

№3(54)

май, 2018

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

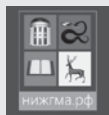
В НОМЕРЕ

- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Современное медицинское образование
- Биозтика
- Педиатрия
- Фармация
- Исследования по диссертационным темам



№ 3 (54) май, 2018

УЧРЕДИТЕЛИ



ФГБОУ ВО
«Приволжский
исследовательский
медицинский университет»
Минздрава России



ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-49620 от 27 апреля 2012 г.

Журнал издается с 2007 года.

ISSN печатной версии: 1997-7689

ISSN online версии: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

• Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.
• Рукописи не возвращаются. • Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. • При перепечатке ссылка на журнал обязательна. • Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы. • За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

ИЗДАТЕЛЬ ВЫПУСКА	ООО «Ремедиум Приволжье»
Заведующая редакцией	Лариса Запорожская
Коммерческий директор	Валерия Шишлова
Рекламный отдел	Татьяна Сыромятникова Татьяна Лукьянова
Ответственный секретарь	Елена Муговкина
Оформление, верстка	Маргарита Ламовская
Корректор	Татьяна Андреева
Перевод на англ. язык	Юлия Назаркина

Адрес редакции: 603022
Нижний Новгород,
ул. Пушкина, 20, стр. 4, 12-й этаж.
Тел.: (831) 411-19-83(85).
E-mail: medalmanac@medalmanac.ru

Отпечатано в типографии ООО «БЕАН»
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5
Тел.: (831) 282-16-62
Тираж 3000 экз.
Шесть номеров в год.

Цена свободная.
© Медицинский альманах, 2018



16+



Рецензируемый медицинский
научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ



www.medalmanac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР (СОРЕДАКТОРЫ):

Карякин Николай Николаевич – доктор медицинских наук, ректор ПИМУ

Шкарин Вячеслав Васильевич – доктор медицинских наук,
профессор кафедры эпидемиологии ПИМУ, член-корреспондент РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

Шахов Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, советник ректора ПИМУ

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

Абелевич Александр Исакович – доктор медицинских наук,
профессор кафедры общей хирургии им. А.И. Кожевникова ПИМУ

Алексеева Ольга Поликарповна – доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ПИМУ, директор
гастроэнтерологического центра Приволжского федерального округа
при ГБУЗ «НОКБ им. Н.А. Семашко»

Антипенко Елена Альбертовна – доктор медицинских наук, кафедра неврологии,
психиатрии и наркологии ФДПО ПИМУ

Атауев Вагиф Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор
кафедры хирургии ФОИС ПИМУ, главный специалист по урологии ПОМЦ

Боровкова Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ПИМУ

Гамзаев Алишир Баги оглы – доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной хирургии им. Б.А. Королёва ПИМУ

Клеменова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, проректор по
научной работе ПИМУ

Ковалишена Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эпидемиологии, заместитель директора по науке
НИИ профилактической медицины ПИМУ

Кононова Светлана Владимировна – доктор фармацевтических наук,
профессор кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической
технологии ПИМУ, член-корреспондент РАЕН

Паршиков Владимир Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королёва ПИМУ

Пичугин Владимир Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий
кафедрой анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи ПИМУ

Позднякова Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой профилактической медицины ФДПО ПИМУ

Солонина Анна Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор,
заведующая кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС ПИМУ

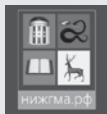
Терентьев Игорь Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии ФДПО ПИМУ

Халеская Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ПИМУ

Чекалова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФДПО ПИМУ

№ 3(54) may, 2018

FOUNDER



Federal State Educational
Institution of Higher Education
Privolzhsky Research Medical
University of the Russian
Ministry of Health



Limited company
«The REMEDIUM GROUP»

Periodical is registered by Federal Service
of supervision of law's observance in sphere
of mass media and cultural heritage's protection.

Evidence of registration of mass media
ПН № ФС 77-49620
From the 27th of April 2012
The journal is published since 2007

ISSN of printed edition: 1997-7689
online ISSN: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

*Author's articles do not obligatory reflect editorial
viewpoint. Manuscripts are not returned. Any
reproduction of published materials is not allowed
without editorial written consent. While reprinting
reference to journal is obligatory.
Marked with the sign «R» materials are pub-
lished as advertisements. The editorial staff is
not responsible for contents of advertisements
materials.*

EDITOR of PUBLICATION Limited company
«Remedium Privolzhie»

Head of the editorial staff	Larisa Zaporozhskaya
Commercial manager	Valeria Shishlova
Advertising department	Tatiana Syromyatnikova Tatiana Lukianova
Executive secretary	Elena Mutovkina
Design, making-up	Margarita Lamovskaya
Proof-reader	Tatiana Andreeva
Translation into English	Julia Nazarkina

Editorial Office:
603022 Nizhny Novgorod,
Pushkina-str., 20, office 4.
Tel.: (831) 411-19-83(85).
E-mail: medalmanac@medalmanac.ru

Circulation 3000 copies.

The price is free.

© Medical almanac, 2018



16+



Reviewed scientific-practical
medical journal

**MEDICAL
ALMANAC**



www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF:

Karyakin Nikolay Nikolaevich – Doctor of Medical Science, rector of PRMU

Shkarin Vyacheslav Vasil'evich – Doctor of Medical Science,
Professor of Epidemiology Department of PRMU, Corresponding Member of RAS

THE MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

CHAIRMAN

Shakhov Boris Evgenievich –
Doctor of Medical Science, Professor, Honoured Worker of Science of RF,
Adviser to the Rector of PRMU

SCIENTIFIC EDITORS

Abelevich Alexandr Isakovich – Doctor of Medical Science, Professor of A.I. Kozhevnikov
General Surgery Department of PRMU

Alexeeva Olga Polikarpovna – Doctor of Medical Science, Professor of V.G. Vogradik
Hospital Therapy Department of PRMU, Supervisor of Gastroenterological Center

Antipenko Elena Albertovna – Doctor of Medical Science, Neurology, Psychiatry
and Narcology DFAVE of PRMU

Atduev Vagif Ahmedovich – Doctor of Medical Science, Professor of Surgery Department
of the Faculty of Overseas Admission of PRMU, Head Specialist of Urology of POMC

Borovkova Ludmila Vasilievna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Obstetrics
and Gynaecology Department PRMU

Gamzaev Alisher Bagi ogly – Doctor of Medical Science, Professor of B.A. Korolev Hospital
Surgery Department of PRMU

Klemenova Irina Aleksandrovna – Doctor of Medical Science, Vice Rector for Research
of PRMU

Khaletskaya Olga Vladimirovna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Hospital
Paediatrics Department PRMU

Kovalishena Olga Vasilievna – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Epidemiology Department, Deputy Director of Science of SRI
of Prophylactic Medicine of PRMU

Kononova Svetlana Vladimirovna – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor
of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology
Department of PRMU, Corresponding Member of RANS

Parshikov Vladimir Vyacheslavovich – Doctor of Medical Science, Professor
of B.A. Korolev Hospital Surgery Department of PRMU

Pichugin Vladimir Viktorovich – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Anaesthesiology, Resuscitation and Emergency Care Department
of PRMU

Pozdnyakova Marina Alexandrovna – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Preventive Medicine DFAVE of PRMU

Solonina Anna Vladimirovna – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor,
Head of Management and Economics of Pharmacy Department of Perm State
Pharmaceutical Academy

Strongin Leonid Grigorievich – Doctor of Medical Science, Professor, Head
of Endocrinology and Therapy Department of the Faculty of Overseas Admission of PRMU

Terentiev Igor Georgievich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Oncology
DFAVE of Specialists of PRMU

Chekalova Svetlana Aleksandrovna – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Pediatrics and Neonatology DFAVE of PRMU



www.medalmanac.ru

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

Все статьи журнала размещаются в открытом доступе pdf-формат в Научной электронной библиотеке <http://elibrary.ru/> система РИНЦ и в Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» <https://cyberleninka.ru/>.

Материалы журнала индексируются в поисковых системах:

- **Системе РИНЦ:**
SCIENCE INDEX **1,706**
десятилетний индекс Хирша **12**
пятилетний импакт-фактор **0,40**
- **Google Scholar** (Академия Google):
h5-индекс и h5-медиана равны **7**
(<https://scholar.google.com/citations/>)
- **Index Copernicus Value (ICV)** — равен **64,35**
(<http://journals.indexcopernicus.com/>)

Публикациям журнала присваивается уникальный буквенно-цифровой идентификатор публикации в глобальном пространстве Интернет **код DOI** (Digital Object Identifier) международным регистрационным агентством **Crossref** (<http://crossref.org/>).

При присвоении статье кода DOI ее аннотация и ключевые слова на английском языке отправляются в общедоступную базу данных www.doi.org, затем индексируются поисковыми системами, обеспечивая доступность для поиска по ключевым словам учеными всего мира и повышая вероятность цитирования произведения.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Уважаемые научные сотрудники и практические врачи, авторы и читатели журнала!



Изменения в среде научных журналов и публикационная активность ученых, повышение культуры взаимодействия различных научных школ и другие инновации профессиональных коммуникаций определяют развитие редакционной работы журнала «Медицинский альманах» в 2018 году.

У редакции большие планы. Для их реализации продолжаются объединяться многие российские университеты и научно-исследовательские организации. Представляем вам значительно обновившийся состав рабочей редколлегии журнала. В него, наряду с учеными – уже опытными экспертами, вошли ученые-эксперты, ранее активно рецензирующие многие статьи и имеющие свежий взгляд на развитие журнала.

Поддержка лучших традиций, их сохранение и преумножение, безусловно, являются одной из важнейших задач обновленной редакционной коллегии. Очевидно, что существенная структуризация тематики журнала может привести к значительному обогащению традиционных направлений. Вместе с тем публикация научно-методических и практических наработок большего представительства научных школ может благотворно сказаться на развитии современных направлений науки общественного здравоохранения. Авторы научных публикаций журнала способны убедительно доказать полезность такого партнерства, причем доказать делом. А дело ученого – исследования, завершающиеся публикациями. В этой связи совершенствование единой информационной платформы для научных статей о новых эффективных организационных моделях и технологиях и тематическая междисциплинарность журнала в вопросах клинических дисциплин являются для нас приоритетной задачей.

В каждом выпуске журнала мы стали выделять ученого-редактора, сфера научных интересов которого соответствует основной клинической рубрике номера. Редактор очередного номера журнала представит на страницах журнала «Медицинский альманах» публикуемые научные статьи одной из сфер медицины, задавая определенный ориентир для читателя.

Мы надеемся вместе с вами и далее развивать журнал, полезный специалистам, интересный читателям, доброжелательный к авторам. Приглашаем к дальнейшему сотрудничеству, направленному на развитие отечественной медицинской науки и здравоохранения!

*Главный редактор, д. м. н., ректор ПИМУ
Н.Н. Карякин*

РЕДАКТОР РУБРИКИ

Уважаемые читатели!



Выпуск очередного номера журнала «Медицинский альманах» приурочен к проведению Межрегионального педиатрического форума «Неделя детского здоровья», который ежегодно проходит в Нижнем Новгороде и вносит существенный вклад в развитие профессионализма специалистов педиатрической службы. Объединяя ученых и практических врачей Приволжского региона в решении актуальных проблем сохранения и укрепления здоровья детей, форум как эффективная информационная площадка способствует внедрению новых технологий профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний детского возраста в практическое здравоохранение.

В этой связи тематическая рубрика очередного номера научного журнала «Медицинский альманах» развивает информационные возможности ученых и практических врачей. Все направления научных исследований в области педиатрии являются приоритетными, так как направлены на сохранение здоровья нации в целом. В одном из направлений научных публикаций номера по педиатрии нашли свое отражение аспекты изучения патологии желудочно-кишечного тракта у детей. В статьях глубоко обсуждаются проблемы оценки питания и нутритивного статуса, а также подходы к коррекции расстройств, начиная с неонатального периода жизни ребенка.

Несколько статей посвящено вопросам диагностики и достижения контроля бронхиальной астмы у детей. Нарушение вегетативной регуляции является компонентом патогенеза бронхиальной астмы, что подтверждается обилием вегетотропных препаратов, применяемых в лечении данных пациентов. Оценка вегетативной функции при ведении пациентов с бронхиальной астмой в рутинной клинической практике не предусмотрена. Однако состояние вегетативной регуляции у пациентов с астмой продолжает интересовать исследователей, особенно в аспекте взаимосвязи параметров вегетативной регуляции с показателями контроля бронхиальной астмы.

