG4 выявляется в Санкт-Петербурге к БКМ (44% и 10%, соответственно) и козьему молоку (24% и 6,7%, соответственно). Тогда как частота IgG4 к альфа-лактальбумину была выше у детей из Москвы (20% и 8%, соответственно). При этом на естественном вскармливании в 2,5 месяца жизни IgG4 к β -лактальбумину не были обнаружены ни у младенцев из Москвы, ни у малышей из Санкт-Петербурга.

У большинства наблюдаемых здоровых младенцев из этих городов обнаруживается латентная асимптотическая IgE сенсibilизация к молочным белкам. Так, частота латентной IgE сенсibilизации у детей составила в г. Москве от 46,7% до 33,3%, в г. Санкт-Петербурге от 80% до 53,3%. Повышенная концентрация IgG4 к молочным белкам у здоровых младенцев в периоде 2,5 и 5-ти месяцев жизни, как на естественном, так и на искусственном вскармливании была значительно ниже по сравнению с частотой аллергенспецифических IgE к указанным видам белков.

После перевода на искусственное вскармливание к 5-месячному возрасту частота обнаружения IgG4 к молочным белкам была примерно одинаковой

у младенцев из обоих городов, но значительно ниже, чем в 2,5 месячном возрасте на естественном вскармливании (табл.1).

С увеличением возраста детей сохранялась тенденция к снижению частоты обнаружения специфических IgG4 к молочным белкам и к 8-месячному возрасту практически составляли единичные случаи (табл. 2, 3).

При сравнительном анализе частоты обнаружения специфических IgG4 к молочным белкам из Москвы и Санкт-Петербурга значимые отличия имели место только в возрасте 2,5 месяцев жизни на естественном вскармливании. Так, у детей из Санкт-Петербурга частота повышенных IgG4 к БКМ и козьему молоку была достоверно выше, чем у младенцев из Москвы (табл. 1, 2, 3).

У младенцев первых трех месяцев жизни на естественном вскармливании из Москвы и Санкт-Петербурга отмечалась повышенная концентрация IgG4 к белку коровьего молока, казеину, альфа-лактальбумину и козьему молоку в пределах +1 класса. С возрастом, несмотря на перевод на искусственное вскармливание, у здоровых младенцев из обоих городов концентрация специфических IgG4 к белку коровьего молока, белковым фракциям коровьего молока, а также к козьему молоку достоверно снижалась до нормальных возрастных величин (табл. 4).

Таким образом, у детей из Москвы и Санкт-Петербурга с возрастом отмечалось снижение частоты специфических IgG4 к молочным белкам и к 7-8-месячному возрасту после перевода детей на искусственное вскармливание составляла единичные случаи. Наибольшая частота повышенных IgG4 к молочным белкам была диагностирована в первые три месяца жизни

Таблица 2

Частота повышенного содержания специфических IgG4 антител к молочным белкам у здоровых детей 5-6 месяцев жизни из гг. Москвы и Санкт-Петербурга

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела										
	БКМ 1		Казеин 2		β-ЛГ 3		α-ЛА 4		Козье молоко 5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
	Возраст 4,97±0,37 мес.										
I.Москва n=60	4	6,6	10	16,6	5	8,3	2	3,3	5	8,3	
II. Санкт-Петербург n=50	12	24,0	4	8,0	6	12,0	8	16,0	11	22,0	
	Возраст 6,09±0,55 мес.										
I. Москва n=60	5	8,3	4	6,6	3	5,0	1	1,6	3	5,0	
II.Санкт-Петербург n=50	5	10,0	0	0	1	2,0	0	0	3	6,0	
Примечание: В зависимости от возраста I-I Москва II-II Санкт-Петербург		I-I χ2=0,12; P1-1> 0,05 χ2=2,911; P2-2>0,05 χ2=0,536; P3-3>0,05 χ2=0,00; P4-4>0,05 χ2=0,536 P5-5>0,05					II-II χ2=3,473; P1-1>0,05 χ2=2,99; P2-2>0,05 χ2= 3,84; P3-3=0,05 χ2=8,696; P4-4=0,004 χ2=5,316; P5-5=0,022				

Таблица 3

Частота повышенного содержания специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей второго полугодия жизни из гг. Москвы и Санкт-Петербурга

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β-ЛГ 3		α-ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	Возраст 6,09±0,55 мес.									
I.Москва n=60	5	8,3	4	6,6	3	5,0	1	1,6	3	5,0
II. Санкт-Петербург n=50	5	10,0	1	2,0	1	2,0	1	2,0	3	6,0
	Возраст 7,28±0,42 мес.									
I. Москва n=60	1	1,7	3,0	5,0	1	1,7	1	1,7	2	3,3
II.Санкт-Петербург n=50	2	4,0	0	0	0	0	0	0	1	2,0
Примечание: В зависимости от возраста I-I Москва II-IIСанкт-Петербург	I-I χ ² = 2,189; P ₁₋₁ >0,05 χ ² =0,029; P ₂₋₂ >0,05 χ ² = 2,621; P ₃₋₃ >0,05 χ ² =0,858; P ₄₋₄ >0,05 χ ² =2,621; P ₅₋₅ >0,05					II-II χ ² =0,95; P ₁₋₁ >0,05 χ ² =0,869; P ₂₋₂ >0,05 χ ² =0,869; P ₃₋₃ >0,05 χ ² =0,869; P ₄₋₄ >0,05 χ ² =0,758; P ₅₋₅ >0,05				
Примечание: Возраст 6,09±0,55 мес. I-II Москва-Санкт-Петербург	I-II χ ² =0,092; P ₁₋₁ >0,05 χ ² =1,369; P ₂₋₂ >0,05 χ ² =0,07; P ₃₋₃ >0,05 χ ² =0,017; P ₄₋₄ >0,05 χ ² =0,053; P ₅₋₅ >0,05									
Примечание: Возраст 7,28±0,42 мес. I-II Москва-Санкт-Петербург	I-II χ ² =0,574; P ₁₋₁ >0,05 χ ² =2,613; P ₂₋₂ >0,05 χ ² =0,852; P ₃₋₃ >0,05 χ ² =0,852; P ₄₋₄ >0,05 χ ² =0,192; P ₅₋₅ >0,05									

Таблица 4

Динамика показателей специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей Москвы и Санкт-Петербурга ($M \pm m$)

Возраст (мес.)	Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г. Москва				
	БКМ	Казеин	β -ЛГ	α -ЛА	Козье молоко
2,77±0,84 n=60	1,67±0,79	1,51±0,63	1,25±0,64	1,39±0,77	1,45±0,72
4,97±0,37 n=60	1,64±0,63	1,64±0,93	1,37±0,69	1,28±0,64	1,61±0,75
6,16±0,32 n=60	1,52±0,77	1,31±0,73	1,19±0,70	1,12±0,65*	1,25±0,73
7,28±0,42 n=60	1,21±0,60**	1,24±0,59*	1,08±0,49	0,99±0,51**	1,05±0,63**
Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г. Санкт-Петербург					
2,88±0,97 n=50	2,08±0,93	1,88±0,82	1,62±0,63	1,62±0,89	1,94±0,71
5,17±0,47 n=50	2,06±1,09	1,61±0,66	1,54±0,73	1,72±0,81	1,91±0,99
6,09±0,55 n=50	1,60±0,79**	1,17±0,41***	1,14±0,57***	1,22±0,58*	1,40±0,74***
7,36±0,70 n=50	1,40±0,63***	1,14±0,49***	1,12±0,52***	1,03±0,51***	1,19±0,57***

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

на грудном вскармливании при отсутствии каких-либо клинических симптомов пищевой непереносимости.

Результаты исследования частоты специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых младенцев из Казани, Хабаровска и Владивостока представлены в таблицах 5 и 6. Так, частота повышенных IgG4 к БКМ и другим белковым фракциям коровьего молока, а также козьему молоку у здоровых детей на естественном вскармливании в возрасте 2-3 месяцев жизни была высокой во всех указанных городах. При этом ни у одного ребенка не было замечено клинических симптомов пищевой непереносимости.

Частота обнаружения IgG4 к казеину и к козьему молоку у детей из Владивостока на естественном вскармливании первых трех месяцев жизни достоверно превышала аналогичные значения у младенцев из Казани и Хабаровска. У детей 5-месячного возраста после перевода их на искусственное вскармливание

не отмечалось значимого снижения этих показателей во всех указанных городах (табл. 5). Однако, начиная с 6-месячного возраста, частота обнаружения повышенных IgG4 к большинству молочных белков достоверно снижалась до единичных случаев или исчезновения специфических IgG4 (табл. 6, 7).

У здоровых младенцев, появляется латентная асимптоматическая IgE-сенсibilизация к БКМ, и козьему молоку, частота которой составила во Владивостоке от 76,3% до 47,1%, в Хабаровске от 48,8% до 30,2%, в Казани от 41,8% до 21,8% случаев. Сравнительный анализ показывает, что повышенный уровень IgG4 у здоровых младенцев, находящихся на смешанном вскармливании в первые пять месяцев жизни, встречается значительно реже аллергенспецифических IgE.

При анализе концентрации специфических IgG4 к молочным белкам у младенцев первых трех месяцев жизни на естественном вскармливании из

Таблица 5

Частота повышенного содержания специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей первого полугодия жизни из Владивостока, Хабаровска и Казани

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β -ЛГ 3		α -ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст 2,50±1,02 мес.										
I. Владивосток n=51	8	15,7	13	25,5	9	17,6	9	17,6	15	29,4
II. Хабаровск n=43	7	16,3	2	4,6	4	9,3	10	23,3	2	4,6
III. Казань n=55	14	25,4	10	18,2	13	23,6	10	18,2	9	16,4
Возраст 4,89±0,48 мес.										
I. Владивосток n=51	6	11,8	9	17,6	8	15,7	4	7,8	8	15,7
II. Хабаровск n=43	13	6,9	5	11,6	2	4,6	3	6,9	4	9,3
III. Казань n=55	12	21,8	10	18,2	8	14,5	11	20,0	8	14,5
Примечание: В зависимости от возраста I-I Владивосток II-II Хабаровск III-III Казань	I-I $\chi^2=0,331$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,927$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,071$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=2,204$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=2,751$; $P_{5-5}>0,05$		II-II $\chi^2=1,811$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=1,4$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,717$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=4,44$; $P_{4-4}=0,036$ $\chi^2=0,717$; $P_{5-5}>0,05$		III-III $\chi^2=0,201$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=1,471$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,059$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,07$; $P_{5-5}>0,05$					
Примечание: Возраст 2,50±1,02 мес. I-II Владивосток- Хабаровск I-III Владивосток-Казань II-III Хабаровск-Казань	I-II $\chi^2=0,006$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,266$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=1,363$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,455$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=9,655$; $P_{5-5}>0,002$		I-III $\chi^2=1,535$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,495$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,909$; $P_{3-3}<0,05$ $\chi^2=0,005$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=2,572$; $P_{5-5}>0,05$		II-III $\chi^2=1,207$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=4,112$; $P_{2-2}=0,043$ $\chi^2=3,458$; $P_{3-3}=0,063$ $\chi^2=0,008$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=3,322$; $P_{5-5}>0,05$					
Примечание: Возраст 4,89±0,48 мес. I-II Владивосток- Хабаровск I-III Владивосток-Казань II-III Хабаровск-Казань	I-II $\chi^2=0,618$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=1,505$; $P_{2-2}<0,05$ $\chi^2=2,988$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,025$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,854$; $P_{5-5}>0,05$		I-III $\chi^2=1,897$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,005$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,027$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,219$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,027$; $P_{5-5}>0,05$		II-III $\chi^2=4,101$; $P_{1-1}=0,043$ $\chi^2=0,718$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=2,578$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,343$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,617$; $P_{5-5}>0,05$					

Таблица 6

Частота повышенного содержания специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей
5-6 месяцев жизни из Владивостока, Хабаровска и Казани

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β -ЛГ 3		α -ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст 4,89±0,48 мес.										
I.Владивосток n=51	6	11,8	9	17,6	8	15,7	4	7,8	8	15,7
II. Хабаровск n=43	3	6,9	5	11,6	2	4,6	3	6,9	4	9,3
III. Казань n=55	12	21,8	10	18,2	8	14,5	11	20,0	8	14,5
Возраст 6,15±0,39 мес.										
I. Владивосток n=51	4	7,8	1	1,9	3	5,9	3	5,9	1	1,9
II.Хабаровск n=43	2	4,6	1	2,3	2	4,6	0	0	5	11,6
III.Казань n=55	1	1,8	2	3,6	1	1,8	9	0	0	0
Примечание: В зависимости от возраста I-I Владивосток II-II Хабаровск III-III Казань	I-I $\chi^2=0,001$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=7,096$; $P_{2-2}=0,008$ $\chi^2=2,547$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,153$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=5,971$ $P_{5-5}=0,015$		II-II $\chi^2=0,212$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=2,867$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,108$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,124$; $P_{5-5}>0,05$		III-III $\chi^2=10,555$; $P_{1-1}=0,002$ $\chi^2=5,986$; $P_{2-2}=0,015$ $\chi^2=5,93$; $P_{3-3}=0,015$ $\chi^2=12,222$; $P_{4-4}<0,001$ $\chi^2=8,627$; $P_{5-5}=0,004$					

Владивостока, Хабаровска и Казани отмечалась повышенная концентрация IgG4 к БКМ, казеину, альфа-лактальбумину и козьему молоку в пределах +1 класса. С возрастом у всех здоровых младенцев из вышеуказанных городов концентрация специфических IgG4 достоверно снижалась до нормальных возрастных величин (табл. 8).

Обсуждение полученных данных

В течение длительного времени основное внимание при изучении антителных механизмов развития аллергических и атопических заболеваний уделялось аллергенспецифическим IgE. В последние десятилетия получены убедительные доказательства участия в патофизиологии атопии определенных подклассов IgG. Так, было показано, что материнские IgG обладают протективным эффектом в отношении развития сенсibilизации к аллергену у детей. Авторы определили сильную корреляционную связь между специфическими IgG в грудном молоке, пуповинной крови и материнской крови. При этом у детей от матерей с высокой концентрацией специфических IgG отсутствовала IgE сенсibilизация к данному антигену, и материнские IgG сохранялись у ребенка до 6-месячного возраста, определяя, таким образом, раннее иммунное программирование [11]. В настоящее время считается, что основным механизмом развития пищевой

непереносимости является увеличение проницаемости стенки кишечника с попаданием пищевых антигенов в общий кровоток и развитием IgG-опосредованного иммунного ответа, сопровождающегося снижением количества противовоспалительных цитокинов, в частности IL-10 [12]. Делались попытки использовать измерения концентрации специфических IgG/IgG4 в качестве диагностических маркеров пищевой непереносимости или пищевой сенсibilизации, в том числе при атопическом дерматите [8]. Есть сведения о том, что у детей с IgE сенсibilизацией к белкам коровьего молока на фоне употребления молока были более высокие показатели IgG4 к лактоглобулину по сравнению с детьми, которые его не употребляли, что указывало на роль IgG4 в поддержании оральной толерантности [13]. Кроме того, необходимо отметить, что специфические IgG к пищевым антигенам достаточно часто обнаруживаются при отсутствии клинических проявлений. Поэтому, в настоящее время считается, что у здоровых людей наличие специфических IgG4 отражает, прежде всего, факт контакта с аллергеном и не позволяет сделать вывод о наличии аллергической сенсibilизации [8].