Немаловажное значение для читателя будут иметь статьи о состоянии здоровья детей с различными заболеваниями, распространенности отдельных болезней. По моему мнению, педиатры проявят интерес к материалам статьи П.С. Даричева и соавт., посвященной анализу проблем нарушений мочеиспускания у детей, их взаимосвязи с вегетативными параметрами и маркерами дисплазии соединительной ткани. Интерес к подобному роду исследований обусловлен тем, что результаты терапии расстройств мочеиспускания остаются неудовлетворительными примерно в 20% случаев. Одной из возможных причин является «недоучет» состояния вегетативной нервной системы у данной категории пациентов. Хороший аналитический материал представлен в статьях о проблеме обменных нефропатий у детей, факторах риска возникновения, а также проблеме их коморбидного течения.

Рекомендую читателям изучить описания клинических случаев и редких заболеваний, статьи данной направленности также представлены в номере. Это расширяет клиническое мышление и позволяет быть более ориентированными в вопросах своевременной диагностики и лечения редких болезней.

Хотелось бы подчеркнуть актуальность всех публикаций, их научную новизну и высокую практическую значимость. От имени редакции журнала «Медицинский альманах» выражаю искреннюю благодарность всем авторам публикаций номера. Внедрение представленных в статьях научных исследований в практическое здравоохранение позволит оптимизировать диагностику, лечение и профилактику заболеваний у детей. Желаю всем специалистам в области педиатрии творческих успехов!

*Научный редактор журнала, заведующая кафедрой
госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России,
д. м. н., профессор О.В. Халецкая*



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ THE MEMBERS OF EDITORIAL COUNCIL

Баранов Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН (Москва)

Baranov Alexandr Alexandrovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Scientific Center of Children's Health of RAS (Moscow)

Беленков Юрий Никитич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, директор НОКЦ Метаболического синдрома Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Belenkov Yuriy Nikitich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of Hospital Therapy Department №1 of Medical Faculty of First MSU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Брико Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Briko Nikolay Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, RAS academician, Head of Epidemiology and Evidence Based Medicine Department of Faculty of Preventive Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow)

Гафуров Бахтияр Гафурович – доктор медицинских наук, профессор, академик Евразийской академии наук, заведующий кафедрой неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан (Ташкент)

Gafurov Bahtiyar Gafurovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of Euroasiatic Academy of Sciences, Head of Neurology Department of Tashkent Institute of Doctors' Advanced Training of Uzbekistan Ministry of Health (Tashkent)

Денисов Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой семейной медицины, советник ректора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Denisov Igor Nikolaevich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of the Department of Family Medicine, Advisor to the Rector of First MSU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Ишмухаметов Айдар Айратович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармации и трансляционной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Ishmuhametov Aidar Airatovich – Doctor of Medical Science, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Organization and Technology of Immunobiological Medicines Production of the Institute of Pharmacy and Translational Medicine of First MSU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Канцевой Сергей Вениаминович – доктор медицины, профессор, Школа медицины Мэрилендского университета, директор отделения терапевтической эндоскопии Института гастроэнтерологии в Медицинском центре (Балтимор, Мэриленд, США)

Kantsevov Sergey Veniaminovich – Doctor of Medical Science, Professor, University of Maryland School of Medicine, Director of Therapeutic Endoscopy, Institute for Digestive Health and Liver Disease at Mercy Medical Center (Baltimore, Maryland, USA)

Котельников Геннадий Петрович – доктор медицинских наук, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, ректор СамГМУ (Самара)

Kotelnikov Gennadiy Petrovich – Doctor of Medical Science, Member of RAS, Laureate of the State prize of RF, Honoured Worker of Science of RF, Rector of SamSMU (Samara)

Лебединский Константин Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Lebedinsky Konstantin Mikhailovich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of V.L. Vanevsky of Anaesthesiology and Emergency Care Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg)

Мариевский Виктор Федорович – доктор медицинских наук, профессор, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского Академии наук Украины (Киев)

Marievskij Viktor Fedorovich – Doctor of Medical Science, Professor, Epidemiology and Infectious Diseases Institute named after L.V. Gromashevskij of Ukraine Academy of Sciences (Kiev)

Оганов Рафаэль Гегамович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАЕН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ (Москва)

Oganov Raphael Gegamovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Member of RAS, State Scientific Research Center of Preventive Medicine of Ministry of Health and Social Development of RF (Moscow)

Присакарь Виорел Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемитану (Кишинёв)

Prisakar Viorel Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Epidemiology Department of State Medical and Pharmaceutical University named after N. Testemitsanu (Kishinev)

Сергиенко Валерий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Sergienko Valeriy Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, the Head of Scientific Research Institute of Physicochemical Medicine (Moscow)

Шабров Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАН, действительный член РАЕН, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики ЛФ Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Shabrov Alexandr Vladimirovich – Doctor of Medical Science, Professor, Full Member of RAS, Full Member of RAS, Head of the Department of Hospital Therapy with courses of Family Medicine, Clinical Pharmacology and laboratory diagnosis of the medical faculty of Saint-Petersburg SMA named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg)



Организация здравоохранения и общественное здоровье



Healthcare organization and public health

Код специальности ВАК: 14.02.03

**И.Ю. Кондратьева, Л.Н. Коптева,
И.А. Переслегина, Т.А. Боровкова**

Стратегия внедрения бережливого производства
в детской поликлинике 10

**I.Yu. Kondratieva, L.N. Kopteva,
I.A. Pereslegina, T.A. Borovkova**

The strategy of introducing lean manufacturing
in the children's polyclinic 10

Код специальности ВАК: 14.02.03; 14.01.23

**А.А. Дулепова, Т.В. Поздеева, А.Б. Строганов,
Д.В. Писаненко, М.В. Хазов**

Внутренний контроль качества как инструмент повышения
качества медицинской помощи урологическим больным. 15

**A.A. Dulepova, T.V. Pozdeeva, A.B. Stroganov,
D.V. Pisanenko, M.V. Khazov**

Internal quality control as a tool to improve
the quality of urological patients care 15

Современное медицинское образование



Modern medical education

Код специальности ВАК: 13.00.08

М.Ю. Галактионова, Д.А. Маисеенко

Первый опыт и результаты проведения первичной
аккредитации выпускников педиатрического факультета
Красноярского медицинского университета
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого 20

M.Yu. Galaktionova, D.A. Maisenko

The first experience and results of primary
accreditation of graduates of the pediatrics department
of Krasnoyarsk State Medical University named after
Professor V.F. Voyno-Yasenetsky 20

Биоэтика



Bioethics

Код специальности ВАК: 09.00.05

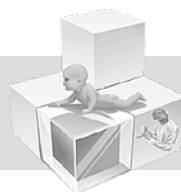
Е.А. Нагорнов

«Мессианское время» Федора Гааза 23

E.A. Nagornov

«The Messianic Time» by Fedor Haass 23

Педиатрия



Pediatrics

Код специальности ВАК: 14.01.02

О.М. Худорожкова, Е.Н. Смирнова

Анализ заболеваемости и распространенности
сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков
в Пермском крае 27

O.M. Khudorozhkova, E.N. Smirnova

Analysis of the incidence and prevalence
of type 1 diabetes in children and adolescents
of Perm territory 27

Код специальности ВАК: 14.03.02; 03.00.25; 14.01.08; 03.02.08; 14.03.03

**Н.Ю. Орлинская, Н.Ю. Широкова, О.В. Шумилова,
Д.А. Давыдова, Д.В. Давыденко, И.Л. Соколова**

Значение морфологических исследований
при воспалительных заболеваниях кишечника у детей 31

**N.Yu. Orlinskaya, N.Yu. Shirokova, O.V. Shumilova,
D.A. Davydova, D.V. Davydenko, I.L. Sokolova**

The importance of morphological studies
in case of inflammatory bowel diseases in children 31

Код специальности ВАК: 14.01.08

- Н.Б. Киреева, О.Е. Капкаева, Н.А. Плохарский,
Е.А. Рожденкин, А.Н. Смирнов**
Тактика лечения детей с инвагинацией кишечника 35

Код специальности ВАК: 14.01.08; 14.01.28

- В.Н. Копейкин**
Проблемы ранней диагностики жировых гепатозов
у детей (клинические наблюдения) 40

Код специальности ВАК: 14.01.08

- О.В. Халешкая, М.А. Суслова,
Е.Е. Яцышина, Н.А. Федорина**
Подходы по оптимизации питания и физического
развития у недоношенных новорожденных
на втором этапе выхаживания. 42

Код специальности ВАК: 14.01.08; 14.02.01

- Г.Ю. Порешкова, М.Ю. Гаврюшин,
Д.В. Печкуров, О.В. Сазонова**
Физическое развитие детей, имеющих
хроническую патологию 45

Код специальности ВАК: 14.01.08

- Н.В. Рылова, А.В. Жолинский**
Юные спортсмены и оценка нутритивного статуса 48

Код специальности ВАК: 14.01.08; 14.03.06; 14.03.09

- Н.Г. Герасимова, Т.Б. Ахвердиева,
В.П. Балашов, С.И. Чистяков, Ю.Д. Бричкин,
Ю.В. Кондрашова, К.С. Бурнайкина**
Дифференцированный подход к лечению
бронхиальной астмы у детей 52

Код специальности ВАК: 14.01.08

- Т.Г. Глазова, А.И. Рывкин, Н.С. Побединская,
Р.М. Ларюшкина, И.В. Тентелова**
Патогенетические механизмы формирования
капиллярно-трофической недостаточности
при бронхиальной астме у детей 56

Код специальности ВАК: 14.01.08; 14.03.03

- К.С. Попов, А.В. Бурлуцкая, Р.Н. Бикусева,
М.Г. Балюра, И.А. Ализаде, Е.В. Туш, Т.И. Елисеева,
В.А. Булгакова, О.В. Халешкая, С.В. Кузнецова,
Т.Е. Потемина, Л.В. Ошевенский, А.В. Прахов**
Ассоциация вегетативных параметров
и уровня контроля бронхиальной астмы у детей 60

Код специальности ВАК: 14.01.08; 14.01.21

- В.С. Верещагина, Е.О. Зауралов, Т.И. Раздолькина**
Клинико-анамнестические особенности и лечебная тактика
геморрагического васкулита у детей Республики Мордовия ... 65

Код специальности ВАК: 14.01.08

- П.С. Даричев, Н.В. Романова, А.А. Храмов,
Д.А. Шукина, О.Н. Гуменюк, Е.В. Туш, Т.И. Елисеева,
О.В. Халешкая, С.В. Кузнецова, Т.Е. Потемина,
Л.В. Ошевенский, А.Б. Стrogанов**
Вегетативные параметры и маркеры дисплазии
соединительной ткани у детей
с нарушениями мочеиспускания 69

- N.B. Kireeva, O.E. Kapkaeva, N.A. Plokharsky,
E.A. Rozhdenkin, A.N. Smirnov**
The tactics of treating children with intussusception 35

- V.N. Kopyikin**
Problems of early diagnosis of fatty hepatoses
in children (clinical observations) 40

- O.V. Khaletskaya, M.A. Suslova,
E.E. Yatsyshina, N.A. Fedorina**
Approaches to improvement of nutrition
and physical development in preterm infants
at the second stage of nursing. 42

- G.Yu. Poretskova, M.Yu. Gavryushin,
D.V. Pechkurov, O.V. Sazonova**
Physical development
of children with chronic pathology 45

- N.V. Rylova, A.V. Zholinsky**
Young athletes and nutritional status assessment 48

- N.G. Gerasimova, T.B. Akhverdiev, V.P. Balashov, S.I. Chistyakov, Yu.D. Brichkin,
Yu.V. Kondrashova, K.S. Burnaikina**
Differentiated approach to treatment
of bronchial asthma in children 52

- T.G. Glazova, A.I. Ryvkin, N.S. Pobedinskaya,
R.M. Laryushkina, I.V. Tentelova**
Pathogenetic mechanisms of capillary
trophic insufficiency formation
in children with bronchial asthma 56

- K.S. Popov, A.V. Burlutskaya, R.N. Bikusheva,
M.G. Balyura, I.A. Alizade, E.V. Tush, T.I. Eliseeva,
V.A. Bulgakova, O.V. Khaletskaya, S.V. Kuznetsova,
T.E. Potemina, L.V. Oshevensky, A.V. Prakhov**
Association of vegetative parameters and level
of control of bronchial asthma in children 60

- V.S. Vereschagina, E.O. Zauralov, T.I. Razdolkina**
Clinical and anamnestic features and therapeutic tactics
of hemorrhagic vasculitis in children of the Republic of Mordovia 65

- P.S. Darichev, N.V. Romanova, A.A. Khranov,
D.A. Schukina, O.N. Gumenyuk, E.V. Tush, T.I. Eliseeva,
O.V. Khaletskaya, S.V. Kuznetsova, T.E. Potemina,
L.V. Oshevensky, A.B. Stroganov**
Vegetative parameters and markers
of connective tissue dysplasia
in children with urinary disorders 69

Код специальности ВАК: 14.01.08

О.В. Халешкая, Е.В. Туш, А.Н. Обухова
Анализ факторов риска развития обменных
нефропатий в раннем детском возрасте 74

Код специальности ВАК: 14.01.08

Т.С. Лазарева, Е.С. Застело, О.В. Халешкая
Влияние характера питания и наследственности
на мочеую экскрецию солей у детей
с синдромом мальабсорбции. 78

Код специальности ВАК: 14.01.08

**О.В. Халешкая, М.А. Суслова, А.В. Апенкина,
А.С. Забродина, Л.А. Бакунова**
Наследственные болезни обмена с синдромом
гипераммониемии и дебютом в неонатальном
периоде (клинический случай) 82

Код специальности ВАК: 14.01.08

О.В. Халешкая, М.А. Суслова, А.С. Погодина, Е.Е. Яцышина
Состояние здоровья детей первого года жизни
в зависимости от срока инфицирования
цитомегаловирусом. 87

Код специальности ВАК: 14.01.08

М.В. Краснов, М.Г. Боровкова, Л.А. Николаева
Вопросы вакцинопрофилактики. 90

Код специальности ВАК: 14.03.03

А.К. Мартусевич, Л.М. Козлова, Е.А. Фалалеева
Кристаллогенные свойства различных
биологических жидкостей детей при системных
метаболических нарушениях 94

Код специальности ВАК: 14.01.08

И.А. Лохматова
Особенности элементного профиля
у детей школьного возраста с аскаридозом 97

Код специальности ВАК: 14.01.08; 14.01.04

**Л.А. Балькова, А.В. Краснополянская,
Н.Н. Урзяева, Ю.О. Солдатов, Т.И. Корнилова,
Ю.А. Петрушкина, А.Н. Урзяева, И.С. Назарова**
Медикаментозное лечение лёгочной гипертензии,
ассоциированной с врождёнными пороками сердца
(описание клинических случаев) 103

Код специальности ВАК: 14.01.08

Ф.Т. Махкамова, И.Ш. Ахмедова
Клинико-функциональная оценка эффективности
лечения хронического катарального гингивита
у детей с применением биологически активной
добавки на основе Ганодермы Лусидум 110

В.В. Краснов
Рациональное ведение детей с рекуррентными
респираторными инфекциями в условиях поликлиники 112

**Е.П. Карпова, М.Д. Ардатская, И.Н. Захарова,
Н.Г. Сугян, В.Ю. Оборкин**
Биоценозосберегающая терапия острых
воспалительных заболеваний ротоглотки у детей 115

O.V. Khaletskaya, E.V. Tush, A.N. Obukhova
Analysis of risk factors for the development
of metabolic nephropathy in early childhood 74

T.S. Lazareva, E.S. Zastelo, O.V. Khaletskaya
The impact of nutrition and heredity
on urinary salt excretion in children
with malabsorption syndrome. 78

**O.V. Khaletskaya, M.A. Suslova, A.V. Apenkina,
A.S. Zabrodina, L.A. Bakunova**
Hereditary metabolic disorders with hyperammonemia
syndrome and debut in the neonatal period
(clinical case). 82

**O.V. Khaletskaya, M.A. Suslova, A.S. Pogodina,
E.E. Yatsyshina**
Health status of children during the first year of life,
depending on the cytomegalovirus infection period 87

M.V. Krasnov, M.G. Borovkova, L.A. Nikolaeva
Preventive vaccination issues. 90

A.K. Martusevich, L.M. Kozlova, E.A. Falaleeva
Crystallogenic properties of various
biological fluids in children with systemic
metabolic disorders 94

I.A. Lokmatova
Features of the elemental profile
in school-age children with ascariasis 97

**L.A. Balykova, A.V. Krasnopolskaya,
N.N. Urzyaeva, Yu.O. Soldatov, T.I. Kornilova,
Yu.A. Petrushkina, A.N. Urzyaeva, I.S. Nazarova**
Drug treatment of pulmonary hypertension
associated with congenital heart disease
(description of clinical cases). 103

F.T. Makhkamova, I.Sh. Akhmedova
Clinical and functional evaluation of the effectiveness
of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children
with the use of biologically active additives based
on Ganoderma Lutsidum 110

V.V. Krasnov
Rational management of children with recurrent
respiratory infections in the polyclinic conditions 112

**E.P. Karpova, M.D. Ardatskaya, I.N. Zakharova,
N.G. Sugyan, V.Yu. Oborkin**
Biocenosis-saving therapy of acute inflammatory
oropharynx diseases in children 115

Фармация



Psychiatry

Код специальности ВАК: 14.04.03

Е.В. Аношкина, И.В. Гаммель, С.В. Кононова

Динамика заболеваемости болезнями
органов дыхания детского населения страны.....120

E.V. Anoshkina, I.V. Gammel, S.V. Kononova

Respiratory disease incidence dynamics
in children of our country120

Исследования
по диссертационным темам



Study
on theses topics

Код специальности ВАК: 14.01.10

Е.В. Свечникова, А.В. Спицына, О.Б. Немчанинова,

С.Г. Лыкова, Ю.В. Максимова, В.Н. Максимов
Общие генетические аспекты псориаза
и сахарного диабета 2-го типа124

E.V. Svechnikova, A.V. Spitsyna, O.B. Nemchaninova,

S.G. Lykova, Yu.V. Maksimova, V.N. Maksimov
General genetic aspects of psoriasis
and type 2 diabetes mellitus124

Код специальности ВАК: 14.02.02

А.А. Марков, Т.Х. Тимохина,

Н.Б. Перунова, Я.И. Паромова
Возможность применения экзометаболитов *Bifidobacterium*
bifidum в травматологии и ортопедии для предотвращения
первичной контаминации и биопленкообразования
на поверхности имплантатов с синтетическим биоактивным
кальций-фосфатным минеральным покрытием128

A.A. Markov, T.Kh. Timokhina,

N.B. Perunova, Ya.I. Paromova
The possibility of using *Bifidobacterium bifidum* exometabolites
in traumatology and orthopedics to prevent primary
contamination and biofilm formation on the surface
of implants with synthetic bioactive calcium-phosphate
mineral coating128

Код специальности ВАК: 14.01.01

О.А. Николаева, Г.О. Гречканев, М.В. Семенников,

И.И. Николаев, И.М. Варшавер, А.Ю. Симкина
Акушерские аспекты обезболивания родов110

O.A. Nikolaeva, G.O. Grechkanev, M.V. Semennikov,

I.I. Nikolaev, I.M. Varshaver, A.Yu. Simkina
Obstetric aspects of childbirth pain relief110

Код специальности ВАК: 14.01.13

М.Л. Калинина, А.Г. Шехтман

Изменения линейного показателя высоты
свода стопы у лиц I и II зрелого возраста134

M.L. Kalinina, A.G. Shekhtman

Changes in the linear index of foot arch height
in persons of adult age I and II134

Код специальности ВАК: 14.01.10

Е.В. Свечникова, Л.Х. Дубина, К.В. Кожина

Современные представления о постакне.
Новые возможности коррекции137

E.V. Svechnikova, L.Kh. Dubina, K.V. Kozhina

A contemporary view of pitted acne scars.
New correction options137

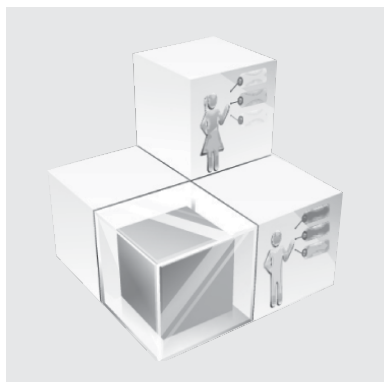
Код специальности ВАК: 14.02.02

Ю.А. Козьянова, Т.В. Сафьянова, Ю.В. Чеганова

Ретроспективный анализ заболеваемости нозологическими
формами, схожими по клиническим проявлениям
с пневмококковой инфекцией, в Алтайском крае
за 2011–2016 гг. с оценкой вакцинопрофилактики
против пневмококковой инфекции на примере
детского организованного коллектива140

Yu.A. Kozyanova, T.V. Safyanova, Yu.V. Cheganova

Retrospective analysis of the incidence of nosological
forms with clinical manifestations similar to those
of pneumococcal infection in Altai Territory
in 2011–2016 with evaluation of preventive vaccination
against pneumococcal infection by the example
of an organized group of children140



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

ВАК: 614.2:61-053.2

Код специальности ВАК: 14.02.03

СТРАТЕГИЯ ВНЕДРЕНИЯ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

И.Ю. Кондратьева¹, Л.Н. Коптева², И.А. Переслегина³, Т.А. Боровкова³,

¹ГБУЗ НО «Городская детская поликлиника № 39 Советского района г. Нижнего Новгорода»,

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

³Министерство здравоохранения Нижегородской области

Коптева Лариса Николаевна – e-mail: lara.kopteva@yandex.ru

Дата поступления
06.03.2018

Цель пилотного проекта «Бережливая поликлиника» – повышение доступности и качества медицинской помощи детскому населению за счёт оптимизации процессов и устранения потерь, создания атмосферы комфорта для пациентов и сотрудников; внедрение и развитие пациентоориентированной системы оказания медицинских услуг и благоприятной производственной среды путем внедрения в повседневную практику медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, Lean-технологий (бережливого производства). Принципы бережливости предусмотрены в трех взаимосвязанных направлениях: бережное отношение к пациенту, к персоналу, к ресурсам. Содержание первого (внедренного) этапа проекта «Бережливая поликлиника» направлено на сокращение непроизводительных временных затрат. Содержание второго этапа находится в процессе реализации, целями которого являются оптимизация и сокращение производственных затрат (издержек) и повышение качества медицинской помощи и безопасности медицинской деятельности. В статье представлены показатели эффективности и результативности реализации проекта.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, приоритетный проект, технология бережливого производства, «Бережливая поликлиника», пациентоориентированная система оказания медицинских услуг, детская поликлиника, показатели эффективности.

The purpose of the pilot project «Lean Polyclinic» is to increase the accessibility and quality of medical care for children by optimizing processes, eliminating losses, and by creating an atmosphere of comfort for patients and employees. The development of a patient-oriented system of medical service and a favorable working environment through the development Lean-technologies (lean manufacturing) to the daily practice of medical organizations providing primary health care. Principles of Lean-technologies are provided in three interrelated directions: careful attitude to the patient, to the personnel, to resources. Content of the first (implemented) phase of the project «Lean Polyclinic» is aimed at reducing non-productive time costs. The content of the second stage (that is in the process of implementation) is to optimize and reduce production costs and improve the quality of medical care and safety of medical activities. The article presents the indicators of efficiency and effectiveness of the project.

Key words: kprimary health care, priority project, lean technology, «Lean Polyclinic», patient-oriented system of medical services, children's polyclinic, performance indicators.

В современных экономических условиях словосочетание «бережливое производство» прочно закрепилось в различных сферах деятельности общества. Основателем концепции «бережливого производства» считается Тайити Оно, создавший производственную систему в Toyota в 1950-е годы, который выделил семь видов потерь: потери перепроизводства, потери времени из-за ожидания, потери при

ненужной транспортировке, из-за лишних этапов обработки; лишних запасов, ненужных перемещений, выпуска дефектной продукции [1]. Тайити Оно считал перепроизводство основным видом потерь, в результате которых возникают остальные.