При сравнительной оценке частоты выявления IgG4 к молочным белкам у здоровых младенцев в возрасте 2,5 месяцев жизни из Москвы и Санкт-Петербурга наибольшая частота высоких IgG4 нами обнаружена к БКМ и козьему молоку у детей из Санкт-Петербурга.

Таблица 7

Частота повышенного содержания специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей второго полугодия жизни из Владивостока, Хабаровска и Казани

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β -ЛГ 3		α -ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст 6,15 $\pm$ 0,39 мес.										
I.Владивосток n=51	4	7,8	1	1,9	3	5,9	3	5,9	1	1,9
II. Хабаровск n=43	3	6,9	1	2,3	2	4,6	0	0	5	11,6
III. Казань n=55	1	1,8	2	3,6	1	1,8	0	0	0	0
Возраст 7,17 $\pm$ 0,43 мес.										
I. Владивосток n=51	1	1,9	0	0	0	0	2	3,9	0	0
II.Хабаровск n=43	2	4,6	0	0	2	4,6	1	2,3	4	9,3
III.Казань n=55	0	0	1	1,81	0	0	0	0	0	0
Примечание: В зависимости от возраста I-I Владивосток II-II Хабаровск III-III Казань	I-I $\chi^2=1,893$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=1,01$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=3,091$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,21$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=1,01$; $P_{5-5}>0,05$		II-II $\chi^2=0,212$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=1,012$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=1,02$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,124$; $P_{5-5}>0,05$		III-III $\chi^2=1,068$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,403$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=1,068$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{5-5}>0,05$					
Примечание: Возраст 6,15 $\pm$ 0,39 мес. I-II Владивосток- Хабаровск I-III Владивосток-Казань II-III Хабаровск-Казань	I-II $\chi^2=0,025$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,015$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,07$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=2,613$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=3,649$; $P_{5-5}=0,057$		I-III $\chi^2=1,954$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,324$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=1,081$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,151$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=1,03$; $P_{5-5}>0,05$		II-III $\chi^2=1,49$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,178$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,573$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=6,382$; $P_{5-5}=0,012$					
Примечание: Возраст 7,17 $\pm$ 0,43 мес. I-II Владивосток- Хабаровск I-III Владивосток-Казань II-III Хабаровск-Казань	I-II $\chi^2=0,547$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=2,424$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,192$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=4,955$; $P_{5-5}=0,027$		I-III $\chi^2=1,089$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,324$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,151$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{5-5}>0,05$		II-III $\chi^2=2,611$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,79$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=2,611$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=1,292$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=5,334$; $P_{5-5}=0,021$					

У младенцев из гг. Казани, Хабаровска и Владивостока наибольшая частота повышенных показателей IgG4 к молочным белкам также диагностирована в первые три месяца жизни на грудном вскармливании при отсутствии каких-либо клинических симптомов пищевой непереносимости. С возрастом у всех детей из вышеуказанных городов отмечалось снижение частоты специфических IgG4 к молочным белкам, и к 8-ми месяцам жизни составляла единичные случаи.

Заключение

Полученные данные указывают на высокую частоту повышенных IgG4 к молочным белкам у 2-месячных детей на грудном вскармливании в городах Центрального и Дальневосточного округов РФ, которая не имела достоверных отличий у младенцев, проживавших во всех указанных городах. Учитывая

отсутствие региональных отличий при достаточно высокой частоте повышенных IgG4 к молочным белкам у 2-х месячных детей на грудном вскармливании во всех указанных городах можно предположить, что IgG4 были получены от матерей во внутриутробном периоде и после рождения с грудным молоком. Наличие высокой частоты повышенных показателей специфических IgG4 к молочным белкам, вероятно, было связано с характером питания матерей во время беременности и в период лактации.

В связи с этим можно предположить, что в наших исследованиях у здоровых младенцев IgG4 были получены от матерей во внутриутробном периоде и после рождения с грудным молоком. Наличие повышенных IgG4 к молочным белкам у наблюдаемых здоровых детей, вероятно, было связано с характером питания матерей, как во время беременности, так и в период

Таблица 8

Динамика показателей специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей
Владивостока, Хабаровска и Казани ($M \pm m$)

Возраст, мес. $M \pm m$	Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г.Владивосток				
	БКМ	Казеин	β -ЛГ	α -ЛА	Козье молоко
2,50 $\pm$ 1,02 n=51	1,63 $\pm$ 0,96	2,04 $\pm$ 0,78	1,58 $\pm$ 0,87	1,55 $\pm$ 0,81	2,02 $\pm$ 0,90
4,89 $\pm$ 0,48 n=51	1,47 $\pm$ 0,90	1,60 $\pm$ 0,84*	1,49 $\pm$ 0,83	1,30 $\pm$ 0,83	1,67 $\pm$ 0,84*
6,15 $\pm$ 0,39 n=51	1,40 $\pm$ 0,69	1,20 $\pm$ 0,53**	1,31 $\pm$ 0,72	1,29 $\pm$ 0,68	1,32 $\pm$ 0,66**
7,17 $\pm$ 0,43 n=51	1,23 $\pm$ 0,51*	1,13 $\pm$ 0,53***	1,06 $\pm$ 0,52**	1,27 $\pm$ 0,18	1,03 $\pm$ 0,47***
Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г.Хабаровск					
2,6 $\pm$ 0,90 n=43	1,67 $\pm$ 0,80	1,48 $\pm$ 0,69	1,29 $\pm$ 0,76	1,57 $\pm$ 0,89	1,11 $\pm$ 0,83
5,2 $\pm$ 0,58 n=43	1,64 $\pm$ 0,63	1,43 $\pm$ 0,74	1,29 $\pm$ 0,63	1,26 $\pm$ 0,69	1,42 $\pm$ 0,81
6,1 $\pm$ 0,62 n=43	1,38 $\pm$ 0,65	1,16 $\pm$ 0,49*	1,20 $\pm$ 0,64	1,02 $\pm$ 0,55*	1,58 $\pm$ 0,89*
7,4 $\pm$ 0,84 n=43	1,18 $\pm$ 0,55**	1,08 $\pm$ 0,46**	1,21 $\pm$ 0,99	1,14 $\pm$ 0,65	1,28 $\pm$ 0,74
Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г.Казань					
2,97 $\pm$ 0,61 n=55	1,96 $\pm$ 0,91	1,81 $\pm$ 0,86	1,69 $\pm$ 0,93	1,53 $\pm$ 0,89	1,76 $\pm$ 0,74
5,06 $\pm$ 0,64 n=55	1,98 $\pm$ 0,99	1,71 $\pm$ 0,83	1,55 $\pm$ 0,81	1,56 $\pm$ 0,94	1,57 $\pm$ 0,78
6,07 $\pm$ 0,61 n=55	1,36 $\pm$ 0,60***	1,35 $\pm$ 0,65**	1,22 $\pm$ 0,59**	1,09 $\pm$ 0,60**	1,18 $\pm$ 0,45***
7,22 $\pm$ 0,65 n=55	1,03 $\pm$ 0,53***	1,20 $\pm$ 0,60***	1,14 $\pm$ 0,51***	0,99 $\pm$ 0,15***	1,04 $\pm$ 0,46***

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

лактации. При этом у младенцев из наблюдаемых регионов РФ имела место одинаковая тенденция динамики частоты повышенных IgG4 к молочным белкам, которая зависела только от их возраста. Учитывая снижение частоты повышенных специфических IgG4 после трех месяцев жизни, с минимальной их частотой к 8 месяцам жизни, у детей происходила постепенная элиминация материнских антител, что совпадало с результатами наблюдений других авторов [7,14,15]. Полученные данные также подтверждают точку зрения некоторых исследователей [11,12], что наличие специфических IgG4 отражает факт внутриутробного и раннего неонатального контакта с пищевыми аллергенами матери, которые ребенок получил в виде материнских IgG4 в антенатальном и в раннем постнатальном периоде.

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.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – О.В.Т., С.Н.Д., В.А.Р., А.Н., Л.И.И.

Сбор и обработка материала – О.В.Т., С.Н.Д., А.Н., ЕСС

Статистическая обработка – О.В.Т., С.Н.Д., А.Н., В.А.Р.

Написание текста – О.В.Т., С.Н.Д., А.Н., В.А.Р., ЕСС

Редактирование – С.Н.Д., А.Н., Л.И.И.

Литература:

1. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.
2. Gotthardt D., Trifinopoulos J., Sexl V., Putz E.M. JAK/STAT Cytokine Signaling at the Crossroad of NK Cell Development and Maturation. *Front. Immunol.* 2019; 10:2590. doi: 10.3389/fimmu.2019.02590.
3. Ygberg S., Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler. *Acta Paediatr.* 2012;101(2): 120–7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x.
4. Renz H., Adkins B.D., Bartfeld S., Blumberg R.S., Farber D.L., Garssen J., Ghazal P., Hackam D.J., Marsland B.J., McCoy K.D.,

- Penders J., Prinz I., Verhasselt V., von Mutius E., Weiser J.N., Wesemann D.R., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity-early priming for life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(4):1212-1214. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.019.
5. Commins SP. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr. Clin. North Am.* 2015; 62(6):1523-9. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.013.
 6. Klose C.S.N. and Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat. Immunol.* 2016; 17(7):765-74. doi: 10.1038/ni.3489.
 7. J.P. van den Berg, E.A.M. Westerbeek, F.R.M. van der Klis, G.A.M. Berbers, R.M. van Elburg. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev.* 2011; 87(2): 67-72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003.
 8. Wichmann K., Heratizadeh A., Werfel T. In-vitro diagnostic in atopic dermatitis: Options and limitations. *Allergol. Select.* 2017;1(2):150-159. doi: 10.5414/ALX01549E
 9. Perezábad L., Reche M., Valbuena T. Rosina López-Fandiño, Elena Molina, Iván López-Expósito. Oral food desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy: immunological changes underlying desensitization. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(1):35-42. doi: 10.4168/aa.2017.9.1.35.
 10. Ohsaki A, Venturelli N, Buccigrosso TM, Osganian SK, Lee J, Blumberg RS, Oyoshi MK. Maternal IgG immune complexes induce food allergen-specific tolerance in offspring. *J. Exp. Med.* 2018 Jan 2; 215(1): 91-113. doi: 10.1084/jem.20171163.
 11. Lupinek C., Hochwallner H., Johansson C., Mie A., Rigler E., Scheynius A., Alm J., Valenta R. Maternal allergen-specific IgG might protect the child against allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):536-548. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.051.
 12. Shakoor Z, AlFaifi A, AlAmro B, AlTawil LN, AlOhaly RY. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. *Ann Saudi Med.* 2016; 36(6): 386-390. doi: 10.5144/0256-4947.2016.386.
 13. Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJ, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, van Hoffen E. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1103-10. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02749.x.
 14. Davies A.M., Sutton B.J. Human IgG4: a structural perspective. *Immunol. Rev.* 2015; 268(1): 139-59. doi: 10.1111/imr.12349.
 15. J.P. van den Berg, E.A.M. Westerbeek, F.R.M. van der Klis, G.A.M. Berbers, R.M. van Elburg. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev.* 2011; 87(2): 67-72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003.

УДК 616.153.455.008.64-053.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-80-84

Неонатальные гипогликемии у детей с факторами риска

Е.В. Анциферова^{1,2}, Т.Е. Таранушенко¹, Н.Г. Киселева¹, Е.А. Беляева², Т.И. Донская²¹Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;²Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия

Цель: анализ клинико-лабораторных особенностей и динамики гликемии с уточнением сроков стабилизации глюкозы крови в раннем неонатальном периоде у детей с факторами риска по развитию данного состояния. **Материал и методы.** Проведено открытое, ретроспективное, сплошное, одноцентровое исследование, предназначенное для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейшей тактики наблюдения новорожденных детей с факторами риска по развитию гипогликемии (дети с крупной массой тела при рождении, дети от матерей с сахарным диабетом, новорожденные с задержкой внутриутробного развития). Целевой группой наблюдения были 522 новорожденных ребенка обоего пола в раннем неонатальном периоде (от 0 до 7 дня жизни). **Результаты.** В работе содержатся данные по частоте впервые выявленной гипогликемии у новорожденных с факторами риска по развитию данного состояния, клинико-лабораторным особенностям, динамике гликемии в течение раннего неонатального периода, а также сроки стабилизации глюкозы крови (возраст достижения нормогликемии). Неонатальная гипогликемия выявлена у 40,2% обследуемых детей, при этом лабораторная манифестация в первые сутки жизни отмечена в 62,9% случаев с последующей нормализацией уровня глюкозы крови в течение 24 часов у 73,3% новорожденных детей. Значительные снижения глюкозы крови отмечены в 54,8% случаев, потребовавших терапии гипогликемического состояния с парентеральным назначением 10% раствора глюкозы, в 40,5% случаев гипогликемия купировалась на фоне пероральной коррекции 5% раствора глюкозы и у 4,8% детей стабилизация глюкозы достигнута после введения докорма. **Заключение.** Представлены результаты наблюдения у новорожденных детей, имеющих факторы риска по развитию гипогликемий (дети с крупной массой тела при рождении, сахарный диабет у матери, новорожденные с задержкой внутриутробного развития). К особенностям неонатальной гипогликемии отнесены: отсутствие характерных клинических проявлений у 89% детей. Бессимптомное течение гипогликемии подтверждает важность и необходимость мониторинга гликемии в раннем неонатальном периоде для проведения своевременной и адекватной терапии.

Ключевые слова: новорожденные дети, диабетическая фетопатия, неонатальная гипогликемия

Поступила в редакцию 16.09.2021. Получена после доработки 12.10.2021. Принята к печати 16.11.2021.

Для цитирования: Анциферова Е.В., Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Беляева Е.А., Донская Т.И. Неонатальные гипогликемии у детей с факторами риска. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;4:80–84.

doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-80-84

Для корреспонденции: Таранушенко Татьяна Евгеньевна, – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1); ORCID: 0000-0003-2500-8001№; e-mail: tetar@rambler.ru

Neonatal hypoglycemia in children with risk factors

E.V. Antsiferova^{1,2}, T.E. Taranushenko¹, N.G. Kiseleva¹, E.A. Belyaeva², T.I. Donskaya²¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. Voino-Yasensky, Krasnoyarsk, Russia;²Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Krasnoyarsk, Russia

Objective: The analysis of clinical-laboratory peculiarities and the dynamics of glycemia clarifying the terms of blood glucose stabilization during the early neonatal period in children having risk factors of the development of such state. **Methods:** Open, retrospective, continuous, single-center study was conducted. It was aimed at getting preliminary data that is important for planning further tactics of examining newborns having risk factors on hypoglycemia development (kids having large body weight at birth, children whose mothers have diabetes, newborns having intrauterine growth retardation). The target group of the survey included 522 newborns of both genders in the early neonatal period (from 0 to 7 days of life). **Results:** There is data on the frequency of first indicated hypoglycemia in newborns having risk factors of the development of such state, clinical-laboratory peculiarities, the dynamics of glycemia during early neonatal period, and also the period of blood glucose stabilization (the age of reaching normoglycemia). Neonatal hypoglycemia was detected in 40.2% of examined children. Laboratory manifestation during the first day of life was noticed 62.9% of cases with the further normalization of glucose level in blood in 24 hours in 73.3% of newborns. Significant reduction of blood glucose was observed in 54.8% of cases requiring hypoglycemia therapy with parenteral prescription of 10% glucose solution. Hypoglycemia jugulated against oral correction of 5% glucoses solution in 40.5 % of cases. 4.8% of children got the level of glucose stabilized after introduction of supplementary feeding. **Conclusion:** The results of the newborns having risk factors on hypoglycemia development (kids having large body weight at birth, children whose mothers have diabetes, newborns having intrauterine growth retardation) examinations are presented. The peculiarities of neonatal hypoglycemia are: the absence of a typical clinical symptoms among 89% of children. Asymptomatic course of hypoglycemia confirms the importance and necessity of glycemia monitoring in the early neonatal period in order to conduct timely and adequate therapy.

Keywords: newborns, diabetic fetopathy, hypoglycemia of newborns

Received 16 September 2021; Revised 12 October 2021; Accepted 16 November 2021

For citation: Antsiferova E.V., Taranushenko T.E., Kiseleva N.G., Belyaeva E.A., Donskaya T.I. Neonatal hypoglycemia in children with risk factors. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:80–84. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-80-84

Corresponding author: Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD, professor, head of the department of pediatrics of the IPE. Krasnoyarsk State Medical University named after prof. Voyno-Yasenetsky (1 st. Partizan Zheleznyak, Krasnoyarsk, 660088, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2500-8001; e-mail: tetar@rambler.ru

Гипогликемия новорожденного – это снижение концентрации глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л в неонатальном периоде независимо от срока гестации [1–4]. Неонатальные гипогликемии остаются актуальной проблемой неонатологии и детской эндокринологии. В последние годы дискутируются вопросы мониторинга гликемии в первые дни жизни, обсуждается тактика ведения новорожденных детей при гипогликемическом синдроме, предметом научного поиска является оценка метаболизма в нейронах головного мозга при дефиците глюкозы [1–4].

Для раннего неонатального периода характерна физиологическая незрелость гомеостаза углеводов, поэтому в первые 12 часов после рождения более половины младенцев не способны удерживать «голодовой» уровень глюкозы крови в пределах нормальных значений. Последующая активация глюконеогенеза и энтеральное потребление лактозы обеспечивают достижение нормогликемии к окончанию первых суток жизни. Пролонгирование гипогликемии на более длительный период обусловлено транзиторным гиперинсулинизмом (сахарный диабет у беременной, перинатальная асфиксия), переходящим дефицитом глюкозы (задержка внутриутробного развития, недоношенность), приемом медикаментов беременной женщиной и/или новорожденным (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, вальпроевая кислота, индометацин и др.), а также тяжелой соматической патологией (сепсис, врожденные пороки сердца и др.). Указанные перинатальные факторы являются предикторами транзиторных нарушений углеводного обмена в раннем неонатальном периоде. Наибольшая вероятность снижения уровня глюкозы крови у детей с факторами риска существует в течение 24 часов после рождения и может сохраняться на протяжении 2–3 дней [1–6].

Особенностью неонатальной гипогликемии считается неспецифичность клинической картины. Аналогичные проявления могут быть при других заболеваниях (сепсис, внутрижелудочковые кровоизлияния, асфиксия, врожденные пороки сердца и др.). Дифференциально-диагностические признаки гипогликемии у новорожденных (триада Уиппла) предполагают появление клинических симптомов при низком уровне глюкозы крови, их исчезновение при нормализации лабораторного показателя и повторное возобновление при снижении гликемии [3].

Однако в большинстве случаев неонатальные гипогликемии протекают бессимптомно, даже при существенном отклонении уровня глюкозы крови от нижнего референсного значения. Вместе с тем, по данным литературы, несвоевременная коррекция гипогликемии

в неонатальном периоде приводит к различным неврологическим нарушениям в постнатальной жизни (задержка психомоторного развития, сниженные показатели IQ, нарушение сенсорных и когнитивных функций, поведенческие дефекты и др.). Несколько когортных наблюдений, выполненных в разных странах, продемонстрировали высокую частоту малой мозговой дисфункции у детей, имеющих в анамнезе бессимптомные гипогликемии. Ряд авторов обращает внимание на причастность тяжелой неонатальной гипогликемии к развитию судорожного синдрома в раннем детском возрасте. Указанные обстоятельства определяют необходимость планового мониторинга уровня глюкозы крови в первые дни жизни у детей с факторами риска по нарушению углеводного гомеостаза [2–4, 7, 8].

Научные публикации по частоте выявления и продолжительности низких значений глюкозы в раннем неонатальном периоде, а также способах коррекции и результатах проводимой терапии, очень малочисленны и неоднозначны, что определяет необходимость получения новых современных данных по рассматриваемой проблеме.

Цель настоящего исследования состояла в анализе клинико-лабораторных особенностей и динамики гликемии с уточнением сроков стабилизации глюкозы крови в раннем неонатальном периоде с факторами риска по развитию данного состояния.

Материал и методы

Проведено открытое, ретроспективное, сплошное, одноцентровое исследование, предназначенное для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейшей тактики ведения новорожденных. В работе представлены результаты наблюдения 522 новорожденных детей, имеющих факторы риска по развитию гипогликемии: дети с крупной массой тела при рождении, дети от матерей с сахарным диабетом, новорожденные с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), родившиеся в Красноярском краевом клиническом центре охраны материнства и детства (КККЦОМД) за период 2018 г. Рассматриваемые группы сопоставимы по полу и возрасту.

В соответствии с принятым протоколом ведения новорожденных, с факторами риска по развитию гипогликемии (локальный нормативный документ КККЦОМД, основанный на международных и российских рекомендациях) первое определение глюкозы крови проводилось не позднее 1 часа после рождения и далее – каждые 3 часа в течение первых двух суток, каждые 6 часов в последующие трое суток и 2 раза в день, начиная с 5 суток жизни. Мониторинг глюкозы

крови завершался, если уровень гликемии превышал 2,6 ммоль/л в течение 24 часов на фоне энтерального питания и отсутствия внутривенной инфузии глюкозы. Для оценки физического развития использовалась диаграмма Фентона для недоношенных новорожденных и центильные таблицы ВОЗ – для доношенных.

Критерии включения в исследование: новорожденные, имеющие факторы риска по развитию гипогликемии – крупная масса тела при рождении (по отношению к сроку гестации), сахарный диабет у матери, ЗВУР новорожденного.

Критерии исключения из исследования: новорожденные дети, неимеющие факторов риска по развитию гипогликемий, дети, рожденные вне стационара, дети с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, тяжелые перинатальные поражения центральной нервной системы, реанимационная помощь в раннем неонатальном периоде.

Статистические данные исследуемых качественных признаков представлены абсолютными значениями и процентными долями. Количественные показатели даны в виде медианы и квартилей распределения (Me, Q1, Q2). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по критерию Манна-Уитни, для определения различий качественных признаков использован критерий χ^2 , которые считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Математическая обработка результатов выполнялась с помощью персонального компьютера в пакете прикладных программ MS Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования

За анализируемый период в КККЦОМД родились 3721 ребенок, в исследование включены 522 ребенка (дети, имеющие факторы риска по развитию гипогликемий), из числа которых были сформированы три группы новорожденных:

Первая группа – 88 детей с крупной массой тела к сроку гестации.

Вторая группа – 213 детей от матерей с сахарным диабетом.

Третья группа – 221 ребенок с задержкой внутриутробного развития.

Дети с крупной массой тела при рождении составили 17,0% от числа обследуемых, гипогликемия выявлена у 24 новорожденных детей (27%, рис. 1), из них мальчики составили 67%, девочки – 33% ($p=0,0005$).

Медиана гестационного возраста по группе – 38 недель [38; 39], медиана массы тела – 4280 г [4158; 4443]. Доля детей с массой тела в 90-97 центильном коридоре достигла 67%, соответственно, в 33% наблюдений масса тела превысила 97 центиль. Установленные минимальные значения гликемии – 1,8 ммоль/л [2,1; 2,5]. Клинические проявления гипогликемии в исследуемой группе отсутствовали (не зарегистрированы) в 96% случаев (в том числе

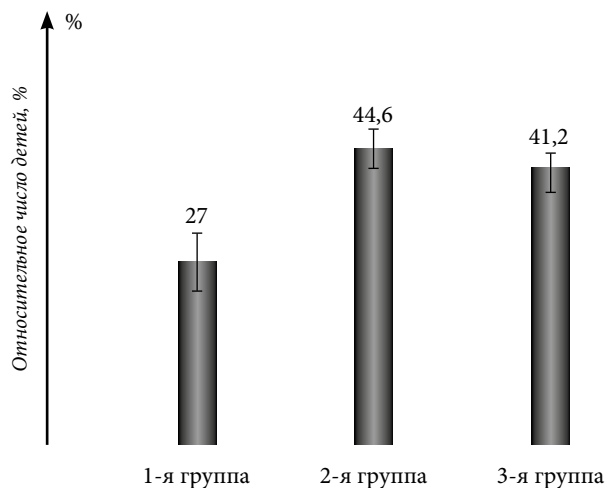


Рис. 1. Частота выявления гипогликемии в группах.

* оценка статистической значимости представлена по расчету χ^2 .

и у ребенка с минимальной гликемией). Однако у 4% детей на фоне низких уровней глюкозы крови отмечены клинические признаки в виде снижения двигательной активности (рис. 2).

Распределение новорожденных по возрасту с учетом срока диагностированной гипогликемии было следующим: в 1 сутки жизни низкие уровни глюкозы крови установлены в 88% случаев, во 2 сутки – 8%, 3 сутки – 4% (рис. 3).

При оценке значений гликемии в динамике отмечено, что у 71% новорожденных самые низкие показатели глюкозы крови диагностированы в 1 сутки жизни, у 25% детей наиболее низкая впервые зарегистрированная гликемия была на вторые сутки и у 4% – на 3 сутки. Терапия купирования неонатальных гипогликемий, в зависимости от уровня гликемии, включала внутривенное введение 10% глюкозы (25% от общего числа наблюдений в группе), пероральное назначение 5% раствора глюкозы (71%), докорм грудным молоком/молочной смесью (4%). Гипогликемия купирована и не имела продолжения у 67% новорожденных в 1 сутки жизни, у 25% на 2 сутки, у 8% на 3 сутки после рождения.

Дети, рожденные от матерей с сахарным диабетом, составили 40,8% от исследуемой когорты, подавляющее большинство детей рождены женщинами с гестационным сахарным диабетом (98%), женщины с сахарным диабетом I типа составили 2% ($p=0,0005$), сахарный диабет II типа у матерей не регистрировался в исследуемой группе. Гипогликемия зафиксирована у 95 новорожденных (44,6%, рис. 1), распределение по полу не выявило значимых различий (мальчики – 50,5%, девочки – 49,5%, $p=0,5284$). Медиана гестационного возраста составила 38 недель [36; 39], медиана массы тела в данной группе детей была 3300 г [2900; 3955]. У 49,5% детей масса тела соответствовала сроку гестации, у 46,3% была выше 90 центиля и в 4,2% не превысила 10 центиль. Минимальный уровень глюкозы в рассматриваемой группе достиг 0,7 ммоль/л [1,9; 2,4] и сопровождался резким снижением двигательной

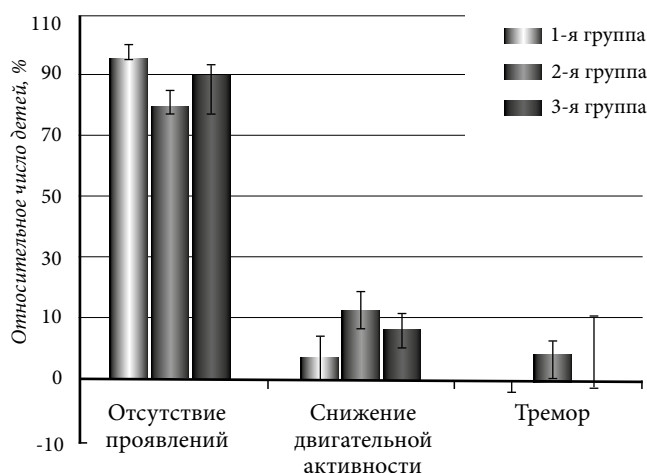


Рис. 2. Распределение новорожденных по клиническим проявлениям при обнаружении минимальных значений гликемии в рассматриваемых группах.

* оценка статистической значимости представлена по расчету χ^2 .

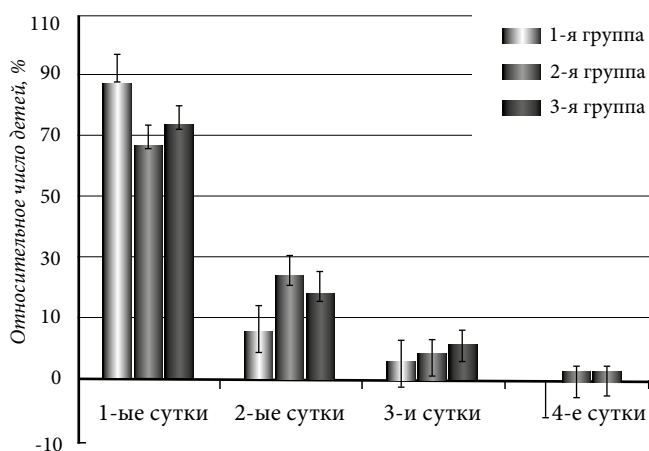


Рис. 3. Распределение новорожденных по возрасту с учетом срока диагностированной гипогликемии в рассматриваемых группах.

* оценка статистической значимости представлена по расчету χ^2 .

активности и рефлексов. Клинические признаки гипогликемии отсутствовали в 81,1% случаев, у 13,7% детей клинические проявления были представлены мышечной гипотонией, в 5,3% наблюдений отмечен тремор конечностей (рис. 2).

Распределение новорожденных с учетом возраста впервые выявленной гипогликемии показал следующее: в 1 сутки жизни низкие значения глюкозы крови установлены в 68,4% наблюдений по данной группе, на 2 сутки – 25,3%, 3 сутки – 5,3%, 4 сутки жизни – 1,1% (рис. 3). Анализируя минимальный уровень гликемии по срокам выявления отмечено, что у 60,0% новорожденных самые низкие значения глюкозы крови зарегистрированы в 1 сутки жизни, у 31,6% – на 2 сутки, у 6,3% – на 3 сутки, у 2,1% детей – на 4 сутки жизни. Лечебная тактика гипогликемии включала парентеральную инфузию глюкозой (у 55,8% новорожденных группы наблюдения), введение раствора глюкозы *per os* (41,1%), докорм грудным молоком/молочной смесью (3,2%). Нормализация уровня глюкозы (без последующих эпизодов снижения) наступила на 1 сутки жизни – у 47,8%, 2 сутки – 30%, 3 сутки – 16,7%, 4 сутки – 4,4%, 5 сутки – 1,1% детей.