Значительный вклад в развитие теории и практики «бережливого производства» внёс его коллега и помощник –

Сигео Синго, создавший в числе прочего метод быстрой переналадки. И если Тайити Оно знал, что нужно для устранения потерь, Сигео Синго знал, как это осуществить [2].

Джеффри Лайкер, исследователь производственной системы Toyota, добавил ещё один вид потерь – нереализованный творческий потенциал сотрудников [3, 4]. Джеймс Вумек и Дэниел Джонс излагают суть бережливого производства как процесс, который включает пять этапов: определить ценность конкретного продукта, поток создания ценности для этого продукта, обеспечить непрерывное течение потока создания ценности продукта, позволить потребителю вытягивать продукт, стремиться к совершенству [5].

Пилотный проект «Бережливая поликлиника», имеющий целью повышение доступности и качества медицинской помощи населению за счёт оптимизации процессов и устранения потерь, стартовал в октябре 2016 г. в трех субъектах РФ (Калининград, Севастополь, Ярославль) в шести поликлиниках (одна детская и одна взрослая в каждом субъекте). Пилот успешно развивался в 2017 г. на территории 40 субъектов РФ в 301 поликлинике и к 2018 г. приобрел статус приоритетного проекта «Создание новой модели оказания первичной медико-санитарной помощи» (далее – Проект) во всех 85 субъектах РФ. К 2023 году прогнозируется вовлечение в проект до 2000 медицинских организаций.

Паспорт Проекта был утверждён 26.07.2017 г. на президиуме Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и приоритетным проектам председателем Правительства РФ Д.А. Медведевым. Куратором проекта назначена заместитель Председателя Правительства РФ О.Ю. Голодец, руководителем проекта – заместитель министра здравоохранения РФ Т.В. Яковлева. Проект реализуется Минздравом России совместно с Управлением Президента РФ по внутренней политике и экспертами ГК «Росатом».

Целью Проекта служит внедрение и развитие пациентоориентированной системы оказания медицинских услуг и благоприятную производственную среды путем внедрения в повседневную практику медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП), Lean-технологий (бережливого производства).

Отличительными признаками пациентоориентированной медицинской организации являются доброжелательное отношение к пациенту, отсутствие очередей за счёт правильной организации потоков посетителей и работы персонала, качественная медицинская помощь и активная профилактическая направленность деятельности.

Таким образом, реализация Проекта позволит значительно повысить качество оказываемых услуг и удовлетворенность пациента организацией работы поликлинического звена, заметно сократить очереди, время записи на приём к врачу, сроки прохождения диспансеризации и прочее.

В качестве экспериментальной части планируется активное вовлечение медицинских организаций (МО) в Проект. Так, прогнозируется, что ПМСП «новой» модели будут оказывать 155 и 195 МО в 2018 и 2019 гг. соответственно. Кроме того, в 2018 г. новая модель оказания ПМСП будет тиражироваться не менее чем в 200 МО, в 2019 – не менее чем в 350, в 2020 – не менее чем в 1000, а к 2022 – не менее чем в 4000.

Одним из направлений Проекта является создание и активное функционирование автоматизированной системы мониторинга доступности ПМСП, которая позволит контролировать оперативность записи и время ожидания пациентом консультации специалиста при посещении МО. Прогнозируется, что к 2022 г. процедуры реагирования на отклонения от сроков ожидания оказания медицинской помощи врачом, установленных Федеральной Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, будут отлажены в 95% МО против 50% таковых в 2018 году.

Наглядным примером инициативного эффективного внедрения и тиражирования «бережливых технологий» в медицинских организациях, оказывающих ПМСП, может служить Нижегородская область.

Министерством здравоохранения Нижегородской области совместно с территориальным фондом обязательного медицинского страхования при поддержке дирекции по развитию производственной системы группы Горьковского автозавода в мае 2017 г. была начата реализация проекта «Бережливая поликлиника» в пяти медицинских учреждениях Нижегородской области – в одной детской и двух взрослых поликлиниках г. Нижнего Новгорода, а также в двух поликлиниках области – в Сергачской и Сосновской центральных районных больницах.

С учетом проектного управления, по приоритетному проекту в январе 2018 г. в Нижегородской области создан региональный центр организации первичной медико-санитарной помощи (РЦ ПМСП).

Одной из первых в списке заявленных МО, где был реализован проект «Бережливая поликлиника», стала детская городская поликлиника № 39 Советского р-на г. Н. Новгорода (далее – ДГП № 39). Комплекс необходимых преобразований поликлиники формировался, исходя из объёма и перечня выполняемых видов услуг, как учреждения первого уровня, оказывающего ПМСП, в том числе доврачебную и врачебную. Поликлиника имеет 18 педиатрических участков, фактически выполняет 450 посещений в смену (проектная мощность 250), расположена в типовом отдельно стоящем трехэтажном здании общей площадью 2430,0 кв. м, обслуживающая 15 500 тысяч детей.

Главной целью реализации Проекта стало повышение доступности и качества медицинской помощи населению за счёт оптимизации деятельности, устранения потерь, создания атмосферы комфорта для пациентов и сотрудников. Очень важно, что принципы бережливости были предусмотрены сразу в трех взаимосвязанных направлениях: бережное отношение к пациенту, к персоналу, к ресурсам.

Бережное отношение к пациенту проявилось в улучшении комфортности и сервиса в поликлинике, доброжелательности персонала, информационном удобстве, снижении времени ожидания пациентов (в регистратуре, в очереди на прием, сроков ожидания плановой помощи и диагностических услуг).

Трансфер части врачебных функций среднему медицинскому персоналу, исключение избыточных перемещений за счет создания эргономичных рабочих зон и мест, дополнительное профессиональное обучение сотрудников МО послужили выравниванию нагрузки врачей, медицинских сестер, медицинских регистраторов. Путем реализации

перечисленных мероприятий была создана концепция бережного отношения к персоналу.

Информатизация рабочих мест, переход на электронный документооборот, устранение всех видов потерь (лишние отчеты, переделка – брак, дублирование различных видов деятельности), оказание услуг по принципу «единого окна» отчетливо отразили бережное отношение к ресурсам.

Гибкая и координированная работа по всем трем направлениям незамедлительно принесла положительные результаты:

- желание коллектива трудиться в условиях «бережливой поликлиники»;
- значительное снижение рисков эмоционального и профессионального выгорания сотрудников вследствие сбалансированной внутренней логистики посетителей, удобной эргономики на рабочих местах;
- оперативное решение возникающих проблем с минимальными затратами;
- повышение продуктивности врачебной деятельности.

Реализация Проекта неизбежно повлекла за собой оказание доступной и качественной медицинской помощи:

- увеличение времени работы врача с пациентом на приеме в 2 раза;
- сокращение времени оформления записи на прием к врачу в 5 раз;
- сокращение очередей до 8 раз, времени ожидания пациентом приема врача у кабинета – в 12 раз;
- комфортная и доступная среда для пациентов поликлиники;
- сокращение сроков прохождения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров за счет оптимизации процессов и устранения потерь;
- отсутствие жалоб пациентов на недоступность медицинской помощи и ее низкое качество.

На стартовом этапе реализации Проекта были подготовлены и внедрены внутренние регламенты на основе нормативно-правовых документов:

1. Совместный приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области и ТФОМС Нижегородской области от 05.05.2017 № 791/213-0 «О рабочей группе по реализации пилотного проекта «Бережливая поликлиника».

2. Приказ ТФОМС Нижегородской области от 05.05.2017 № 215-0 «О реализации пилотного проекта «Бережливая поликлиника».

3. Приказ ГБУЗ НО «Детская городская поликлиника № 39 Советского района г. Н. Новгорода» от 05.05.2017 № 178 «О рабочей группе ДГП № 39 по реализации пилотного проекта «Бережливая поликлиника».

Реализация Проекта осуществляется при активном мониторинге деятельности поликлиники, которое осуществляет рабочая группа с установленными лидерами (руководителями).

Стратегический план развития учреждения определяется «дорожной картой» и Тактическим планом мероприятий, разработанным на основании имеющихся на стартовом этапе проблем.

Управление Проектом содержит полный цикл, начинающийся с выявления и анализа «узких» мест, нуждающихся в преобразованиях. В организации работы поликлиники активно используются картирование процессов, хронометраж, построение диаграмм и графиков.

Выявлению существующих проблем способствовал взгляд на организацию деятельности учреждения «глазами пациента».

Так, анализ передвижения пациентов от входа в медицинское учреждение до выхода, определение направлений потоков пациентов позволили значительно сократить число и время передвижений больных и сделать пребывание в поликлинике удобным.

Важным этапом стал анализ потока создания ценности и издержек, в котором весь объем работы, выполняемый персоналом, условно сегментировали на четыре составляющие по отношению к ценности конечного результата:

1. Процессы, добавляющие ценность – это работа, которую необходимо выполнить для обеспечения требований заказчика (потребителя) (непосредственно профессиональные действия персонала: беседа с пациентом, осмотр, выполнение исследований и процедур, забор биоматериала и т. д.).

2. Процессы необходимые, но не добавляющие ценность – это работа, которую необходимо выполнять во время профессиональных действий медицинского работника (анализ карты пациента, подготовка кушетки, заполнение документации и т. д.).

3. Периодическая работа – это работа, выполняемая в определенные периоды времени, например, один раз в смену, 2 раза в смену (дезинфекция и утилизация расходных материалов, транспортировка биоматериала в лабораторию, проветривание и уборка помещений и т. д.).

4. Потери – все остальное, что не входит в вышеперечисленное.

Одним из ключевых звеньев при реализации Проекта явился высокий уровень вовлеченности в Проект и преобразования сотрудников поликлиники.

Первоочередными проблемными «зонами», которые требовали преобразований, являлись следующие: профилактические осмотры у неорганизованных детей, вакцинация, ожидание приема врача у кабинета, запись на прием к врачу или вызов врача на дом по телефону и процесс забора крови на анализы.

Реорганизация стартовала с регистратуры, с изменения её пространства. Ликвидированы перегородки, устранены барьеры для общения, появилась комфортная зона ожидания, организован call-центр с дополнительным многоканальным и легко запоминающимся номером, электронная регистратура с электронным табло-расписанием приема врачей и экраном электронной очереди над каждым врачебным кабинетом. Мотивированию и вовлеченности персонала в преобразования послужило приобретение униформы для работников регистратуры, оснащение рабочих мест компьютерами, внедрением стандартов бесконфликтного общения и обучающие семинары по стрессоустойчивости.

В результате оптимизации работы регистратуры в 1,5 раза увеличился процент предварительно записавшихся на прием пациентов (а это значит, карточка пациента уже «ожидает» его в кабинете врача и нет необходимости «заказывать» её в регистратуре перед приемом), исчезли очереди «за карточкой», сократилось время дозвона для регистрации вызова на дом и получения справочной информации в 2 раза (с 10 до 5 мин).

В учреждении был оптимизирован процесс прохождения профилактических осмотров для детей первого месяца жизни – все необходимые для медицинского осмотра кабинеты разместились на одном этаже, в одном крыле здания, разработан индивидуальный маршрут для пациентов разного возраста со ступенчатым последовательным прохождением специалистов из кабинета в кабинет. Медицинский персонал заранее планирует мероприятие, записывает ребенка и приглашает его на профилактический осмотр и на вакцинацию по телефону. В результате время прохождения самого первого и самого сложного профилактического осмотра сократилось в 2 раза (с 4 до 2 часов).

Таким же удобным для пациента способом осуществляется планирование и приглашение на вакцинацию. Сегодня от родителей маленького пациента требуется одно – прийти в поликлинику в назначенное медицинским работником время.

Самый убедительный результат был получен при организации предварительной записи на забор анализов крови через региональную медицинскую информационную систему (РМИС). Запись осуществляется во время приема врача по его назначению или при самообращении пациента в специально выделенное время сестринского приема. Абсолютно все пациенты приходят на забор анализов по предварительной записи и проводят в ожидании манипуляции в 4 раза меньше времени (с 40 до 5–10 мин). Важно отметить, что при наличии неотложных показаний, забор анализов крови осуществляется в день обращения вне очереди.