Дети с ЗВУР составили 42,3% от числа обследуемых, гипогликемия выявлена у 91 новорожденного (41,2%, рис. 1), из них мальчики – 64,8%, девочки – 35,2% ($p=0,0005$). Медиана гестационного возраста по группе – 38 недель [36; 39], массы тела – 2270 г. [2015; 2525]. Доля детей с массой тела в 3-10 центильном коридоре достигла 24,2%, ниже 3 центиля – 75,8%. Минимальный уровень глюкозы зарегистрирован на уровне 0,9 ммоль/л [2,0; 2,4]. Важно, что клинические признаки гипогликемии отсутствовали в 90,1% (в том числе и у ребенка с минимальными значениями глюкозы крови). В остальных 9,9% случаев клиническими проявлениями гипогликемии были тремор (1,1%), снижение двигательной активности 8,8% (рис. 2). Распределение детей по возрасту при впервые выявленной гипогликемии было следующим: 1 сутки жизни – 73,6%,

2 сутки – 18,7%, 3 сутки – 6,6%, 4 сутки – 1,1 ммоль/л (рис. 3). При динамической оценке показателей гликемии за 5-дневный период наблюдения установлено, что у 63,7% новорожденных самые низкие значения глюкозы крови диагностированы в 1 сутки жизни, у 20,9% детей наиболее низкие показатели гликемии зарегистрированы на 2 сутки, у 11% – на 3 сутки и у 4,4% – на 4–5 сутки жизни. Терапия гипогликемии проводилась внутривенным введением глюкозы (61,7%), пероральным назначением раствора глюкозы (33,0%), докорм грудным молоком/молочной смесью (5,3%). Гипогликемия купирована на 1 сутки жизни – у 42,9% новорожденных, 2 сутки – у 20,9%, 3 сутки – 22% детей, 4 сутки – 4,4%, 5 сутки – 6,6%, на 5, 8, 18 сутки – у 1,1% детей.

Обсуждение полученных данных

Согласно данным проведенного исследования у новорожденных с крупной массой тела при рождении частота гипогликемии была наиболее низкой (по сравнению со 2 и 3 группами наблюдения) – 27% и преобладала у мальчиков. Максимальная частота впервые установленной гипогликемии в данной группе риска приходится на 1-е сутки жизни, при этом минимальные значения гликемии отмечены на 2 и 3 сутки. Стабилизация уровня глюкозы происходит у большинства новорожденных на первые сутки жизни, однако у 33% детей достижение нормогликемии наступает на 2 и 3 сутки жизни.

По данным литературы, нарушения метаболизма углеводов у новорожденных от матерей с сахарным диабетом обусловлены преходящей компенсаторной гиперинсулинемией, повышенной толерантностью к глюкозе и сниженной секрецией глюкагона [3]. При этом, развитие гипогликемии у новорожденных данной группы наступает в первые 6-12 часов после рождения и определяется вариантом сахарного диабета у матери. Так, при сахарном диабете 1 типа существенное

снижение уровня гликемии у ребенка наблюдается уже в первый час после рождения, при сахарном диабете 2 типа концентрация глюкозы у детей меняется гораздо медленнее с развитием гипогликемии через 2 часа, а при гестационном сахарном диабете – через 2-3 часа. Срок нормализации показателей глюкозы крови у новорожденного зависит от ряда причин и составляет обычно 48-72 часа после рождения [3].

Гипогликемия у новорожденных со ЗВУР отмечена в 41% случаев с преобладанием у мальчиков. Самые низкие значения гликемии, как и в предыдущих группах, регистрировались в первые сутки жизни, однако более 20% детей показали ухудшение лабораторных показателей на протяжении последующих 4 дней наблюдения. Указанные изменения углеводного обмена обусловлены отсутствием депо углеводов, неадекватным глюконеогенезом, нарушением периферической чувствительности к инсулину и высокими энергозатратами у детей с ЗВУР. Дополнительными факторами, пролонгирующими гипогликемию, являются гипотермия и нарушения терморегуляции, вследствие недостаточного развития жировой ткани, а также гипоксия, часто встречающаяся у детей данной группы [6, 7, 9]. В 90,1% случаев снижение глюкозы крови не сопровождается значимыми клиническими проявлениями, в том числе при значениях глюкозы крови менее 1 ммоль/л.

Заключение

Представлены результаты наблюдения у новорожденных детей с факторами риска по развитию гипогликемий (дети с крупной массой тела при рождении, сахарный диабет у матери, ЗВУР). Особенностью неонатальной гипогликемии считается отсутствие характерных клинических проявлений. Бессимптомное течение гипогликемии подтверждает важность и необходимость мониторинга гликемии в раннем неонатальном периоде для проведения своевременной и адекватной 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.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ТЕТ, АЕВ, КНГ

Сбор и обработка материала – АЕВ, БЕА, ДТИ

Статистическая обработка – АЕВ

Написание текста – ТЕТ, АЕВ, КНГ

Редактирование – ТЕТ, АЕВ, КНГ

Список литературы:

1. Chandran S., Rajadurai V.S., Alim A., Haium A., Hussain K. Current perspectives on neonatal hypoglycemia, its management, and cerebral injury risk. *Journals Research and Reports in Neonatology*. 2015;5:17-30. doi: 10.2147/RRN.S55353
2. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Лазарева О.В., Калюжная И.И. Гипогликемии у новорожденных: обзор литературы и описание клинического случая. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:(4):251-262. [Taranushenko T.E., Kiseleva N.G., Lazareva O.V., Kalyuzhnaya I.I. Hypoglycemia in newborns: literature review and case report. *Endocrinology problems*. 2019;65:(4):251-262 (In Russ).] doi: 10.14341/probl8336.
3. Иванов Д.О. *Нарушения обмена глюкозы у новорожденных*. СПб.: Изд-во Н-Л, 2011;64 [Ivanov D.O. *Glucose metabolism disorders in newborns*. SPb.: Publishing house NL, 2011;64 (In Russ).]
4. Сафина А.И., Рыбкина Н.Л. Транзиторная гипогликемия новорожденных: этиология, критерии диагностики, профилактика и тактика коррекции в раннем неонатальном периоде. *Практическая медицина*. 2011;53:(5):51-54. [Safina A.I., Rybkina N.L. Transient hypoglycemia of newborns: etiology, diagnostic criteria, prevention and correction tactics in the early neonatal period. *Practical medicine*. 2011;53:(5):51-54 (In Russ).]
5. Володин Н.Н. *Неонатология: национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019;896. [Volodin N.N. *Neonatology: a national guide. Short edition*. M.: GEOTAR-Media, 2019;896 (In Russ).]
6. Ayoub N.I., Hanoudi B.M., Naif M. Evaluation of Maternal and Neonatal Risk factors for Neonatal Hypoglycemia. *Iraqi J. Comm. Med*. 2013;1:13-18.
7. Kellams A., Harrel C., Omage S, Gregory C, Rosen-Carole C. ABM Clinical Protocol N3: Supplementary Feedings in the Healthy Term Breastfed Neonate, Revised 2017. *Breastfeed Med*. 2017;12:188-198. doi: 10.1089/bfm.2017.29038.ajk.
8. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *Pediatrics*. 2011;127:(3): 575-579. doi: 10.1542/peds.2010-3851.
9. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56:(6):32-40. [Nagaeva E.V., Shiryayeva T. Yu. «Intrauterine programming» of hormonal and metabolic processes and intrauterine growth retardation syndrome. *Endocrinology problems*. 2010;56:(6):32-40 (In Russ).]

УДК 613.95:616-053.2-084

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-85-91

Комплексная оценка физического развития детей и подростков на амбулаторно-поликлиническом этапе

Е.В. Крукович¹, Г.О. Момот^{1,2}, Е.А. Осипенко¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Краевая детская клиническая больница № 2 Владивосток, Россия

В статье представлена одна из актуальных проблем педиатрии – изучение динамики физического развития (ФР) детей и подростков. Используемые многочисленные методы оценки, содержащие одномерные, двумерные и/или тримерные показатели не в полном объеме дают представление об уровне ФР ребенка, не отражают закономерности его роста и развития. В отдельных случаях врачу-педиатру на амбулаторно-поликлиническом этапе необходима комплексная оценка ФР, включающая: определение возраста и соответствие биологического возраста паспортному, определение гармоничности ФР; определение соматотипа; оценка направленности роста и развития с расчетом индексов; анализ функционального состояния; оценка степени ожирения либо проведение биоимпедансометрии, что позволяет определить группу риска. Оценка показателей ФР необходимо делать по региональным таблицам.

Ключевые слова: физическое развитие, дети и подростки, комплексная оценка

Поступила в редакцию 27.09.2021. Получена после доработки 21.10.2021. Принята к печати 15.11.2021.

Для цитирования: Крукович Е.В., Момот Г.О., Осипенко Е.А. Комплексная оценка физического развития детей и подростков на амбулаторно-поликлиническом этапе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:85–91. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-85-91

Для корреспонденции: Крукович Елена Валентиновна – д-р мед. наук, профессор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-6423-2036; e-mail: Bim1964@mail.ru

Comprehensive assessment of the physical development of children and adolescents at the outpatient stage

E.V. Krukovich¹, G.O. Momot^{1,2}, E.A. Osipenko¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

Summary: The article highlights one of the current issues of pediatrics - the study of the dynamics of Physical Development (PD) in children and adolescents. The numerous methods of assessment are used. The methods contain one-dimensional, two-dimensional and / or trimeric indicators. They do not fully give an idea of the level of the child's PD and do not reflect the patterns of his growth and development. In some cases, a pediatrician at the outpatient stage requires a comprehensive assessment of PD including age determination and compliance of biological age with the real age, determination of the PD harmony, somatotype determination, assessment of the direction of growth and development along with the calculation of indexes, functional state assessment, assessment of the degree of fat deposition or bioimpedance measurement, which allows determining the risk group. The assessment of PD indicators must be carried out according to regional tables.

Keywords: physical development, children and adolescents, comprehensive assessment

Received 27 September 2021; Revised 21 October 2021; Accepted 15 November 2021

For citation: Krukovich E.V., Momot G.O., Osipenko E.A. Comprehensive assessment of the physical development of children and adolescents at the outpatient stage. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:85–91. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-85-91

Corresponding author: Elena V. Krukovich, MD, PhD, Professor of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6423-2036; e-mail: Bim1964@mail.ru

Физическое, психическое и социальное развитие ребенка зависит от эндогенных психофизиологических, природно-климатических, социально-экономических факторов, а также эффективной системы здравоохранения. Сохранение и формирование здоровья детского населения в Российской Федерации остается приоритетной государственной задачей, о чем свидетельствует достаточно большое количество нормативно-правовых актов [1, 2, 3].

Задачей врача-педиатра первичного звена является комплексная диагностика состояния здоровья, где одним из наиболее информативных показателей

выступает оценка физического развития (ФР) ребенка.

ФР – это совокупность динамически меняющихся морфологических и функциональных свойств организма, возникающих в течение роста, взросления и социальной адаптации ребенка. Разработка надежных критериев ФР чрезвычайно необходима для раннего выявления и профилактики многих функциональных отклонений и хронических заболеваний.

В России отсутствует единый подход врачей-педиатров к оценке ФР, хотя во всем мире используются перцентильные диаграммы (или графические

процентильные кривые), а также оценка по шкале Z-score с расчетом числа стандартных отклонений. Предлагаемые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) обновленные версии анализа ФР «WHO Anthro» и «WHO AnthroPLUS» имеют русскоязычную опцию, состоят из антропометрического калькулятора, позволяют провести индивидуальную оценку параметров ребенка и состояния его питания [1, 2].

Однако в России по-прежнему врачи-педиатры и студенты медицинских вузов определяют ФР по центильным таблицам [4, 5]. На данный момент способ оценки ФР закреплен только в Приказе Минздрава России от 10.08.2017 № 514н, с изменениями от 18 декабря 2020 «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». В приложении 2, пункт 12 оценка ФР проводится с учетом возраста на момент профилактического осмотра (определяется биологический возраст). Для детей в возрасте 0–4 года необходимо оценить массу тела (кг) (МТ), рост (см) (ДТ) и окружность головы (см) (ОГ). Заключение по оценке ФР, в соответствии с данным приказом, определяется как нормальное и с нарушениями (дефицит МТ, избыток МТ, низкий рост, высокий рост). Для детей в возрасте 5–17 лет включительно оцениваются только МТ и ДТ с такой же формулировкой в заключении. Все же такой оценки при дифференциальной диагностике различных заболеваний недостаточно, но хватает чтобы определить уровень ФР, группу здоровья, группу для занятий физкультурой, как указано в приказе.

Известно, что при определении ФР ребенка важен способ оценки показателей. ВОЗ рекомендует анализировать ФР детей и подростков с помощью индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемого по формуле $ИМТ = МТ (кг) / \text{рост}^2 (м)$ [1, 2, 6], имеющего достаточно ориентировочные значения. В соответствии с рекомендациями ВОЗ предложена следующая интерпретация показателей ИМТ: недостаточность питания $ИМТ < -2,0 SD$, избыточная МТ $+1,0 SD$ до $+2,0 SD$, ожирение $ИМТ > +2,0SD$.

При оценке результатов состояния питания сигмальным методом (величина z-score) средний уровень упитанности констатируется, если сигмальное отклонение фактической МТ от среднеарифметического значения не превышает $+1,0 SD$, ниже среднего от $-1,0 SD$ до $-1,0 SD$, низкий менее $-2,0 SD$, выше среднего – от $+1,0 SD$ до $+2,0 SD$, высокий более $+2,0 SD$. Оценка референсных значений не валидна после 10 лет,

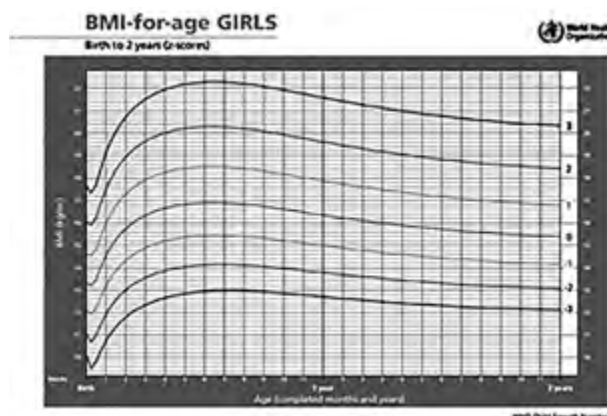


Рис. 1. Пример таблицы для расчета ИМТ для девочек до 2 лет.

поскольку не учитывает различия между МТ и ростом в период ростового скачка [1,2,6]. Пример таблицы приведен на рисунке 1.

Для анализа показателей ДТ используются ростовые кривые, где ось абсцисс – хронологический возраст (год и месяц), ось ординат – рост (см), а результат оценки ДТ в точке пересечения. ВОЗ рекомендует оценивать не результаты одномоментного исследования, а индивидуальную кривую роста (ежегодное измерение с нанесением точки на график). Цифровое выражение темпов роста и тактика педиатра представлены в виде таблицы с возрастным шагом в 1 месяц (табл. 1).

Предложенные ВОЗ таблицы – своеобразный эталон развития детей в оптимальных условиях без учета социально-экономических, экологических, географических и других особенностей, поэтому указанный стандарт не всегда приемлем [3]. С учетом этих особенностей НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков рекомендует использовать региональные нормативы. Последние нами подготовлены для детей 7–17 лет (таб. 2).

Важно отметить, что оценка только МТ, ДТ, ОГ и ИМТ не всегда отражает истинный уровень ФР. Учитывая законы роста и развития детей и подростков (чередование роста и развития, неравномерность роста, гетерохрония и др.), часто возникает необходимость комплексной оценки ФР. На амбулаторно-поликлиническом этапе комплексную оценку ФР проводят в следующих случаях:

– несоответствие биологического возраста ребенка паспортному;

Таблица 1

Тактика педиатра при оценке показателей темпов роста

SDS роста	<-2	-2- -1	-1-+1	+1-+2	>+2
перцентиль	< 3	3-15	15-85	85-97	>97
Оценка показателя	низкорослость	ниже среднего	норма	выше среднего	высокорослость
Тактика педиатра	требуется консультация эндокринолога	наблюдение	норма	наблюдение	требуется консультация эндокринолога

Таблица 2

Региональные стандарты физического развития детей и подростков г. Владивостока (ДТ, МТ, ОГ, ИМТ)

		Рост							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	5,37	115,50	122,00	127,10	131,60	138,00	143,50	153,25	
10-14	7,05	131,18	141,20	148,18	156,75	166,38	173,45	180,32	
15-17	4,56	164,36	169,30	171,60	175,60	180,40	182,60	185,60	
		Масса тела							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	3,93	20,00	22,00	24,80	27,83	32,50	38,50	43,50	
10-14	9,67	28,02	31,78	38,75	47,13	55,69	65,90	71,94	
15-17	6,91		54,32	57,50	61,83	71,33	84,80	92,96	
		Окружность груди							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	3,53	54,00	56,67	60,00	63,20	65,82	72,00	78,00	
10-14	5,88	63,03	67,52	70,31	75,36	79,96	87,97	91,94	
15-17	5,44		76,60	77,89	81,33	87,20	94,60	99,96	
		ИМТ							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	1,99	13,35	14,27	15,43	16,30	17,33	18,65	23,95	
10-14	2,28	13,99	15,80	16,81	18,90	20,53	23,91	27,41	
15-17	2,23	17,68	18,36	19,35	20,28	22,89	26,25	29,87	

– дисбаланс показателей ФР при оценке скрининговыми методами;

– при дисгармоничном и резко дисгармоничном ФР;

– при выявленном диспропорциональном типе телосложения;

– в возрастные периоды 10–12 и 14–17 лет, которые считаются критическими периодами роста и развития;

– при прогнозируемой оценке ФР ниже/выше среднего (расчет семейного риска);

– при высоком индексе отягощенности генеалогического анамнеза;

– при наличии хронических заболеваний, особенно в стадии декомпенсации и др.

Мы предлагаем следующий порядок комплексной оценки ФР детей и подростков:

– определение возраста и соответствие биологического возраста паспортному (по зубной формуле и с 10 лет по показателям полового развития (половой формуле));

– оценка ФР (МТ, ДТ, ОГ) методом центилей, сигмальных отклонений и др.;

– определение гармоничности ФР;

– установление соматотипа;

– оценка направленности роста и развития (периоды округления/вытяжения) с расчетом индексов;

– оценка функционального состояния (сердечно-сосудистая и дыхательная системы, опорно-двигательного аппарата и силовых возможностей, НПП и др.) Функциональные показатели (ЖЕЛ, АД, мышечная сила рук) оцениваются сопоставлением их с центильной шкалой для данной возрастно-половой группы, а показатели ЧСС, ЧД – с таблицами средних значений;

– определение степени жировотложения либо проведение биоимпедансметрии.

Определение гармоничности ФР. При комплексной оценке ФР состояние может трактоваться как гармоничное, дисгармоничное и резко дисгармоничное.

Гармоничным, нормальным ФР следует считать, когда МТ и ОГ отличаются от должной в пределах $\pm 1 \sigma$ (сигмальное отклонение ± 1), либо при оценке методом центилей – среднее, гармоничное развитие. Функциональные показатели также должны находиться в пределах $P_{26} - P_{75}$ (ЖЕЛ и динамометрия могут превышать их). К гармонично развитым должны быть отнесены индивидуумы, у которых МТ и ОГ превосходят должные более чем на 1σ (за счет развития мускулатуры, при этом толщина кожно-жировых складок, не превышает средних показателей).

Дисгармоничным считается морфофункциональное состояние, когда МТ и ОГ менее должных на 1,1–2,0 σ и более должных на 1,1–2,0 σ за счет жировотложения (толщина кожно-жировых складок превышает средние показатели), либо при оценке методом центилей – ниже среднего либо выше среднего, дисгармоничное развитие. Функциональные показатели имеют значения менее P_{26} , а для АД выше P_{90-95} .

Резко дисгармоничным морфофункциональное состояние считается, когда МТ и ОГ менее должных более чем на 2,1 σ и более должных на 2,1 σ за счет повышенного жировотложения (толщина кожно-жировых складок превышает средние показатели), при оценке методом центилей ФР патологически низкое либо высокое, резко дисгармоничное. Функциональные показатели менее P_1 .

Определение соматотипа. В педиатрии определение соматического типа производится по методике Р.Н. Дорохова с соавт. [6]. Согласно методике соматотипирования выделяют следующие соматические типы: мезосомный, макросомный и микросомный. Формы телосложения дополнительно определяют посредством индекса Пинье (ИП) (табл. 3), показателя крепости, «коренастость» тела, по формуле: $ИП = L - (M + T)$, где: L – длина тела (см); M – масса тела (кг); T – окружность грудной клетки в фазе выдоха в см. Значение ИП оценивают по схеме М.В. Черноуцко:

– гипостенический (астенический) тип с дефицитом веса – эктоморфы;

– слабое телосложение ($ИП > 30$);

– нормостенический (атлетический) – мезоморфы,

– среднее телосложение ($ИП = 10 - 30$);

– гиперстенический (пикнический) – эндоморфы,

– упитанный, крепкое телосложение ($ИП < 10$).

Чем меньше цифровое выражение ИП, тем более крепким телосложением обладает индивид.

Другой, наиболее часто используемый в педиатрии показатель – это массо-ростовой индекс Вервека (ИВ) (табл. 3), рассчитываемый по формуле: $длина\ тела\ (см) / 2 \times масса\ тела\ (кг) + окружность\ грудной\ клетки\ (см)$.

Соответствие МТ и ДТ определяется величиной индекса:

– 0,85–1,25 гармоническое развитие (мезоморфия);

– 1,35–1,25 – преобладание роста в длину (умеренная долихоморфия);

– 1,35 и > высокий рост;

– 0,75–0,85 – умеренное отставание в росте (умеренная брахиморфия);

– 0,75 и < выраженное отставание в росте (выраженная брахиморфия).

В проведенных нами исследованиях детей и подростков 7–17 лет, проживающих в г. Владивостоке, (I группа (7–9 лет), девочки $n = 100$, мальчики $n = 100$; II группа (10–14 лет), девочки $n = 118$, мальчики $n = 101$, III группа (15–17 лет), девочки $n = 65$, мальчики $n = 56$) получены следующие результаты: в I группе у девочек в равных частях (45,5% и 41,8%) встречался мезосоматотип и макросоматотип, а микросоматотип определен у 12,7% детей женского пола. У мальчиков, больше чем у половины, выявлен макросоматотип – 64,5%, тогда как мезосоматотип диагностирован у 29,2%, а микросоматотип в 6,3%. Во II группе, независимо от пола, у более половины детей определен макросоматический тип развития (50,9% у девочек и 60,9% у мальчиков), мезосоматотип встречался в 36,4% случаев (преимущественно у девочек). В III группе около 50% детей (49,1% у девушек и 51,4% у юношей) имели мезосоматический тип.

Не менее важно в комплексном анализе ФР является **оценка направленности роста и развития с расчетом индексов**. Индексы телосложения, их более 100 (арифметические, геометрические, весо-ростовые, грудно-ростовые и др.), используют для определения формы тела, уровня ФР, для характеристики групповых и возрастных соотношений отдельных величин тела в процессе роста. Являясь дополнительными критериями оценки ФР, они позволяют сравнивать исследуемые контингенты. Некоторые индексы подвергались критике (конец XIX и начало XX в.), так как указывали на полное пропорциональное (а не гетероморфное)

Таблица 3

Средние значения и доверительные интервалы индексов Пинье и Вервека ($M \pm m$ [доверительный интервал])

Показатели	$M \pm m$ [ДИ]	$M \pm m$ [ДИ]	$M \pm m$ [ДИ]
девочки	I группа ($n = 100$)	II группа ($n = 118$)	III группа ($n = 65$)
индекс Пинье	$37,61 \pm 0,91$ [13,0 – 60,0]	$35,86 \pm 1,17$ [17,0 – 53,3]	$33,25 \pm 1,29$ ■ [4,74 – 44,92]
индекс Вервека	$1,08 \pm 0,11$ [0,80 – 1,27]	$0,95 \pm 0,01$ [0,71 – 1,19]	$0,89 \pm 0,01$ ■ [0,56 – 1,06]
мальчики	I группа ($n = 100$)	II группа ($n = 101$)	III группа ($n = 56$)
индекс Пинье	$38,88 \pm 0,84$ [9,0–54,0]	$31,96 \pm 1,37$ [12,0 – 51,1]	$25,93 \pm 1,78$ ■ [9,0 – 42,8]
индекс Вервека	$1,09 \pm 0,01$ [0,79 – 1,26]	$0,92 \pm 0,01$ [0,61 – 1,21]	$0,82 \pm 0,01$ ■ [0,61 – 0,97]

■ $p \leq 0,05$ между I и III группой.

Таблица 4

Региональные стандарты физического развития детей и подростков г. Владивостока
(ОЗ, ОТ, ОБ, индексы Т/ДТ, Т/Б, ОЖ/ДТ)

		Окружность запястья							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	0,79	11,14	11,64	12,30	13,07	13,96	14,82	16,00	
10-14	0,78		13,23	13,82	14,98	16,11	17,13	18,24	
15-17	0,73	14,14	14,92	15,30	15,81	16,53	17,13	18,44	
		Окружность талии							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	4,32	49,20	50,60	52,58	55,75	59,63	65,00	73,00	
10-14	7,19	50,06	57,55	60,56	65,17	70,44	76,45	88,88	
15-17	5,44	62,68	63,90	66,50	69,86	73,75	90,40	95,32	
		Окружность бедра							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	4,32	35,00	38,00	38,70	39,86	44,60	51,00	57,00	
10-14	6,66	32,24	42,28	45,85	49,90	53,82	57,98	64,49	
15-17	3,82	43,68	48,20	50,00	53,11	57,75	64,20	67,32	
		Индекс Т/ДТ							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	0,02		0,38	0,40	0,42	0,44	0,49	0,54	
10-14	0,07	1,16	1,17	1,22	1,29	1,38	1,47	1,59	
15-17	0,04		0,36	0,38	0,40	0,42	0,50	0,53	
		Индекс Т/Б							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	0,21	1,13	1,18	1,26	1,34	1,44	1,48	1,50	
10-14	0,07	1,16	1,17	1,22	1,29	1,38	1,47	1,59	
15-17	0,06	1,17	1,22	1,27	1,34	1,41	1,45	1,50	
		Индекс ОЖ/ДТ							
		3	10	25	50	75	90	97	
		1	2	3	4	5	6	7	8
7-9	0,02		0,38	0,40	0,42	0,44	0,49	0,54	
10-14	0,07	1,16	1,17	1,22	1,29	1,38	1,47	1,59	
15-17	0,04		0,36	0,38	0,40	0,42	0,50	0,53	

изменение сравниваемых признаков [8, 9]. При этом не учитывались интеркомпонентные связи между признаками, входящими в их состав. Для более полного учета взаимосвязей между признаками необходимо использовать «плеяду» (до 43) индексов [8, 10]. В нашей работе использованы наиболее часто употребляемые в педиатрии индексы. Расчетные данные индексов Пинье и Вервека, полученные нами для детей 7–17 лет, проживающих в г. Владивостоке, представлены

в таблице 3. Полученные данные, в связи с достаточным количеством исследований, можно применять как региональные показатели.

Оценка степени ожирения. Для этого критерия можно использовать относительно простые и удобные показатели: окружность талии (ОТ), окружность бедра (ОБ), окружность запястья (ОЗ) и расчетные индексы на основе ОТ, ОБ, ОЗ (табл. 4). Известно, что измерение ОТ и ОБ – позволяет оценить композицию

Таблица 5

Группы риска развития заболеваний в зависимости от уровня физического развития

Морфофункциональное состояние	Биологический уровень развития		
	соответствует	опережает	отстает
Гармоничное	-	1	1
Дисгармоничное – за счет дефицита массы тела, снижения функциональных показателей	1	2	2
Дисгармоничное – за счет избытка массы тела и функционального состояния	2	2	2
Резко дисгармоничное – за счет дефицита или избытка массы тела и функционального состояния	3	3	3

Группа риска: 1 степени – заболевание возможно; 2 степени – возможность заболевания значительна; 3 степени – возможность заболевания наибольшая

тела и распределение жира, кроме того ОТ, – может применяться для оценки количества брюшного жира, а ОБ – предоставляет дополнительную ценную информацию о ягодично-бедренной массе и скелетной структуре [13]. Отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) дает возможность определить запас жира на бедрах и используется для оценки репродуктивного здоровья [14, 15]. Соотношение ОТ/ОБ учитывает различия в строении тела, поэтому дети могут иметь совершенно разные значения ИМТ при одинаковом соотношении ОТ/ОБ, и наоборот, одинаковый ИМТ при значительно различающихся соотношениях талии и бедер.

Нами обследовано 1024 детей I и II групп здоровья и разработаны региональные центильные таблицы показателей (табл. 4).

Проведенные исследования выявили тесную взаимосвязь между показателями здоровья и ФР, что послужило основанием для выделения групп риска развития заболеваний (табл. 5).

Дети, включенные в группу риска, нуждаются в лечебно-диагностических мероприятиях:

- 1 группа – углубленное обследование,
- 2 группа – углубленное обследование и диспансерное наблюдение,
- 3 группа – обследование, амбулаторное или стационарное лечение, диспансерное наблюдение.

Заключение

Изучение динамики ФР детей и подростков на фоне социально-экономических преобразований в России – важная составляющая работы врача-педиатра. ФР является одним из основных показателей здоровья детей и подростков. Используемые многочисленные методы оценки, содержащие одномерные, двумерные и/или тримерные показатели не в полном объеме дают представление об уровне ФР ребенка, не отражают закономерности его роста и развития. В отдельных случаях врачу-педиатру необходима комплексная оценка ФР, включающая: определение возраста и соответствие биологического возраста паспортному, определение гармоничности ФР; определение соматотипа; оценка направленности роста и развития с расчетом

индексов; оценка функционального состояния; определение степени жировотложения либо проведение биоимпедансметрии, что позволяет определить группу риска. Оценку показателей ФР необходимо проводить по региональным таблицам.

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.