Основой бережливого производства является информатизация поликлиники. В рамках развития информационных технологий все рабочие места медицинского персонала

ла были оснащены автоматическими рабочими станциями, подключенными к защищенным каналам связи, приобретены усиленные электронные цифровые подписи для всех врачей для визирования рецептов, листов нетрудоспособности, электронных протоколов осмотра. Врачебный и сестринский персонал обучен и активно работает в системе РМИС, заполняет электронные амбулаторные карты, записывают пациента на повторный осмотр, исследования и манипуляции, госпитализацию, консультацию к другому специалисту, в том числе в сторонней медицинской организации. Такая модернизация приема по типу «единого окна» увеличила время общения врача с пациентами в 1,5 раза за счет устранения непроизводительных потерь и оптимизации процессов.

Официальным участником федерального проекта «Бережливая поликлиника» Нижегородская область стала в 2018 г. в составе 40 субъектов Российской Федерации.

Система 5S – система организации и рационализации рабочего места, представляет собой пять взаимосвязанных принципов организации рабочего пространства, направленных на мотивацию и вовлечение персонала в процесс улучшения продукции, процессов, системы менеджмента организации, снижение потерь, повышение безопасности и удобства в работе [6].

Система 5S представлена пятью компонентами:

- Сортировка – четкое разделение вещей на нужные и ненужные и избавление от последних.
- Соблюдение порядка (аккуратность) – организация хранения необходимых вещей, которая позволяет быстро и просто их найти и использовать.

ТАБЛИЦА.

Показатели эффективности и результативности реализации Проекта

1. Оптимизация работы регистратуры (создание открытой регистратуры, комфортной зоны ожидания, call-центра, закрытого картохранилища)			
Снижение времени ожидания в очереди в регистратуру	15 мин	5 мин	5 мин
Управление потоком пациентов (увеличение количества пациентов, записывающихся через интернет)	50%	75%	90%
Снижение времени дозвона для вызова врача на дом, получения справочной информации	15 мин	5 мин	2,5 мин
2. Оптимизация проведения профилактических осмотров (создание электронного «маршрута» профосмотра для детей 1 мес., снижение затрат времени, обеспечение эффективности профилактических мероприятий)			
Снижение времени прохождения профилактического осмотра	240 мин	120 мин	100 мин
3. Повышение эффективности рабочего времени врачей и медсестёр (ведение ЭМК, управление потоком пациентов – приглашение на профилактические мероприятия, организация эргономичного рабочего места)			
Снижение времени ожидания в очереди перед кабинетом	30 мин	10 мин	5 мин
Увеличение удовлетворенности пациентов условиями оказания медицинской помощи	75%	85%	95%
Увеличение времени работы врача с пациентом, выравнивание нагрузки врачей и медсестёр	3 мин	6 мин	7 мин
4. Оптимизация времени ожидания и забора крови (организация электронной записи на забор крови в РМИС по функции «врач-исследование», автоматизированное внесение результатов анализов в ЭМК пациента)			
Снижение времени ожидания забора крови	45 мин	7,5 мин	5 мин
5. Оптимизация работы кабинета вакцинопрофилактики (равномерное планирование визитов на прививки с помощью профосмотра, выравнивание нагрузки медсестер)			
Уменьшение времени протекания процесса в кабинете вакцинации	12 мин	7 мин	6 мин
Снижение времени ожидания в очереди перед кабинетом за счёт введения предварительной записи на вакцинацию	30 мин	15 мин	5 мин

- Содержание в чистоте – содержание рабочего места в чистоте и опрятности.

- Стандартизация (поддержание порядка) – необходимое условие для выполнения первых трёх правил. Этот принцип требует формального письменного закрепления правил содержания рабочего места, технологии работы и других процедур. Необходимо создать рабочие инструкции, которые включают в себя описание пошаговых действий по поддержанию порядка. Также следует вести разработки новых методов контроля и вознаграждения отличившихся сотрудников.

- Совершенствование – воспитание привычки точного выполнения установленных правил, процедур и технологических операций.

В таблице представлены основные показатели эффективности и результативности реализации проекта «Бережливая поликлиника» (первоначальное, целевое и идеальное значения).

Заключение

На протяжении последних 10 лет люди много слышат о «бережливом производстве», но не все представляют, что это такое и где применяется. Действительно, эта технология становится очень популярной у многих предприятий. По результатам внедрения технологии бережливого производства в клиниках видно, что их использование возможно не только на производственных предприятиях, но и в медицинском учреждении [7, 8].

Яркий пример инициативного внедрения и реализации проекта «бережливая поликлиника» в одной из городских детских поликлиник мегаполиса свидетельствует об актуальности «бережливого производства» в медицине, которое направлено на экономическую стабильность, безопасность деятельности медицинской организации и качество оказываемой медицинской помощи детскому населению.

Достигнутые ГБУЗ НО «Городская детская поликлиника № 39» г. Н. Новгорода результаты свидетельствуют о необходимости скорейшего использования всеми МО «бережливых технологий» в своей деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тайити Оно. Производственная система Тойоты: Уходя от массового производства. 2-е изд. М.: Институт комплексных стратегических исследований, 2006. 194 с.

Tajiti Ono. Proizvodstvennaya sistema Tojoty: Uxodya ot massovogo proizvodstva. 2-e izd. M.: Institut kompleksnyx strategicheskix issledovanij, 2006. 194 s.

2. Сигео Синго. Изучение производственной системы Тойоты с точки зрения организации производства. М.: Институт комплексных стратегических исследований, 2006. 277 с.

Sigeo Singo. Izuchenie proizvodstvennoj sistemy Tojoty s tochki zreniya organizacii proizvodstva. M.: Institut kompleksnyx strategicheskix issledovanij, 2006. 277 s.

3. Лайкер Джеффри. Система разработки продукции в Toyota: Люди, процессы, технология. М.: Альпина Бизнес Букс, 2007. 367 с.

Lajker Dzheffri. Sistema razrabotki produkcii v Toyota: Lyudi, processy, tehnologiya. M.: Al'pina Biznes Buks, 2007. 367 s.

4. Лайкер Джеффри. Дао Toyota: 14 принципов менеджмента ведущей компании мира. М.: Альпина Паблишер, 2012. 408 с.

Lajker Dzheffri. Dao Toyota: 14 principov menedzhmenta vedushhej kompanii mira. M.: Al'pina Pablisher, 2012. 408 s.

5. Джеймс Вумек, Дэниел Джонс. Бережливое производство: Как избавиться от потерь и добиться процветания вашей компании. М.: Альпина Паблишер, 2013. 472 с.

Dzhejms Vumek, Deniel Dzhons. Berezhlivoe proizvodstvo: Kak izbavit'sya ot poter' i dobit'sya процветания вашей компании. M.: Al'pina Pablisher, 2013. 472 s.

6. Имаи М. Гемба. Кайдзен. М.: Альпина Паблишер, 2014.

Imai M. Gemba. Kajdzen. M.: Al'pina Pablisher, 2014.

7. Васильев В.Л., Седов С.А., Устюжина О.Н. Бережливое производство как метод повышения экономической безопасности предприятий и организаций. Интернет-журнал «Науковедение». 2015. М. Т. 7. № 5. 17 с.

Vasil'ev V.L., Sedov S.A., Ustyuzhina O.N. Berezhlivoe proizvodstvo kak metod povysheniya ekonomicheskoy bezopasnosti predpriyatij i organizacij. Internet-zhurnal «Naukovedenie». 2015. M. T. 7. № 5. 17 s.

8. Эмануэль Ю.В., Хотин А.Л. Применение системы менеджмента качества в организациях здравоохранения. Клинико-лабораторный консилиум. 2009. СПб. № 2. С. 4-12.

Emanuel' Yu.V., Xotin A.L. Primenenie sistemy menedzhmenta kachestva v organizacijax zdravooxraneniya. Kliniko-laboratornyj konsilium. 2009. SHb. № 2. S. 4-12.



ВНУТРЕННИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ УРОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

А.А. Дулепова^{1,2}, Т.В. Поздеева², А.Б. Строганов², Д.В. Писаненко², М.В. Хазов¹,

¹ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», г. Н. Новгород,

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Дулепова Анжелла Александровна – e-mail: dulepova@pomc.ru

Дата поступления
05.03.2018

Введение. Урологические заболевания в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации составляют в среднем 10–12% и представляют собой значимую медико-социальную проблему. Лечение пациентов с урологической патологией часто осложняется бактериальной инфекцией, с частыми рецидивами и высокой устойчивостью возбудителей к противомикробным средствам, что обуславливает увеличение сроков госпитализации. **Целью исследования** являлось повышение качества медицинской помощи у пациентов с урологической патологией путем анализа факторов, влияющих на эффективность и длительность лечения при применении антибактериальной терапии в послеоперационном периоде. **Материал и методы.** Анализ подвергались 874 случая стационарного лечения пациентов с урологической патологией, требующей назначения антибиотикотерапии, в клиниках Нижнего Новгорода в 2014–2015 годах (форма № 003/у «Медицинская карта стационарного больного»). Доля мужчин составила 70,5%, женщин – 29,5%. Средний возраст исследованных – 57±5 лет. Анализировались эффективность схем применения антибиотиков (с различными способами введения, с применением периоперационной антибиотикопрофилактики и без неё), частоты их замены, а также средние сроки пребывания больного в стационаре. К понятию «эффективное лечение» были отнесены случаи, при которых пациентам не потребовалась замена антибактериального препарата в составе схемы антибактериальной терапии вследствие его клинической неэффективности. **Результаты и их обсуждение.** В подавляющем числе случаев (87,1%) применялось пять схем стартовой антибактериальной терапии (АБТ), при которых в качестве инъекционных препаратов применялись амоксициллина/клавуланат и амикацин, а перорально использовались амоксициллина/клавуланат, фосфомицин и фторхинолоны. У 85,2% пациентов назначалась периоперационная антибиотикопрофилактика (амоксициллина/клавуланат). Анализ полученных данных показал, что абсолютной эффективностью не обладает ни одна из изученных схем. В группу с максимальной эффективностью (95% и более) было отнесено две схемы со средними сроками госпитализации 8±0,2 и 6,3±0,1 дня соответственно. Выявлена схема с самой низкой клинической эффективностью, при которой каждому четвертому пациенту проводилась замена антибиотика. **Заключение.** Анализ факторов антибактериальной терапии, влияющих на эффективность и длительность пребывания в стационаре в рамках внутреннего контроля качества позволяет оптимизировать схемы лечения и является важнейшим инструментом в повышении качества медицинской помощи урологическим больным.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, инфекции мочевыводящих путей, клиническая эффективность, антибиотикотерапия, периоперационная антибиотикопрофилактика.

Introduction. Morbidity rate of urological diseases in Russian Federation varies between 10–12% and it states an important medical as well as social problem for its citizens. Treatment is often accompanied by bacterial infections with frequent relapses. As the time goes on parasites proceed to develop high resistance towards antimicrobial remedies. All of this prolongs the terms of hospitalization. **Purpose of the study** was to increase the quality of medical care for patients with urological diseases by analyzing factors influencing effectiveness and time required for treatment in case of using antibacterial therapy in postoperative period. **Material and Methods.** For the sake of research 874 cases of urological diseases which needed an antibiotic therapy has been picked in various clinics of Nizhny Novgorod in 2014–2015 years. Percent of patients consisted of 70,5% for males and respectively 29,5% for females. Average age varied around 57±5 years. The main point of research was to study the effectiveness of different schemes of antibiotic therapies with various methods of injections which also included treatments with postoperative prophylactic measures and without it as well as frequency of changing therapies and average times those patients spend in hospitals. «Effective treatment» was appointed for the cases when patients didn't required change of therapeutic scheme because of its clinical inefficiency. **Results.** The five schemes of starting ABT has been the majority of all uses (87,1%). Amoxicillin/clavulanate and Amikacinum has been used for injections and as for treatment «per os» there was a usage of Amoxicillin/clavulanate, fosfomycin and fluoroquinolones. Perioperative antibiotic prophylaxis has been assigned to 85,2% of patients. The analysis of gathered information has shown us that none of existing schemes are totally effective. Two schemes displayed the maximum efficiency possible in those conditions (95% and above). The average time of hospitalization for one of the schemes varied around 8±0,2 days and 6,3±0,1 days for the other. Also, in the course of research has been found scheme that was currently in use and it had the least efficiency of them all. In the case of that therapeutic scheme every fourth patient needed a change of antibiotic. **Conclusion.** The thorough analysis of various factors that affect ABT is crucial for improving quality of treatment of urological diseases.