Список литературы:

1. Физическое развитие и состояние здоровья детей и подростков в школьном онтогенезе (лонгитудинальное исследование) / Под редакцией В.Р. Кучмы, И.К. Рапопорт. М: издательско-полиграфический центр «Научная книга». Воронеж; 2021. [Physical development and health status of children and adolescents in school ontogenesis (longitudinal study). Ed.: V.R. Kuchmy, I.K. Rapoport. M: Nauchnaya kniga; 2021. (In Russ).]
2. Антонова А.А., Хуторская Т.А. Состояние здоровья и физического развития детей дошкольного возраста. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020; 11–2 (101):10–13. [Antonova A.A., Khutorskaya T.A. The state of health and physical development of preschool children. *International scientific research journal*. 2020; 11–2 (101): 10–13. (In Russ).] doi.org 10.23670/IRJ.2020.101.11.034.
3. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(6):62–68. [Kildiyarova R.R. Assessment of the physical development of newborns and young children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62: (6): 62–68. (In Russ).] doi.org:10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68.
4. Бочарова О.В. Особенности состояния здоровья детей в зависимости от физического развития на педиатрическом участке. *Вестник современных исследований*. 2018; 4.2 (19): 37–39. [Bocharova O.V. Features of the state of health of children depending on physical development in the pediatric area. *Bulletin of modern research*. 2018; 4.2 (19): 37–39 (In Russ).]
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметани-

- на С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. 2021;18 (1):5–99. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., Mazurina N.V., Andreeva E.N., Bondarenko I.Z., Gusova Z.R., Dzgoeva F.Kh., Eliseev M.S., Ershova E.V., Zhuravleva M.V., Zakharchuk T.A., Isakov V.A., Klepikova M.V., Komshilova K.A., Krysanova V.S., Nedogoda S.V., Novikova A.M., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Rozhivanov R.V., Romantsova T.I., Ruyatkina L.A., Salasyuk A.S., Sasunova A.N., Smetanina S.A., Starodubova A.V., Suplotova L.A., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Khamoshina M.B., Chechelniczkaya S.M., Shestakova E.A., Sheremet'yeva E.V. Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases". *Obesity and metabolism*. 2021; 18 (1): 5-99. (In Russ).] doi.org:10.14341/omet12714
6. Дорохов Р.Н., Чернова Г.П., Борецкий В.М. и др. Пространственно-временная характеристика конституциональных типов человека // *Актуал. вopr. биомед. и клинич. антропол.* Красноярск. 1992; С.14. [Dorokhov R.N., Chernova G.P., Boretsky V.M., etc. Spatio-temporal characteristics of constitutional types of a person // *Actual. vopr. biomed. and the clinic. anthropol.* Krasnoyarsk, 1992; p.14. (In Russ).]
7. Ткаченко Ю.А., Федоров С.В. Соматотипологические характеристики студентов разных групп здоровья на основе методики Р.Н. Дорохова и В.Г. Петрухина // *Вестник ВолгГМУ.* – 2020;3(75): 87–90. [Tkachenko Yu.A., Fedorov S.V. Somatotypological characteristics of students of different health groups based on the methodology of R.N. Dorokhov and V.G. Petrukhin. *Bulletin of VolgSMU*. 2020; 3(75): 87–90. (In Russ).] doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-87-90
8. Саттаров А.Э. Индексы телосложения и физическое развитие подростков и юношей, проживающих в высокогорной сельской и городской местности // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015;6: 23–27. [Sattarov A.E. Physique indices and physical development of adolescents and young men living in high-mountain rural and urban areas. *Modern problems of science and education*. 2015; 6: 23-27. (In Russ).]
9. Гладкая В.С., Грицинская В.Л. Индексная оценка физического развития сельских школьников // *Современные подходы к диагностике и терапии вагинальных инфекций.* 2017;3(70): 36–39. [Gladkaya V.S., Gritskinskaya V.L. Index assessment of the physical development of rural schoolchildren. *Modern approaches to the diagnosis and therapy of vaginal infections*. 2017; 3 (70): 36-39. (In Russ).]
10. Выборная К.В., Семенов М.М., Лавриненко С.В., Раджаббадиев Р.М. Сравнительный анализ показателей физического развития мальчиков и юношей, проживающих в разных регионах Российской Федерации // *Теория и практика физической культуры.* 2020; 9:65–67. [Vybornaya K.V., Semenov M.M., Lavrinenko S.V., Radzhabkadiyev R.M. Comparative analysis of indicators of physical development of boys and young men living in different regions of the Russian Federation. *Theory and practice of physical culture*. 2020; 9:65–67. (In Russ).]
11. Зими́на С.Н., Негашева М.А., Синева И.М. Изменения индекса массы тела и повышенного жировотложения московской молодежи в 2000–2018 годах // *Гигиена и санитария.* 2021;100(4):347–357. [Zimina S.N., Negasheva M.A., Sineva I.M. Changes in body mass index and increased fat deposition of Moscow youth in 2000–2018. *Hygiene and Sanitation*. 2021; 100 (4): 347–357 (In Russ).]
12. Mercedes de Onis, Adelheid V. Onyango, Elaine Borgi, Amani Siyam, Chizuru Nishida, Jonathan Sickmann. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. // *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; (85): 660–667. doi.org:10.2471 / blt.07.043497
13. Алешина Е.И., Новикова В.П., Комиссарова М.Ю., Кликунова К.А., Воронцова Л.В. Окружность живота у детей: нормативы и диагностическое значение // *Вопросы детской диетологии.* 2014;12 (1): 33–38. [Aleshina E.I., Novikova V.P., Komissarova M.Yu., Klikunova K.A., Vorontsova L.V. Abdominal circumference in children: standards and diagnostic value. *Questions of children's dietology*. 2014; 12 (1): 33–38 (In Russ).]

УДК 61:519.2:004.42

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-92-94

Программа для реализации сравнительного анализа динамических рядов медико-статистических данных

О.В. Переломова, О.П. Грицина, Л.В. Транковская

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Для учета и сравнительного анализа больших массивов медико-статистических данных нами создана компьютерная программа. Данный программный продукт прост в работе, позволяет провести анализ медико-статистических показателей в динамике, дает объективную оценку тенденции динамического ряда, позволяет сравнить динамические ряды изучаемых показателей, содержит функцию графического отображения информации. Программа может быть использована в работе лечебно-профилактических организаций, высших учебных заведений и научно-исследовательских организаций медицинского профиля, физкультурно-оздоровительных организаций и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: компьютерная программа, сравнительный анализ, медико-статистические показатели

Поступила в редакцию 25.10.2021. Получена после доработки 08.11.2021. Принята к печати 17.11.2021.

Для цитирования: Переломова О.В., Грицина О.П., Транковская Л.В. Программа для реализации сравнительного анализа динамических рядов медико-статистических данных. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:92–94.

doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-92-94

Для корреспонденции: Грицина Ольга Павловна – канд. мед. наук, доцент кафедры гигиены ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-2484-9442; e-mail: g2010o@mail.ru

The software to conduct comparative analysis of dynamic series of medical statistical data

O.V. Perelomova, O.P. Gritsina, L.V. Trankovskaya

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The software was designed to process and conduct comparative analysis of Big medical statistical data. This software is easy to use. It allows to conduct the analysis of medical statistical indexes in dynamics, gives a fair assessment of the time-series tendencies, helps to compare time-series of the studied indexes and presents graphic display of the information. The software can be used by health-care institutions, high education institutions, health-related scientific research organizations, physical culture organizations and institutions of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing of the Russian Federation.

Keywords: software, comparative analysis, medical and statistical indicators

Received 25 October 2020; Revised 08 November 2021; Accepted 17 November 2021

For citation: Perelomova O.V., Gritsina O.P., Trankovskaya L.V. The software to conduct comparative analysis of dynamic series of medical statistical data. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:92–94. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-92-94

Corresponding author: Olga P. Gritsina, MD, PhD, associate professor of the department of hygiene of Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2484-9442; e-mail: g2010o@mail.ru

На современном этапе развития медицины огромная роль отводится методологии изучения факторов риска нарушения здоровья [1–4]. Вместе с тем выявление и ранжирование причинно-следственных связей нуждается в качественном системном анализе медико-статистических данных [5–8]. В настоящее время повсеместно возникает необходимость учета и обработки больших массивов данных. Это требует внедрения новых компьютерных технологий в сферу медицинской деятельности, в частности применения прикладных компьютерных программ [9–12]. Изложенные обстоятельства определили актуальность повышения качества научного медицинского наблюдения и необходимость разработки современных методологически обоснованных подходов статистического анализа данных.

Цель работы состояла в разработке и создании программного продукта для сравнительного анализа динамических рядов медико-статистических данных.

Методология разработки программного продукта носила системный характер и базировалась на концептуальном подходе к изучению современных способов анализа медико-статистических данных. На первом этапе реализации цели изучены имеющиеся аналогичные программные продукты, проанализированы их преимущества и недостатки. На втором этапе было составлено техническое задание, сформулированы технические требования для разрабатываемой программы. Следующий этап разработки заключался в написании программного продукта с использованием современных библиотек программирования. На завершающем этапе был подготовлен пакет документов

на регистрацию объекта интеллектуальной собственности.

В результате выполненной работы была создана программа для ЭВМ «Способ сравнительного анализа динамических рядов медико-статистических данных». Оценка проводится при помощи программной реализации математических формул для расчета медико-статистических показателей, подлежащих учету в здравоохранении и медицинской науке. Программа выполняет анализ введенных показателей, их сравнение, графическое изображение и объективную оценку сложившихся тенденций.

Программа написана с помощью встроенного в Microsoft Excel 2010 языка программирования Visual Basic for Applications (VBA). Осуществляет вычисления при минимальных системных требованиях для ПК: процессор: 500 МГц; RAM: 256 Мб; свободное место на диске: не менее 512 Мб; поддержка 32 бит ОС, 32 бит Office 2010: Windows 7, Vista с SP1, XP с SP3, Server 2008, Server 2003 R2 с MSXML 6.0; поддержка 64 бит ОС, 32 бит Office 2010: Windows 7, Vista с SP1, XP с SP3, Server 2008, Server 2003 R2 с MSXML 6.0; поддержка 64 бит ОС, 64 бит Office 2010: Windows 7, Vista с SP1, XP с SP3, Server 2008; графический процессор с DirectX 9.0 с и с 64 Мб видеопамати. Операционная система: Windows XP, Linux 2.6. Объем программного продукта составляет: 381 Кб.

Программный продукт разрабатывался для пользователей, имеющих минимальный опыт работы с компьютерной техникой. К особенностям полученного продукта можно отнести простоту в работе, интуитивный интерфейс, возможность использования на любых стационарных устройствах без доступа к сети Интернет (рис. 1).

На первом этапе осуществляется ввод анализируемых данных в поля, которые активируются путем нажатия кнопки «Таблица данных». Для удобства пользователей возможно копирование всего динамического ряда из других файлов одновременно. Далее программа составляет аналитический отчет, который открывается нажатием соответствующей кнопки на начальной странице или странице ввода данных. При этом рассчитывает средний уровень ряда, максимальные и минимальные значения показателя, доверительный интервал, абсолютный прирост (его среднее максимальное и минимальное значения), характеристики темпа роста и дает оценку тенденции: рост/убыль, незначительный рост/убыль, выраженный рост/убыль, значимый рост/убыль (рис. 2).

Затем, после произведенных расчетов программа строит гистограммы динамических рядов и их графики с линейными трендами, диаграммы размаха.

Патентный поиск и изучение имеющегося рынка объектов интеллектуальной собственности позволил всесторонне проанализировать свойства и характеристики аналогичных программных продуктов.

Так, программа «ОНКОСТАТ» («Онкологическая статистика») Гольдина В.Д., Писаревой Л.Ф., Ананиной О.А. и др. позволяет рассчитывать показатели



Рис. 1. Интерфейс программы.



Рис. 2. Аналитический отчет.

заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Данный продукт осуществляет расчет экстенсивного, интенсивного, стандартизованного показателя, прироста стандартизованного показателя, вариабельности стандартизованного показателя в целом и по возрастам, среднего возраста и медиану заболевших/умерших относительного и кумулятивного риска. Вместе с тем отсутствует возможность анализа и сравнения динамики заболеваемости по другим классам болезней и прочих медико-статистических показателей [13].

Программа «Аналитическая информационная система эпидемиологического надзора» Ванеевой Г.К., Луткова А.А., Романенко В.В. производит анализ заболеваемости, поиск причинно-следственных связей, учет очаговой и вспышечной заболеваемости, поиск причинно-следственных связей, учет очаговой и вспышечной заболеваемости, регистрацию карантинных, сбор и анализ данных по дополнительным отчетным формам эпидемиологической направленности. Однако данный продукт предназначен исключительно для изучения заболеваемости и не выполняет сравнительного анализа и графического отображения информации [14].

Все выявленные недостатки и преимущества были учтены при разработке и создании нашей программы.

Таким образом, программный продукт «Способ сравнительного анализа динамических рядов медико-статистических данных» обладает рядом особенностей и преимуществ перед имеющимися аналогами.

А именно: программа оснащена интуитивным интерфейсом и проста в работе, может использоваться на любых стационарных устройствах без доступа к сети Интернет, реализует анализ всех медико-статистических показателей в динамике, дает объективную оценку

тенденции динамического ряда, позволяет сравнить динамические ряды изучаемых показателей, содержит функцию графического отображения информации. Данный программный продукт может быть использован в работе лечебно-профилактических организаций, высших учебных заведений и научно-исследовательских организаций медицинского профиля, физкультурно-оздоровительных организаций и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на территории Российской Федерации.

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.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ОВП, ОПГ, ЛВТ
Сбор и обработка материала – ОВП, ОПГ

Написание текста – ОПГ, ЛВТ

Редактирование – ЛВТ

Список литературы:

1. Жадан И.Ю., Яцына И.В., Красавина Е.К., Бешлый Я.В. Влияние вредных факторов окружающей среды на дерматологическое здоровье населения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021; 65(4): 342–346. [Zhadan I.Yu., Yatsyna I.V., Krasavina E.K., Beshlyi Ya.V. Vliyaniye vrednykh faktorov okruzhayushchei sredy na dermatologicheskoe zdorov'e naseleniya. *Zdravookhraneniye Rossiiskoi Federatsii*. 2021; 65(4): 342–346. (in Russ).] doi: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-4-342-346>
2. Казакова Е.В. Управление факторами риска, формирующими основу качества медицинской помощи и качества жизни, в Дальневосточном федеральном округе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 3: 66–69. [Kazakova E.V. Upravleniye faktorami riska, formiruyushchimi osnovu kachestva meditsinskoi pomoshchi i kachestva zhizni, v Dal'nevostochnom federal'nom okruge. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2017; 3: 66–69. (in Russ).] doi: <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.66-70>
3. Douglas P., Robertson S., Gay R., Hansell A.L., Gant T.W. A systematic review of the public health risks of bioaerosols from intensive farming. *Int J Hyg Environ Health*. 2018; 221 (2): 134–173. doi: [10.1016/j.ijheh.2017.10.019](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.019)
4. Pascal M., Beaudou P., Medina S., Hamilton N.C. Global Change: a Public Health Researcher's Ethical Responsibility. *Curr Environ Health Rep*. 2019; 6 (3): 160–166. doi: [10.1007/s40572-019-00238-4](https://doi.org/10.1007/s40572-019-00238-4)
5. Евдокимов В.И., Сивашенко П.П., Иванов В.В., Хоминет В.В. Медико-статистические показатели травм у военнослужащих контрактной службы (рядовых, сержантов и старшин) Вооруженных сил Российской Федерации (2003–2019 гг.). *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2020; 4: 87–104. [Evdokimov V.I., Sivashchenko P.P., Ivanov V.V., Khominets V.V. Mediko-statisticheskie pokazateli travm u voennosluzhashchikh kontraktnoi sluzhby (ryadovykh, serzhantov i starshin) Vooruzhennykh sil Rossiiskoi Federatsii (2003–2019 gg.). *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti*. 2020; 4: 87–104. (in Russ).] doi: [10.25016/2541-7487-2020-0-4-87-104](https://doi.org/10.25016/2541-7487-2020-0-4-87-104)
6. Каспрук Л.И. Медицинская статистика: некоторые актуальные историко-медицинские аспекты. *Медицинская сестра*. 2020; 7 (22): 13–18. [Kaspruk L.I. Meditsinskaya statistika: nekotorye aktual'nye istoriko-meditsinskie aspekty. *Meditsinskaya sestra*. 2020; 7 (22): 13–18. (in Russ).] doi: <https://doi.org/10.29296/25879979-2020-07-03>
7. Diderichsen F. Turning public health research into practice. *Scand J Public Health*. 2018; 46 (22_suppl): 3–4. doi: [10.1177/1403494818765687](https://doi.org/10.1177/1403494818765687)
8. Huiskes V.J., Burger D.M., van den Ende C.H., van den Bemt B.J. Effectiveness of medication review: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Fam Pract*. 2017; 18 (1): 5. doi: [10.1186/s12875-016-0577-x](https://doi.org/10.1186/s12875-016-0577-x)
9. Богданова Н.В., Кузьмина Е.Ю. Особенности разработки программного комплекса медицинской статистики с учетом проблематики статистической обработки медицинской информации. *Информатика и прикладная математика*. 2017; 23: 23–29. [Bogdanova N.V., Kuz'mina E.Yu. Osobennosti razrabotki programmnogo kompleksa meditsinskoi statistiki s uchetom problematiki statisticheskoi obrabotki meditsinskoi informatsii. *Informatika i prikladnaya matematika*. 2017; 23: 23–29. (in Russ).]
10. Демаков В.И., Ланг Е.П. О роли автоматизации медицинской статистики. *Здоровье населения и среда обитания*. 2019; 6 (315): 4–7. [Demakov V.I., Lang E.P. O roli avtomatizatsii meditsinskoi statistiki. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2019; 6 (315): 4–7. (in Russ).]
11. Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Гмарь Д.В., Кривелевич Е.Б., Теук К.А., Транковская Л.В. Проблемы анализа данных медицинской статистики. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2018; 26 (3): 132–136. [Shakhgel'dyan K.I., Gel'tser B.I., Gmar' D.V., Krivelevich E.B., Teuk K.A., Trankovskaya L.V. Problemy analiza dannykh meditsinskoi statistiki. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2018; 26 (3): 132–136. (in Russ).] doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-866X-2018-26-3-132-136>
12. Okhmatovskaia A., Buckeridge DL. Intelligent Tools for Precision Public Health. *Stud Health Technol Inform*. 2020; 270: 858–863. doi: [10.3233/SHTI200283](https://doi.org/10.3233/SHTI200283)
13. Гольдин В.Д., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Бояркина А.П. «ОНКОСТАТ» («Онкологическая статистика»). Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 2014: № 2014616130. URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=6c2795d5aff591b39112f3484e5be830> (дата обращения: 03.09.2021). [Gol'din V.D., Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N., Boyarkina A.P. «ONKOSTAT» («Onkologicheskaya statistika») Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii programmy dlya EVM; 2014: № 2014616130. (in Russ)]. URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=6c2795d5aff591b39112f3484e5be830> (Accessed Sep. 03, 2021).
14. Ванеева Г.К., Лутков А.А., Романенко В.В. Аналитическая информационная система эпидемиологического надзора. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 2017: № 2017663460. URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=390fa800d62fa3e13985edcdfa08a04b> (дата обращения: 10.09.2021). [Vaneeva G.K., Lutkov A.A., Romanenko V.V. Analiticheskaya informatsionnaya sistema epidemiologicheskogo nadzora. Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii programmy dlya EVM; 2017: № 2017663460. (in Russ)]. URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=390fa800d62fa3e13985edcdfa08a04b> (Accessed Sep. 10, 2021).

УДК 616.12-005.4-053.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-95-97

Особенности диагностики и течения ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста: клинический случай

Л.В. Родионова¹, Е.Н. Швецова², М.М. Циванюк², А.В. Павлов², Н.В. Шевчук², Л.В. Родионова¹¹Тихоокеанский медицинский университет, Владивосток, Россия;²Владивостокская клиническая больница №1, Владивосток, Россия

Данное клиническое наблюдение посвящено случаю обострения ишемической болезни сердца у мужчины 36 лет. Особенностью данного случая является сочетание молодого возраста и обструктивного поражения коронарных артерий, а также диагностический поиск и анализ полученных данных в группе молодых пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, обструктивные поражения коронарных артерий

Поступила в редакцию 27.04.2021. Получена после доработки 15.05.2021. Принята к печати 8.11.2021.

Для цитирования: Родионова Л.В., Швецова Е.Н., Циванюк М.М., Павлов А.В., Шевчук Н.В., Родионова Л.В. Особенности диагностики и течения ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста: клинический случай. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:95–97. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-95-97

Для корреспонденции: Циванюк Михаил Михайлович – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиолог ВКБ №1 (690078, г. Владивосток, ул. Садовая, 22); ORCID: 0000-0003-3545-3862; e-mail m_tsivanyuk@list.ru

Features of the diagnosis and course of coronary heart disease in young people: a clinical case

L.V. Rodionova¹, E.N. Shvetsova², M.M. Tsivanyuk², A.V. Pavlov², N.V. Shevchuk², L.V. Rodionova¹¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ²Vladivostok Clinical Hospital No 1. Vladivostok, Russia

Summary: This clinical analysis is devoted to the case of exacerbation of ischemic heart disease in a 36-year-old man. A feature of this case is the combination of young age and obstructive coronary artery disease, as well as diagnostic search and analysis of the data obtained in the group of young patients

Keywords: ischemic heart disease, obstructive coronary artery disease

Received 27 April 2021; Revised 15 May 2021; Accepted 8 November 2021

For citation: Rodionova L.V., Shvetsova E.N., Tsivanyuk M.M., Pavlov A.V., Shevchuk N.V., Rodionova L.V. Features of the diagnosis and course of coronary heart disease in young people: a clinical case. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:95–97. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-95-97

Corresponding author: Mikhail M. Tsivanyuk, interventional cardiologist of the division of Interventional Radiology, Vladivostok clinical hospital №1 (22 Sadovaya St., Vladivostok, 690078, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-3545-3862; e-mail: m_tsivanyuk@list.ru

Лица молодого возраста (до 45 лет) составляют 3-10% от общей структуры заболеваемости ишемической болезни сердца (ИБС). Более чем в половине случаев дебютом заболевания является острый инфаркт миокарда (ИМ), и в подавляющем большинстве случаев (до 95%) данное заболевание развивается у мужчин. Зачастую на фоне обструктивного поражения 1 или 2 коронарных артерий (КА) возникает трансмуральный ИМ. Стабильная стенокардия обнаруживается реже, только в 0,4–1,6% случаев. Многососудистое поражение КА в молодом возрасте встречается редко. К «традиционным» факторам риска ИБС, выявляемым у таких больных, относят активное курение, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям [1–4].

ИБС у лиц молодого возраста имеет следующие особенности: ранняя диагностика ИБС в молодом возрасте затруднена из-за низкой обращаемости больных и невысокой настороженности врачей; дебют ИБС в виде ИМ у молодых часто ассоциирован с активным

образом жизни – интенсивной физической работой, спортивными тренировками; у лиц моложе 45 лет в постинфарктном периоде реже, чем в пожилом возрасте, развиваются сердечная недостаточность, повторные ИМ и постинфарктная стенокардия; молодых лиц с доказанной ИБС или подозрением на ее наличие следует активно направлять на диагностические исследования, желательно с проведением коронарографии (КАГ). При выявлении обструктивного поражения КА следует придерживаться активной тактики реваскуляризации миокарда. Если у молодых больных с признаками ИБС обнаружены интактные или малоизмененные КА, необходимо активно исследовать этих пациентов с целью выявления системных заболеваний и неатеросклеротического поражения коронарных артерий. Медикаментозную терапию пациенту в возрасте до 45 лет с доказанной ИБС назначают на общих основаниях [1].

Согласно национальным рекомендациям, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020 году, у всех пациентов



Рис. 1. Тредмил-тест пациента А., 36 лет.

На пике нагрузки – патологическая депрессия сегмента ST и частые желудочковые экстрасистолы, сопровождающиеся дискомфортом в груди у пациента.

с подозрением на ИБС рассчитывается предтестовая вероятность (ПТВ), базирующаяся на оценке симптомов (типичная и атипичная стенокардия, кардиалгия, одышка), возраста, пола. ПТВ ИБС считается очень низкой при значении $<5\%$ (ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти или острого ИМ $<1\%$ в год). ПТВ ИБС $>15\%$ является умеренной и требует проведения не только первичного обследования, но и дополнительных специфических методов диагностики ИБС. ПТВ ИБС 5-15% в целом обеспечивает хороший прогноз (ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти или острого ИМ $<1\%$ в год), но при наличии дополнительных клинических факторов, повышающих вероятность ИБС, или явных симптомов после проведения первичного обследования, может потребоваться выполнение дополнительного специфического обследования.

42% от всех умерших в результате ИБС были в трудоспособном возрасте [4]. Среди лиц молодого возраста течение ИБС часто носит атипичный характер и не проявляется изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), вследствие этого запаздывает своевременная диагностика данного заболевания.

Для примера рассмотрим клинический случай.

Пациент А. 36 лет обратился в приемный покой КГБУЗ ВКБ №1 с жалобами на ангинозные приступы, провоцируемые физической и психоэмоциональной нагрузкой, продолжительностью до 10 минут, проходящие самостоятельно.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение последних 3 месяцев, когда появились жгучие боли в эпигастриальной области, возникающие после физической нагрузки, обильного приема пищи и психоэмоциональной нагрузки. Наблюдался у терапевта по месту жительства. Выполнялась фиброгастродуоденоскопия, на которой морфологических изменений выявлено не было. Был выставлен диагноз спазм пищевода, по которому больной наблюдался и проходил лечение у терапевта по месту жительства, без положительного эффекта. Жалобы сохранялись. Пациент перенес эмоциональный стресс, после

которого боли стали более интенсивными и продолжительными, поэтому обратился в ВКБ №1.

Анамнез жизни: городской житель, офисный работник. Хронические заболевания, вирусные гепатиты, ВИЧ, венерические заболевания, туберкулез отрицает. Наследственность: гипертоническая болезнь у матери, а у отца — ИМ в возрасте 50 лет. Вредные привычки отрицает.

Объективно состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы обычной влажности и окраски. Видимые слизистые: нормальные. Подкожная клетчатка развита нормально. ИМТ = 25,1 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии. Грудная клетка правильной формы, в акте дыхания участвует равномерно. Пальпация грудной клетки безболезненная. Частота дыхательных движений – 15 в минуту; SpO₂ 98%. Перкуторно над легкими звук ясный легочный. При аускультации дыхание везикулярное равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Частота сердечных сокращений 66 уд./в 1 минуту. Пульс удовлетворительных качеств. Тоны сердца громкие, ритмичные. Артериальное давление 120 и 60 мм рт. ст. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Язык влажный и чистый. Живот правильной формы, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, оформленный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Нервная система: без особенностей. Щитовидная железа не увеличена. Предварительный диагноз: ИБС, нестабильная стенокардия, прогрессирующая.

В клиническом анализе крови гемоглобин – 134 г/л, эритроциты – $5,08 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 40%; лейкоциты – $6,5 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула без особенностей; СОЭ – 15 мм/ч, тромбоциты – 154×10^9 /л. В биохимическом исследовании: глюкоза – 5,0 ммоль/л; общий белок 81 г/л; креатинин 63 мкмоль/л; мочевины 5,7 ммоль/л; АЛТ – 27 Ед./л; АСТ – 24 Ед./л; общий билирубин 19 мкмоль/л; общий холестерин – 7,1 ммоль/л; триглицериды – 1,5 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности – 4,4 ммоль/л; высокой – 1,1 ммоль/л; мочевая кислота 338 мкмоль/л; креатинфосфокиназа МВ – 7 Ед./л. Показатели электролитного обмена в норме.

На ЭКГ покоя синусовый ритм с ЧСС 61 в минуту. Ишемических изменений не выявлено. ЭКГ в пределах нормы.

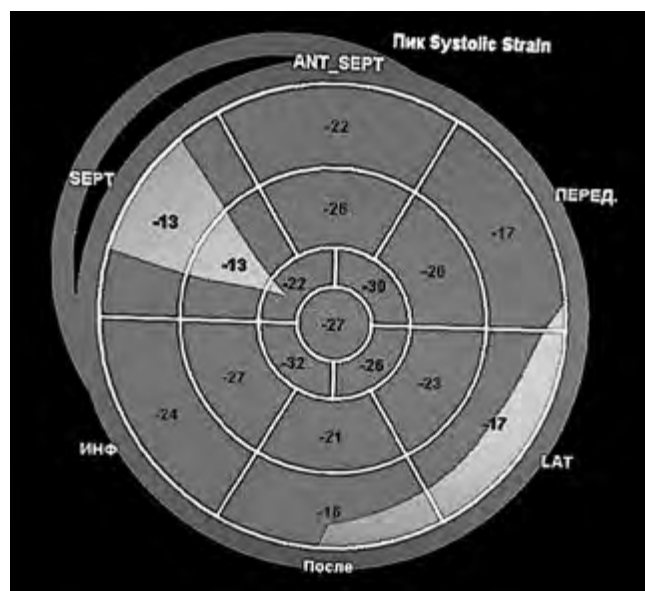


Рис. 2. Определение деформации миокарда *strain rate* пациента А., 36 лет. Отмечается снижение локальной сократимости в базальных и средних сегментах септального отдела.

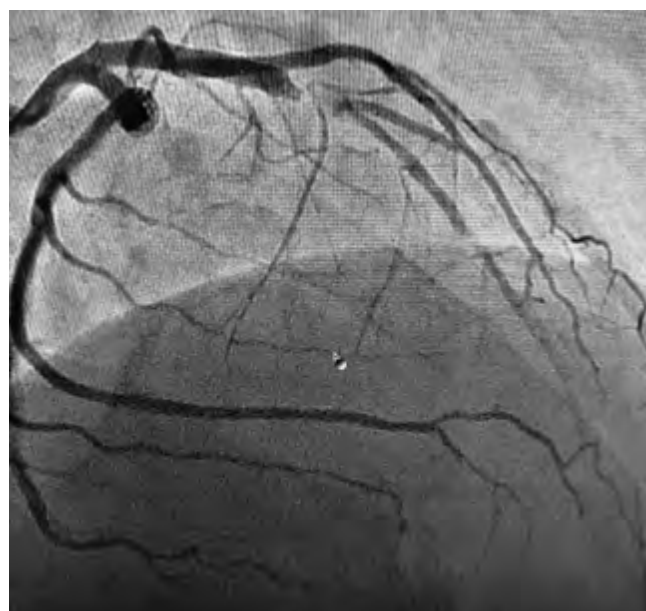


Рис. 3. Коронароангиография пациента А., 36 лет. Бифуркационное поражение в средней трети ПНА с субтотальным стенозом основного русла и устьевым стенозом первой диагональной ветви 50%.

При проведении тредмил-теста (рис. 1) были выявлены патологическая депрессия сегмента ST и частые желудочковые экстрасистолы, сопровождающиеся у пациента дискомфортом в груди. По данным эхокардиографии – камеры сердца не расширены, клапанный аппарат не изменен. Сократительная способность левого желудочка в норме. Фракция выброса – 68%. Зон гипо- и акинеза не выявлено. В дальнейшем применен метод определения деформации миокарда и скорости деформации миокарда *strain rate* (рис. 2), по данным которого отмечается снижение локальной сократимости в базальных и средних сегментах септального отдела. Для верификации состояния КА и определения дальнейшей тактики лечения больному была выполнена инвазивная КАГ, по результатам которой был

выявлен правый тип коронарного кровоснабжения, бифуркационное поражение в средней трети передней нисходящей артерии (ПНА) с субтотальным стенозом до 99% основного русла и устьевым стенозом первой диагональной ветви 50% (рис. 3). Проведена реваскуляризация миокарда в объеме транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием ПНА.