Key words: quality of medical help, urinary tract infections, clinical effectiveness, antibiotic therapy, perioperative antibiotic prophylaxis.

Введение

Деятельность современной медицинской организации не представляется без обеспечения качества медицинской помощи и безопасности медицинской деятельности. Вся медицинская деятельность связана с риском, а качество медицинской помощи является необходимым условием развития и самого существования медицинской организации в современных условиях. Система внутреннего контроля качества является необходимым и важнейшим компонентом обеспечения качества и безопасности медицинской помощи [1, 2].

Медицинская помощь конкретному пациенту – это управляемый сложный процесс, протекающий в определённых условиях и приводящий к определённому результату, имеющему объективные и субъективные, клинические и общие характеристики. Центральным в совокупности параллельно протекающих процессов, составляющих медицинскую помощь пациенту, является лечебно-диагностический процесс, который складывается из последовательности своевременного, адекватно и правильно применяемых медицинских манипуляций. Очевидно, что правильность применения медицинских манипуляций, предельные сроки и условия (минимально достаточные) оказания медицинской помощи могут повлиять на исход заболевания, как в сторону выздоровления, так и в сторону осложнения основного заболевания [3, 4].

Урологические заболевания в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации составляют в среднем 10–12% и представляют собой значимую медико-социальную проблему [5, 6]. Лечение пациентов в урологической практике часто осложняется бактериальной инфекцией, присоединившейся к основному заболеванию, что способствует увеличению сроков госпитализации [7–9].

Фармакотерапия инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) осложняется по причине того, что большинство заболеваний имеют хроническое течение с частыми рецидивами, а длительное предшествующее антибактериальное лечение вызывает высокую устойчивость возбудителей заболеваний к различным противомикробным средствам [10, 11].

В структуре осложнений урологических заболеваний первое место занимают гнойно-воспалительные осложнения (56,3%), что является одной из причин широкого применения антибактериальных препаратов в лечении урологических заболеваний. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологической практике является стандартом

оказания медицинской помощи при многих хирургических вмешательствах [9].

Значительное распространение ИМВП и широкий выбор антибактериальных препаратов (АБП) для их лечения обуславливают необходимость проведения конкретных мероприятий внутреннего контроля качества в медицинской организации с целью улучшения конечных результатов лечения [12].

Целью исследования являлось повышение качества медицинской помощи у пациентов с урологической патологией при применении антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

Материал и методы

В ходе исследования анализу подвергалась медицинская документация – форма № 003/у «Медицинская карта стационарного больного» (далее МКСБ). Всего было проанализировано 874 МКСБ пациентов, проходивших лечение в урологических отделениях клиник Нижнего Новгорода в 2014–2015 годах. Доля мужчин составила 70,5% (616 человек), женщин – 29,5% (258 человек). Средний возраст исследованных составил 57±5 лет.

Пик заболеваемости мужчин приходился на возрастную группу 61–75 лет (40%), у женщин – 46–60 лет (36%), наименьшая заболеваемость отмечалась у пациентов с урологической патологией моложе 30 лет (у 6% мужчин и у 9% женщин).

Основными причинами госпитализации в урологические стационары явились заболевания онкоурологического профиля (30,3%), на втором месте – мочекаменная болезнь (27,8%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (20,7%) заняла третье место (рис.).

Клиническая эффективность изучаемых антибиотиков оценивалась в ретроспективных сравнительных исследованиях. К понятию «эффективное лечение» были отнесены случаи, при которых пациентам не потребовалась замена антибактериального препарата в составе схемы антибактериальной терапии вследствие его клинической неэффективности.

Результаты и их обсуждение

Анализ показал, что в подавляющем большинстве случаев применялось пять схем стартовой АБТ, при которых в качестве инъекционных препаратов применялись амоксициллин/клавуланат и амикацин, а перорально использовались амоксициллин/клавуланат, фосфомицин и фторхинолоны (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Характеристики схем АБТ, применяемых для лечения больных с ИМВП в сочетании с ПАП

Условное название схемы АБТ	Антибиотики	Способ введения		Сочетание с ПАП
		Инъекционно	Перорально	
Схема 1	амоксициллин/ клавуланат	амоксициллин/ клавуланат	амоксициллин/ клавуланат	да
				нет
Схема 2	амикацин	амоксициллин/ клавуланат		да
				нет
Схема 3	амоксициллин/ клавуланат левофлоксацин	амоксициллин/ клавуланат	левофлоксацин	да
				нет
Схема 4	амоксициллин/ клавуланат фосфомицин	амоксициллин/ клавуланат	фосфомицин	да
				нет
Схема 5	амоксициллин/ клавуланат моксифлоксацин	амоксициллин/ клавуланат	моксифлоксацин	да
				нет

Прочие 36 схем ступенчатой терапии, которыми были пролечены 113 человек, на каждую из которых приходилось менее 1% назначений, были исключены из исследования. Дальнейшему анализу подверглась 761 МКСБ, что составило 87,1% от госпитализированных больных.

В качестве периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) во всех случаях использовался амоксициллин/клавуланат (таблица 1).

Большинство пациентов – 685 человек (85,2%) – получали терапию в сочетании с периоперационной антибиотикопрофилактикой, у 76 человек (14,8%) ПАП не проводилась (таблица 2).

Наиболее часто в лечении использовалась Схема 1 в сочетании с ПАП (61,37%), на втором месте, с большим отрывом, – Схема 3 в сочетании с ПАП (8,94%). Важно отметить, что данная схема чаще других использовалась без ПАП (в 3,94% случаев). Реже остальных использовались Схема 5, как с назначением ПАП (3,94), так и без неё (1,05%).

ТАБЛИЦА 2.

Распределение пациентов в соответствии со схемами АБТ в зависимости от применения ПАП

Условное название антибиотика	Наличие ПАП схемы (да/нет)	Количество пациентов	
		абсолютное значение (человек)	доля (в % от всех больных)
СХЕМА 1	да	467	61,37
	нет	15	1,97
СХЕМА 2	да	60	7,88
	нет	15	1,97
СХЕМА 3	да	68	8,94
	нет	30	3,94
СХЕМА 4	да	60	7,88
	нет	8	1,05
СХЕМА 5	да	30	3,94
	нет	8	1,05
ВСЕГО	да	685	85,2%
	нет	76	14,8%

Осложнения в послеоперационном периоде развились у 49 пациентов (6,44%), что потребовало замены антибиотика (таблица 3).

Наибольший процент осложнений, при которых потребовалась замена АБП, наблюдается при использовании Схемы 5 без применения ПАП (27,75%) и Схемы 1 без ПАП (26,71%). Эффективнее всего оказалось применение Схемы 1 в сочетании с ПАП (замена АБП потребовалась только в 4,45% случаев) и Схемы 2 в сочетании с ПАП (замена в 4,78% случаев).

В целом схемы АБТ в сочетании с ПАП оказались неэффективными только в 5,26% случаев (36 человек).

Важнейшим критерием, как для медицинской организации, так и для пациента, является длительность госпитализации. Нами были рассчитаны средние сроки госпитализации. Во всех случаях сроки госпитализации соответствовали длительности курсов стационарной антибактериальной терапии (таблица 4).

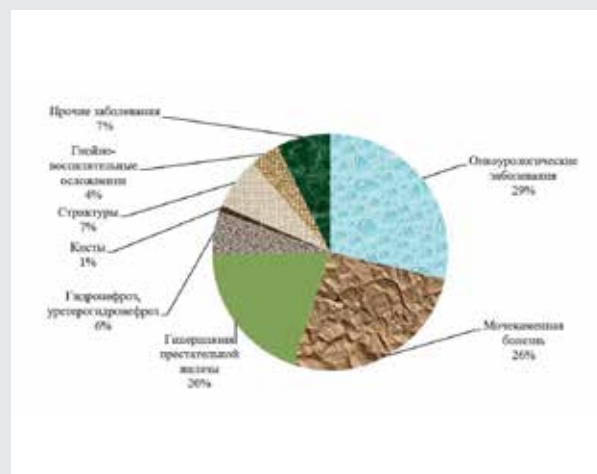


РИС.

Структура причин госпитализации пациентов с урологической патологией.

ТАБЛИЦА 3.

Распределение пациентов по эффективности схем антибиотикотерапии

Условное название схемы АБТ	Наличие ПАП	Абсолютное значение пациентов (человек)	Кол-во пациентов, которым не потребовалась замена АБП (абсолютные значения) (человек)	Доля пациентов, которым не потребовалась замена АБ, %	Абсолютное значение, которым проводилась замена АБ (человек)	Доля пациентов, которым проводилась замена АБ, %
СХЕМА 1	да	467	446	95,55	21	4,45
	нет	15	11	73,29	4	7,21
СХЕМА 2	да	60	57	95,22	3	4,78
	нет	15	13	86,58	2	6,78
СХЕМА 3	да	68	64	94,31	4	5,69
	нет	30	26	87,89	4	8,79
СХЕМА 4	да	60	56	93,80	4	6,20
	нет	8	7	90,10	1	9,90
СХЕМА 5	да	30	26	86,70	4	13,30
	нет	8	6	72,25	2	15,67
ВСЕГО	да	685	649	94,74	36	5,26
	нет	76	63	82,92	13	17,14
	-	761	712	93,56	49	6,44

Выявлена статистически достоверная разность в сроках госпитализации пациентов, получающих Схему 1 между группами с применением и без применения ПАП: с ПАП сроки госпитализации существенно ниже ($p \leq 0,05$). При других схемах АБТ разность в средних значениях длительности госпитализации с применением ПАП и без оказалась недостоверной.

Наименьшие средние сроки госпитализации отмечают у пациентов, получавших лечение Схемой 2 и Схемой 4 в сочетании с ПАП в обоих случаях (6,3 дня), при использовании наиболее эффективной Схемы 1 с ПАП средняя длительность лечения составила 8 дней, а пациенты, пролеченные Схемой 5 без ПАП, находились в стационаре дольше остальных (12 дней). Необходимо отметить, что при всех схемах АБТ пациенты, получавшие терапию в сочетании с ПАП, находились в стационаре меньшее количество времени.

Полученная информация о результатах применения различных схем АБТ для дальнейшего анализа была сведена в таблицу (таблица 5).

Анализ полученных данных показал, что абсолютной эффективностью не обладает ни одна из изученных схем. В группу с максимальной эффективностью (95% и более) было отнесено две схемы: Схема 1 с ПАП и Схема 2 без ПАП, со средними сроками госпитализации $8 \pm 0,2$ и $6,3 \pm 0,1$ дня соответственно. В группу с высокой эффективностью (90–95%) было отнесено также две схемы: Схема 3 (с использованием ПАП) и Схема 4 (как с использованием ПАП, так и без). Однако, длительность госпитализации при этих схемах существенно отличалась – в 1,5 раза при использовании ПАП, что составляет четыре дня. Исключе-

ТАБЛИЦА 4.

Средние сроки госпитализации в зависимости от применяемых схем АБТ

Условное название схемы АБТ	Средние сроки госпитализации		Коэффициент Стиюдента (t) при $p \leq 0,05$
	с применением ПАП	без применения ПАП	
СХЕМА 1	$8 \pm 0,2$	$10 \pm 0,7$	2,7
СХЕМА 2	$6,3 \pm 0,1$	$7 \pm 0,4$	1,72
СХЕМА 3	$9,3 \pm 0,5$	$10 \pm 0,8$	0,74
СХЕМА 4	$6,3 \pm 0,6$	$7 \pm 0,4$	0,72
СХЕМА 5	$11,4 \pm 0,6$	$12 \pm 0,7$	0,76

ТАБЛИЦА 5.

Показатели применения различных схем антибактериальной терапии у больных с ИМВП

Схема	Наличие ПАП	Частота применения (%)	Клиническая эффективность (%)	Средняя длительность госпитализации (дни)
Схема 1	да	61,37	95,55	$8 \pm 0,2$
	нет	1,97	73,29	$10 \pm 0,7$
Схема 2	да	7,88	95,22	$6,3 \pm 0,1$
	нет	1,97	86,58	$7 \pm 0,4$
Схема 3	да	8,94	94,31	$9,3 \pm 0,5$
	нет	3,94	87,89	$10 \pm 0,8$
Схема 4	да	7,88	93,80	$6,3 \pm 0,6$
	нет	1,05	90,10	$7 \pm 0,4$
Схема 5	да	3,94	86,70	$11,4 \pm 0,6$
	нет	1,05	72,25	$12 \pm 0,7$

ние ПАП приводило к удлинению средних сроков госпитализации.

К схемам со средней эффективностью (85–90%) нами было отнесено три схемы: Схема 5 (без ПАП) – с максимальными средними сроками госпитализации в данном исследовании – $11,4 \pm 0,6$ дня, а также схемы 2 и 3 (без ПАП) со средними сроками госпитализации $7 \pm 0,4$ и $10 \pm 0,8$ дня соответственно.

Самой низкой клинической эффективностью обладали схемы 1 и 5 (без ПАП) – каждому четвертому пациенту проводилась замена схемы АБТ.

Согласно результатам анализа, наибольшей эффективностью обладают Схема 1 и Схема 2 в сочетании с ПАП (клиническая эффективность лечения 95,55% и 95,22% соответственно), Схема 5, как с ПАП в предоперационном периоде, так и без нее, показала наименьшую эффективность в лечении.

Наименьшие средние сроки госпитализации отмечают у пациентов, получавших лечение по Схеме 2 и Схеме 4 в сочетании с ПАП в обоих случаях (6,3 дня), при использовании наиболее эффективной Схемы 1 с ПАП средняя длительность лечения составила 8 дней. При применении Схемы 5 наблюдался наибольший средний срок госпитализации, который составил $11,4 \pm 0,6$ дня (при проведении терапии после профилактики) и $12 \pm 0,7$ дня (при терапии без ПАП).

Проведенный внутренний контроль качества с целью определения эффективности антибиотикотерапии у пациентов с урологической патологией показал положительный эффект влияния ранней антибиотикопрофилактики в предоперационном периоде на исход заболевания.

Анализ различных показателей применения схем АБТ у урологических больных позволяет врачу получить информацию для рационального выбора оптимальной схемы терапии. Принимаемое решение с учетом конкретной клинической ситуации снижает риск развития осложнений, связанных с неэффективностью схем антибактериальной терапии. Для медицинской организации выбор схемы АБТ с учетом периоперационной антибиотикопрофилактики обоснован с точки зрения клинической ситуации, так как позволяет увеличить количество пролеченных пациентов за счет снижения сроков госпитализации.

Закключение

Таким образом, применение внутреннего контроля качества с анализом факторов АБТ, влияющих на эффективность и длительность лечения, позволило оптимизировать схемы антибактериальной терапии и является важнейшим инструментом в повышении качества медицинской помощи урологическим больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арустамян Г.Н. Клинико-экономический анализ и его роль в управлении качеством медицинской помощи. Государственное управление. Электронный вестник. 2011. № 29. С. 13.
2. Арустамян Г.Н. Клинико-экономический анализ и его роль в управлении качеством медицинской помощи. Государственное управление. Электронный вестник. 2011. № 29. С. 13.
3. Семёнов В.Ю. Экономика здравоохранения: учебное пособие. 2-е изд., перераб. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. С. 1000.

Semyonov V.Yu. *Ekonomika zdoravooxraneniya: Uchebnoe posobie. 2-e izd., pererab. M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informacionnoe agentstvo», 2014. S. 1000.*

3. Медик В.А., Юрьев В.К. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. М.: Профессионал, 2009. 432 с.

Medik V.A., Yur'ev V.K. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavooxranenie: ucheb-nik. M.: Professional 2009. 432 s.*

4. Электронный ресурс: <http://www.nice.org.uk/standards-and-indicators> (дата обращения: 01.02.2018).

Elektronnyj resurs: <http://www.nice.org.uk/standards-and-indicators> (data ob-rasheniya: 01.02.2018).

5. Лопаткин Н.А. Урология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.

Lopatkin N.A. *Urologiya: nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2009. 1024 s.*

6. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Стречунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых: Методическое пособие для врачей терапевтов, урологов, акушеров-гинекологов, клинических фармакологов. Смоленск: НИИХ СГМА, 2009. 17 с.

Lopatkin N.A., Derevyanko I.I., Strachunskij L.S. i dr. *Antibakterial'naya tera-piya neoslozhnennogo ostrogo cistita i pielonefrita u vzroslyx: Metodicheskoe posobie dlya vrachej terapevtov, urologov, akusherov-ginekologov, klinicheskix farmakologov. Smolensk: NIIX SGMA, 2009. 17 s.*

7. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol. Dec. 2010. № 7 (12). P. 653-660.*

8. Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. № 34. P. 407-413.*

9. Плеханов А.Н., Дамбаев А.Б. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica. 2016. № 1 (106). С. 70-74.*

Plexanov A.N., Dambaev A.B. *Infekciya mochevix putej: epidemiologiya, etiologiya, patogenez, faktory riska, diagnostika (obzor literatury). Acta Biomedica Scientifica. 2016. № 1 (106). S. 70-74.*

10. Стречунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия. 1997. Т. 6. № 4. С. 15-24.*

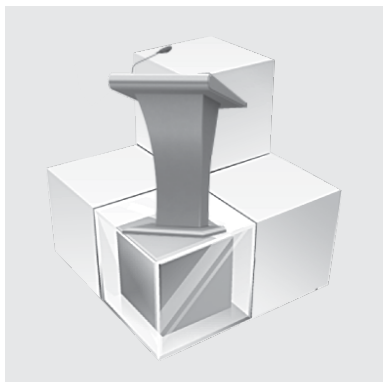
Strachunskij L.S., Rozenson O.L. *Stupenchataya terapiya: novyj podxod k primeneniyu antibakterial'nyx preparatov. Klinicheskaya farmakologiya i tera-piya. 1997. T. 6. № 4. S. 15-24.*

11. Kandil H., Cramp E., Vaghela T. Trends in Antibiotic Resistance in Urologic Practice. *Eur Urol Focus. 2016. T. 2. № 4. P. 363-373.*

12. Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Старовойтов А.А., Русаленко М.Г. Хронические инфекции мочевыводящих путей: состояние проблемы. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2015. № 2 (14). С. 18-23.*

Yarec Yu.I., Shevchenko N.I., Starovojtov A.A., Rusalenko M.G. *Xronicheskie infekcii mochevyyvodyashhix putej: sostoyanie problemy. Mediko-bio-logicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti. 2015. № 2 (14). S. 18-23.*





СОВРЕМЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК: 614.23:61-053.2:378.14.015.62:378.145/.147(571.51)

Код специальности ВАК: 13.00.08

ПЕРВЫЙ ОПЫТ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ АККРЕДИТАЦИИ ВЫПУСКНИКОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА КРАСНОЯРСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. ПРОФ. В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО

М.Ю. Галактионова, Д.А. Маисеенко,

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Маисеенко Дмитрий Александрович – e-mail: dmitrij.maiseenko@yandex.ru

Дата поступления
14.04.2018

В статье описан процесс прохождения первичной аккредитации выпускников педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (КрасГМУ) МЗ РФ 2017 года. Цель настоящей работы: представить анализ проведения процедуры первичной аккредитации выпускников педиатрического факультета. В статье приводятся данные о процедуре подготовки и проведения аккредитации выпускников специальности «Педиатрия». Представлена информация о трех этапах первичной аккредитации выпускников педиатрического факультета, особенностях каждого из них, критериях прохождения. Результатом комплекса мер со стороны учебного заведения и объективной работы членов аккредитационной комиссии первичная аккредитация выпускников 2017 года педиатрического факультета КрасГМУ прошла успешно, 100% выпускников показали достаточные знания и умения и готовы приступить к практической деятельности.

Ключевые слова: первичная аккредитация специалиста, выпускники вуза, компетенции, практические навыки, симуляционный центр.

The article describes the process of passing the initial accreditation graduates of the pediatric faculty of the Krasnoyarsk state medical university named after Professor V. F. Voyno-Yasensky Ministry of health of the Russian Federation in 2017. The purpose of this work: is to provide an analysis of the procedure for primary accreditation of graduates of the pediatric faculty. Data on the procedure for the preparation and conduct of accreditation of graduates of the specialty Pediatrics are presented. Provides information on the three stages of initial accreditation graduates of the pediatric faculty, the characteristics of each of them, the eligibility criteria. The result of a complex of measures on the part of the institution and objective of the members of the accreditation Committee initial accreditation graduates of 2017 pediatric faculty of the Krasnoyarsk state medical University is successful, 100% of graduates have shown sufficient knowledge and skills and are ready to start practical activities.

Key words: primary accreditation specialist, graduate, competence, practical skills, simulation center.

Поэтапная реформа системы образования в медицинских вузах началась в 2015 году [1, 2]. Тогда Департаментом кадровой политики и медицинского образования минздрава был разработан и утвержден новый трехступенчатый экзамен для выпускников-медиков – аккредитация, успешное прохождение которой должно подтвердить способность выпускников работать в медицинском учреждении. Согласно действующему законодательству, с 1 января 2016 года право на осуществление медицинской деятельности в России имеют лица, получившие медицинское образование в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами и имеющие свиде-

тельство об аккредитации специалиста [3, 4]. Первый этап введения аккредитации стартовал весной 2016 года – в дополнение к Государственной итоговой аттестации новый экзамен сдавали выпускники фармацевтических и стоматологических факультетов. С 2017 года на такую систему перешли еще шесть медицинских специальностей.

Аккредитация специалиста – процедура соответствия готовности лица, получившего высшее или среднее медицинское или фармацевтическое образование, к осуществлению медицинской деятельности по определённой медицинской специальности либо фармацевтической деятельности. Аккредитация специалиста осуществляется по

окончании им освоения профессиональных образовательных программ медицинского или фармацевтического образования не реже одного раза в пять лет в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти [4].

Цель настоящей работы: представить анализ проведения процедуры первичной аккредитации выпускников педиатрического факультета.

Процедура первичной аккредитации по специальности «Педиатрия» в КрасГМУ стартовала сразу после завершения ГИА и проходила в три этапа, общей продолжительностью около двух недель. Прежде чем детально рассмотреть каждый из этапов, обратимся к профессионалам, без которых их прохождение было бы невозможно. Приказом Минздрава России аккредитационная комиссия по первичной аккредитации выпускников педиатрического факультета в 2017 году была утверждена в количестве 50 человек. В нее вошли врачи-педиатры практического здравоохранения, члены ассоциации «Красноярская медицинская палата». Председателем аккредитационной комиссии был назначен А.В. Подкорытов, председатель ассоциации «Красноярская медицинская палата», а председателем подкомиссии по специальности «Педиатрия» – О.В. Братковская, заместитель главного врача по медицинской части краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская городская детская поликлиника № 2». 98 выпускников педиатрического факультета КрасГМУ были допущены к первому этапу. Девять из них не прошли этот этап с первой попытки. Пятеро были допущены ко второму этапу после повторной сдачи тестирования, четверо – после третьей попытки.

Говоря об особенностях организации прохождения первичной аккредитации, важно отметить, что данная процедура сопровождается видео- и аудиофиксацией в режиме online, что, конечно же, даже для вчерашних отличников может стать серьезным стрессовым фактором. В процедуре аккредитации нет оценки. Самое главное – переступить рубеж. Качественный ответ троечника и отличника будут «весить» одинаково, если оба ответа перешагнут определенный порог баллов. Ты либо сдал, либо нет.