Состояние больного с положительной динамикой, ангинозные боли не рецидивировали, гемодинамические показатели стабильные. Был рекомендован прием тикагрелора 90 мг 2 раза в день, ацетилсалициловой кислоты 100 мг 1 раз в день, бисопролола 5 мг 1 раз в день, периндоприла 5 мг 1 раз в день, розувастатина 40 мг 1 раз в день. Диспансерное наблюдение у кардиолога.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует важность детального обследования пациентов с подозрением на ИБС, особенно лиц молодого возраста, для которых характерно атипичное течение ИБС и умеренная ПТВ данного заболевания. Необходимо комплексное функциональное обследование пациента, а также проведение КАГ.

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.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – РЛВ, ШЕН, ЦММ

Сбор и обработка материала – РЛВ, ШЕН, ЦММ, ШНВ

Написание текста – РЛВ, ШЕН, ЦММ, РЛВ

Редактирование – РЛВ, ЦММ, РЛВ

Список литературы:

1. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(3):4418. [The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(3):4418 (in Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2021-4418.
2. The Task Force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019; 1–71. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза. *Кардиология*. 2018;58(11):24–34. [Andreenko EY, Yavelov IS, Lukanov MM, Vernokhaeva AN, Drapkina OM, Boytsov SA. Ischemic heart disease in young people: features of etiology, clinical manifestations and prognosis. *Cardiology*. 2018; 58 (11): 24–34. (In Russ).] doi: 10.18087/cardio.2018.11.10195.
4. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. [Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian journal of cardiology*. 2020; 25 (11): 4076. (In Russ).] doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.

УДК 616.724-073.756.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-98-100

Опыт применения комплексного подхода в диагностике дисфункции височно-нижнечелюстного сустава

А.А. Султанов¹, Ю.Ю. Первов¹, А.К. Яценко¹, М.А. Султанова¹, Д.О. Дроздова²¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Представлен клинический случай диагностики и лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у пациента после проведенного ортодонтического лечения. При объективном обследовании обнаруживаются гипертонус жевательных мышц, ограничение открывания рта, девиация челюсти вправо. На МРТ определяется адгезия диска к суставному бугорку височной кости справа, на графиках при проведении аксиографии определяются: гиперротация суставной головки, девиация челюсти вправо. После лечения, на основании анализа комплекса диагностических исследований, отмечено исчезновение чувства тяжести в правом ВНЧС, свободное открывание рта, отсутствие симптома девиации, снижение ригидности жевательной мускулатуры. Представленный клинический опыт позволяет сделать вывод о необходимости назначения пациентам аксиографии и МРТ при диагностике и лечении дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: ортодонтическое лечение, дисфункция ВНЧС, магнитно-резонансная томография, аксиография

Поступила в редакцию 26.10.2021. Получена после доработки 14.11.2021. Принята к печати 30.11.2021

Для цитирования: Султанов А.А., Первов Ю.Ю., Яценко А.К., Султанова М.А., Дроздова Д.О. Опыт применения комплексного подхода в диагностике дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-98-100

Для корреспонденции: Султанов Антон Акрамджанович – ассистент Института стоматологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-4811-5176; e-mail: doctorsultanov@mail.ru

Experience of using an integrated approach in the diagnosis of temporomandibular joint dysfunction

А.А. Sultanov¹, Y.Y. Pervov¹, A.K. Yatsenko¹, M.A. Sultanova¹, D.O. Drozdova²¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Summary: The article presents a clinical case of the diagnostics and treatment of the temporomandibular joint dysfunction (TMJ) in patient after orthodontic treatment. The hypertonia of masticatory muscles, limit of mouth opening and deviation of the jawbone to the right were observed during physical examination. Adhesion of the disk to the articular tubercle of the right temporal bone was detected on MRI. Hyperrotation of the articular head and the deviation of the jawbone to the right were observed on the charts during axiography. Disappearing of the feeling of heaviness in the right TMJ, free mouth opening, absence of deviation symptom, and the reduction of the rigidity of the masseter muscles were observed on the basis of diagnostic examinations after treatment. Presented clinical experience lets us make a conclusion that it is necessary to prescribe taking axiography and MRI during diagnosing and treating temporomandibular joint dysfunction.

Keywords: orthodontic treatment, TMJ dysfunction, magnetic resonance imaging, axiography

Received 26 October 2021; Revised 14 November 2021; Accepted 30 November 2021

For citation: Sultanov A.A., Pervov Y.Y., Yatsenko A.K., Sultanova M.A., Drozdova D.O. Experience of using an integrated approach in the diagnosis of temporomandibular joint dysfunction. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-98-100

Corresponding author: Anton A. Sultanov, assistant of the institute of dentistry Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-4811-5176; e-mail: doctorsultanov@mail.ru

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) остается актуальной проблемой современной ортопедической стоматологии и ортодонтии. В настоящее время отсутствует единое представление о врачебной тактике и алгоритме междисциплинарной реабилитации пациентов с функциональными нарушениями в работе ВНЧС и жевательных мышц челюстно-лицевой области. Подчеркивается важность ранней диагностики начальных проявлений

суставной патологии с целью определения объема и последовательности методов лечения дисфункции ВНЧС [1–3].

Распространенными и объективными методами диагностики патологии ВНЧС считаются магнитно-резонансная томография (МРТ) и кондилография (электронная аксиография). Именно кинетическая МРТ позволяет увидеть взаимодействие всех взаимовлияющих друг на друга структур сустава в динамике,

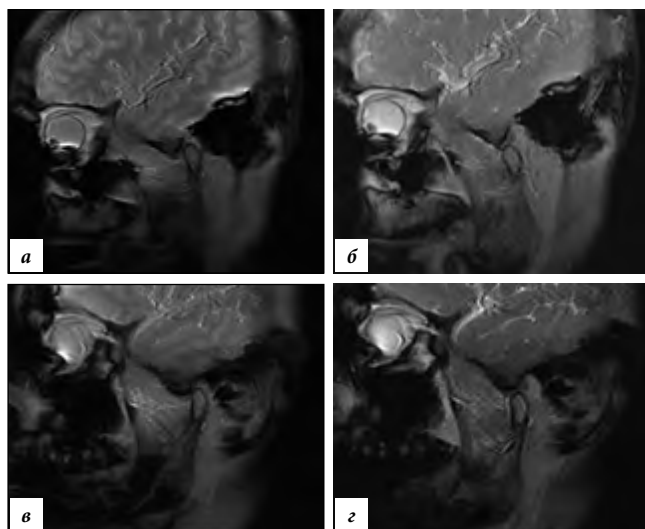


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография ВНЧС:

а – закрытый рот у пациента, правый ВНЧС, б – открытый рот у пациента, правый ВНЧС, в – закрытый рот у пациента, левый ВНЧС, г – открытый рот у пациента, левый ВНЧС.

на всех этапах фаз открывания и закрывания рта. Правильное пространственное соотношение структур сустава на протяжении всего времени активности является неотъемлемым фактором полноценного выполнения функции ВНЧС [1, 4, 5]. Однако стандартная методика проведения МРТ не всегда оказывается информативной при эксцентрическом смещении суставных дисков ВНЧС. Проанализировать морфофункциональные нарушения ВНЧС, проследить за пространственным перемещением суставной головки во время различных функциональных и парافункциональных движений возможно только с помощью кондилографии. Она позволяет объективно оценить результаты проведенной комплексной терапии у пациентов с дисфункцией ВНЧС [2–5]. Электронная

аксиография дает возможность достоверно верифицировать смещение и вправление дисков ВНЧС с целью дальнейшей диагностики на МРТ.

Мы изучили клинические проявления дисфункции ВНЧС у лиц молодого возраста после ортодонтического лечения с целью разработки единого протокола диагностики и лечения суставной патологии.

Пациент П., 30 лет, обратился в клинику с жалобами на боли в околоушно-жевательной области справа, затрудненное открывание рта, быструю утомляемость при принятии пищи, чувство тяжести в проекции правого ВНЧС.

При объективном осмотре отмечена небольшая асимметрия лица справа. Невыраженное ограничение открывания рта – 38 мм, незначительная девиация челюсти вправо, с возвратом на траекторию средней линии в конце фазы открывания. Пальпация височных и собственно жевательных мышц незначительно болезненна с правой стороны, латеральная крыловидная мышца умеренно болезненна с обеих сторон. Данная клиническая картина характеризует достаточно широкий спектр морфофункциональных нарушений и соответствует вентральной дислокации суставного диска правого ВНЧС, как с репозицией, так и без таковой. Не исключено, что это состояние служит следствием мышечной дисфункции, проявляющейся гипертонусом жевательной мускулатуры.

На срезах МРТ (рис. 1 а), выполненном на аппарате Siemens Magnetom Symphony 1.5T, обнаруживается тенденция к дистальному смещению суставной головки правого ВНЧС, дистальный полюс уплощен, позиция суставного диска согласно условному циферблату: передний полюс на 10 часах, задний – на 12; данная позиция соответствует норме. При этом в случае полного открывания рта смещение суставного диска отсутствует, что соответствует адгезии диска к суставному бугорку височной кости (рис. 1 б). При наличии данной картины меняется тактика ведения больного и прогноз лечения. Левый ВНЧС в состоянии закрытого (рис. 1 в) и открытого рта (рис. 1 г) соответствует клинической норме.

На графиках проведенного аксиографического исследования (рис. 2), выполненного на аппарате Dentograf компании

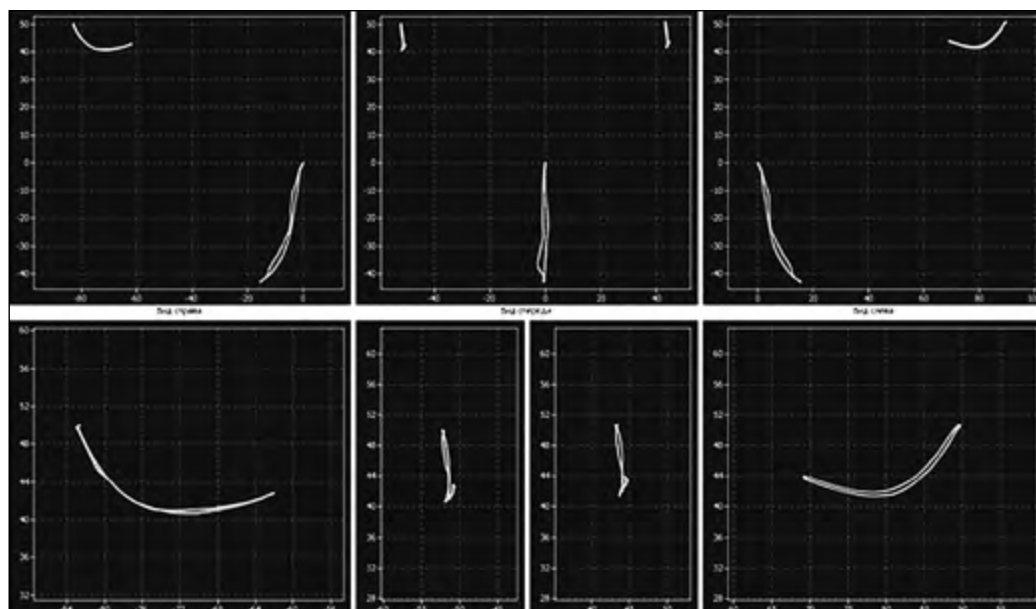


Рис. 2. Аксиография ВНЧС.

Prosystem, обнаруживается гиперротация суставной головки, девиация вправо. В то время как адгезия диска не определяется. Таким образом, аксиография дает нам представление о движении суставной головки во времени и пространстве.

Пациенту П. был поставлен диагноз K07.6 Болезни височно-нижнечелюстного сустава. После проведения всего комплекса диагностических процедур пациенту рекомендовано ношение дистракционной каппы сроком 1-2 месяца с целью снятия компрессионного синдрома с последующим переводением ее в стабилизирующую. После ношения дистракционной каппы через две недели исчезло чувство тяжести в правом ВНЧС, открывание рта стало полным, свободным. Снизилась ригидность жевательной мускулатуры.

Заключение

Аксиография и МРТ ВНЧС позволяют достаточно объективно проанализировать состояние элементов ВНЧС, оценить количественные и качественные характеристики траекторий движений нижней челюсти, суставных головок, что особенно важно для дифференциальной диагностики и постановки диагноза при патологии ВНЧС. Из представленного клинического опыта можно сделать вывод о необходимости назначения пациентам аксиографии и МРТ, как взаимодополняющих методов, при диагностике дисфункций височно-нижнечелюстного сустава.

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.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ААС, ЮЮП
Сбор и обработка материала – ААС, МАС, ДОД

Написание текста – ААС, АКЯ

Редактирование – ЮЮП, АКЯ

Список литературы:

1. Доусон П. *Функциональная окклюзия: от височно-нижнечелюстного сустава до планирования улыбки*. М.: Практическая медицина, 2016. 590 с. [Dawson P. *Functional occlusion: From the temporomandibular joint to the planning of a smile*. Moscow: Practicheskaya Meditsina; 2016 (In Russ).]
2. Михальченко Д.В., Слетов А.А., Жидовинов А.В., Матвеев С.В., Виравян В.А., Панченко Д.В. Мониторинг локальных адаптационных реакций при лечении пациентов с дефектами краниофациальной локализации съемными протезами. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: С. 407. [Mikhalchenko DV, Sletov AA, Zhidovinov AV, Matveev SV, Virabyan VA, Panchenko DV. Monitoring of local adaptive reactions in patients with craniofacial localization defects dentures. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 4: С. 407. (In Russ).]
3. Шемонаев В.И., Климова Т.Н., Тимачева Т.Б., Климова Н.Н., Степанов В.А., Матвеева Д.А. Междисциплинарные аспекты реабилитации пациентов с функциональными расстройствами височно-нижнечелюстного сустава. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; 2: 52-55. [Shemonaev V.I., Klimova T.N., Timacheva T.B., Klimova N.N., Stepanov V.A., Matveeva D.A. Interdisciplinary aspects of rehabilitation of patients with the functional disorders of temporomandibular joint. *Pacific Medical Journal*. 2020; 2: 52-55. (In Russ).] doi: 10.34215/1609-1175-2020-2-52-55
4. Алиев Х.И. Значение электронной аксиографии в диагностике пациентов с дисфункцией ВНЧС и эксцентрическими смещениями суставных дисков. *Dental Forum*. 2012; 3:13-14. [Aliev KhI. The value of electronic axiography in the diagnosis of patients with temporomandibular joint dysfunction and eccentric displacements of articular discs. *Dental Forum*. 2012; 3:13-14. (In Russ).]
5. Шемонаев В.И., Климова Т.Н., Пчелин И.Ю., Машков А.В., Осокин А.В. Височно-нижнечелюстной сустав: некоторые аспекты функциональной анатомии и терапии функциональных расстройств. *Вестник ВолгГМУ*. 2015; 3: 3-5. [Shemonaev VI, Klimova TN, Pchelin IY, Mashkov AV, Osokin AV. Temporomandibular joint: Some aspects of functional anatomy and therapy of functional disorders. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2015; 3: 3-5 (In Russ).]