Первый этап первичной аккредитации – компьютерное тестирование – состоялся 26.06.2017 г., в одном из компьютерных классов кафедры кибернетики и информатики. Что представляет собой этот этап? Для каждого аккредитуемого программным обеспечением из Единой базы оценочных средств в режиме online автоматически формируется индивидуальный набор тестовых заданий в количестве 60 штук. Решение тестовых заданий проводится в течение 60 минут путем выбора аккредитуемым одного варианта ответа из предложенных четырех вариантов. По истечении времени доступ к электронной базе тестирования автоматически прекращается. Процедура аккредитационного тестирования для современных выпускников, прошедших испытание тестированием Государственной итоговой аттестации, не нова и сама по себе не должна вызывать особых сложностей. Однако все это достигается при условии систематической активной подготовки к данному этапу до уровня, гарантирующего 70%

правильных ответов в режиме репетиционного тестирования, которое проводилось на протяжении двух (апрель–май) месяцев перед самой процедурой аккредитации. Конечно, не всем выпускникам факультета удалось пройти этот этап с первой попытки. Поэтому аккредитуемые после завершения всех этапов аккредитации посчитали данный этап одним из трудных. Интервал между этапами составлял 1–2 дня.

Второй этап – проверка практических навыков в симулированных условиях по принципу объективного структурированного клинического экзамена, связанный с оценкой практических навыков (умений) в симулированных условиях, проводился на базе кафедры центра симуляционных технологий, оборудованном и оснащенным в соответствии с рекомендациями МЗ РФ [5] в течение двух дней. Обязательным условием формирования навыков и умений является тренировка студентов в выполнении отдельных навыков и умений на тренажерах-симуляторах [6]. Это необходимо для оценки подготовки выпускника к самостоятельной деятельности, понимания, достаточно ли у него компетенций для того, чтобы приступить к лечебной практике [1]. Выпускникам предлагалось пройти пять станций: базовая сердечно-легочная реанимация; профилактический осмотр ребенка; физикальное обследование ребенка (определение состояния дыхательной системы); неотложная медицинская помощь и экстренная медицинская помощь. Для аккредитации навыков на одной станции отводится не более 10 минут, включая время ознакомления с содержанием практического задания.

По алгоритму прохождения вначале обязательно идет станция профилактического осмотра ребенка. Основная задача диспансеризации – выявить возможные заболевания и патологии, поэтому аккредитуемым было предложено оценить физическое и нервно-психическое развитие ребенка на амбулаторном приеме. На второй станции еще вчерашние обучающиеся демонстрировали умения проводить объективное обследование пациента с целью установления объективных параметров состояния дыхательной системы у ребенка.

Ну и конечно же врач любой специальности в своей практической работе может оказаться в ситуации, при которой потребуется оказание неотложной и экстренной медицинской помощи. Поэтому на станциях три и пять аккредитуемым было предложено оценить клиническую картину у пациента с обструктивным синдромом, использовать небулайзер из укладки экстренной медицинской помощи и провести ему ингаляционную терапию, а также оказать медицинскую помощь при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний с явными признаками угрозы жизни пациента, в том числе провести мероприятия для восстановления дыхания и сердечной деятельности.

И, конечно, станция первой помощи, которая включает базовый комплекс сердечно-легочной реанимации. Члены комиссии, работавшие на данном этапе, отметили, что выпускники хорошо были подкованы не только теоретически, но и практически, демонстрируя четкость и слаженность действий при оказании помощи по спасению манекена-тренажера (ребенка). Ведь в своей будущей профессиональной деятельности, возможно, им

придется оказывать первую помощь ребенку или взрослому человеку и речь будет идти о спасении жизни. Эта станция вызывала у аккредитуемых большие затраты физических сил, сильное волнение и эмоциональное напряжение. Во время манипуляций, к сожалению, аккредитуемому вслух приходилось считать, чтобы аудиосистема могла это записать, т. к. если счет не слышно при диктофонной записи, это может быть расценено как невыполнение стандарта.

Третий этап – решение ситуационных задач – проводился в два дня (4–5 июля) в аудиториях кафедры центра симуляционных технологий. Данный этап представляет собой устное собеседование с заслушиванием ответа на три ситуационные задачи, в которых содержится по пять вопросов. Члены аккредитационной комиссии оценивали умение выпускника формулировать клинический диагноз, интерпретировать клинико-лабораторные и инструментальные исследования, назначать комплексное лечение и план реабилитации после выписки из стационара. На подготовку аккредитуемого к ответу отводилось не более 60 минут. В целом аккредитационная комиссия осталась довольна ответами молодых специалистов, продемонстрировавших довольно высокий уровень теоретической подготовки.

В соответствии с итоговым протоколом заседания аккредитационной комиссии от 05.07.2017 г. каждый из 98 успешно прошедших три этапа аккредитации выпускников педиатрического факультета вскоре получил заветное свидетельство об аккредитации специалиста, дающее право на осуществление деятельности на территории Российской Федерации.

Члены аккредитационной комиссии и профессорско-преподавательский состав вуза убеждены, что успешное прохождение всех трех этапов первичной аккредитации невозможно без серьезной и заблаговременной подготовки. Именно в ней – ключ к успеху!

Таким образом, процедура первичной аккредитации специалистов позволила выявить слабые моменты в теоретической и практической подготовке выпускников, что послужило основанием для разработки плана мероприятий по закреплению освоенных практических навыков на современном симуляционном оборудовании, увеличения количества тренировочных попыток тестирования и решения кейс-заданий в период подготовки к аккредитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов В.Г., Левченкова Н.С. Опыт проведения первичной аккредитации выпускников стоматологического факультета СГМУ. Смоленский медицинский альманах. 2017. №2. С. 157-160.

Morozov V.G., Levchenkova N.S. Opyt provedeniya pervichnoj akkreditatsii vypusknikov stomatologicheskogo fakul'teta SGMU. Smolenskij medicinskij al'manah. 2017. №2. S. 157-160.

2. Приказ Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 № 543н (ред. от 30.09.2015) «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению.

Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 15.05.2012 № 543n (red. ot 30.09.2015) «Ob utverzhdenii Polozheniya ob organizatsii okazaniya pervichnoj mediko-santarnoj pomochhi vzrosloму naseleniyu.

3. Кутепов С.М., Давыдова Н.С., Бородулина Т.В., Мандра Ю.В., Ворожцова Л.И., Жолудев С.Е. Итоги проведения первичной аккредитации выпускников стоматологического факультета уральского государственного медицинского университета в 2016 году. Перспективы аккредитации стоматологов. Проблемы стоматологии. 2016. Т. 12. № 3. С. 93-100.

Kutepov S.M., Davydova N.S., Borodulina T.V., Mandra Yu.V., Vorozhova L.I., Zholudev S.E. Itogi provedeniya pervichnoj akkreditatsii vypusknikov stomatologicheskogo fakul'teta ural'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta v 2016 godu. Perspektivy akkreditatsii stomatologov. Problemy stomatologii. 2016. T. 12. № 3. S. 93-100.

4. Перечень оборудования, рекомендованного для проведения первичной аккредитации по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия» с использованием технологии ОСКЭ (письмо МЗ РФ от 23.09.15. № 16-015/142). http://www.vademec.ru/article/minzdrav_podvel_itogi_pervoy_akkreditatsii_vypusknikov_medvuzov/

Perechen' oborudovaniya, rekomendovannogo dlya provedeniya pervichnoj akkreditatsii po special'nostyam «Lechebnoe delo» i «Pediatriya» s ispol'zovaniem tekhnologii OSKEH (pis'mo MZ RF ot 23.09.15. № 16-015/142). http://www.vademec.ru/article/minzdrav_podvel_itogi_pervoy_akkreditatsii_vypusknikov_medvuzov/

5. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 13.07.2015, с изм. от 30.09.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015).

Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 13.07.2015, s izm. ot 30.09.2015) «Ob osnovax ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federatsii» (s izm. i dop., vstup. v silu s 24.07.2015).

6. Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А., Таптыгина Е.В. От симулятора - к пациенту: современные подходы к формированию у студентов профессиональных навыков. Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 2 (92). С. 108-110.

Galaktionova M. Yu., Maisenko D. A., Taptygina E. V. Ot simulyatora - k pacientu: sovremennye podkhody k formirovaniyu u studentov professional'nykh navykov. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2015. № 2 (92). S. 108-110.

МА



БИОЭТИКА

УДК: 614.253(07):575.02

Код специальности ВАК: 09.00.05

«МЕССИАНСКОЕ ВРЕМЯ» ФЕДОРА ГАЗА

Е.А. Нагорнов,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Нагорнов Евгений Александрович – e-mail: evnagor@yandex.ru

Дата поступления
27.02.2018

Федор Петрович Гааз является одной из ключевых фигур русской медицинской этики XIX века, однако идейное наследие «святого доктора» в контексте эпохи заката метанарративов требует дальнейшего изучения. Сложившийся хрестоматийный образ выдающегося медика не столько помогает, сколько мешает истинному пониманию его идейного наследия. В статье представлен анализ знаменитого афоризма Ф.П. Гааза: «Спешите делать добро!» с позиций христианского учения, что позволило выявить подлинный нравственный импульс его этической модели. Для автора Ф.П. Гааз – это прежде всего христианин, деятель, живущий внутри «мессианского времени». Он не просто выполняет медицинский долг, но реализует раннехристианские идеалы. Событие христианства, являясь «невообразимым новым режимом», «вторгается в мир», меняя исторического субъекта. Это повлияло и на этику Ф.П. Гааза, пренебрегшего любыми мирскими интересами. Иисус и первые христиане, по мнению современного английского философа Т. Иглтона, ожидали новой «формы существования», но это мы можем отнести и к бескорыстному служению Ф.П. Гааза, также всем своим поведением, жаждущим этой новой «формы существования». Характерной особенностью этики русского врача была сопричастность «времени мессии», а не абстрактная человечность или книжный гуманизм. В этом контексте гаазовское «Спешите делать добро!» – пример исполнения мессианского оперативного времени.

Ключевые слова: христианство, медицинская этика, мессианское время.

F.P. Haas is one of the key figures of the Russian medical ethics of the 19 century but the ideological heritage of the «holy doctor» in the context of the methanarratives' sunset era requires further study. The existing textbook image of an outstanding physician does not help, but rather interferes with the true understanding of his ideological heritage. The article presents an analysis of the famous aphorism of F.P. Haase: «Hasten to Do Good!» from the Christian standpoint that allowed it possible to reveal the true moral impulse of his ethical model. For the author F.P. The Haas is first and foremost a Christian, a person who lives inside the «messianic time». He does not just fulfill his medical duty but realizes the early Christian ideals. The event of Christianity being «an unimaginable new regime», «invades the world», changing the historical subject. This influenced the ethic of F.P. Haas who neglected any worldly interests. According to the modern English philosopher T. Eagleton, Jesus and the first Christians, were expecting a new «form of existence» but this can also be attributed to the disinterested service of F.P. Haas, who all his behavior, was also hungry for this new «form of existence» in his behavior. A characteristic feature of the ethics of the Russian physician was an involvement in «the time of the Messiah» but not an abstract humanity or bookish humanism. In this context, the Haase' motto – «Hasten to Do Good!» is an example of the fulfillment of a messianic, operational time.

Key words: christianity, medical ethics, messianic time.

Ф.П. Гааз не оставил потомкам основательных трудов по медицинской этике. Считается, что его жизнь сама является воплощением врачебного долга. Венцом российской медицины XIX века по праву был его известный афоризм: «Спешите делать добро!». К сожалению, современные историки медицинской этики, как правило, не идут дальше этой констатации милосердия, гуманизма и добра по отношению к ближнему. Что, на наш взгляд, значительно упрощает этический подвиг «святого доктора» и заслоняет некоторые важнейшие глубинные эзотерические моменты его мировоззрения. Каково же истинное послание Гааза, скрытое в его хрестоматийном афоризме? Что помимо безусловной доброты и признанного всеми гуманизма еще может в нем содержаться?

Думается, ответ лежит в религиозной позиции прославленного врача. А.Я. Иванюшкин отмечает: «В контексте собственно медицинской этики следует обратить внимание на религиозные истоки мировоззрения Ф.П. Гааза: «Я прежде всего христианин, а потом уже врач» [1]. Именно христианская позиция Ф.П. Гааза требует дополнительного исследования и сравнения с позиций новейшей философской методологии. По нашему мнению, известный афоризм Ф.П. Гааза раскрывает в нем не просто обычного христианина, живущего в миру. Афоризм «Спешите делать добро!», с его акцентуацией на времени – это не что иное, как отсылка к глубинным истокам христианского послания, к раннему христианству первых христианских общин, к христианству апостола Павла. Это прямая цитация, молниеносная связь с теми легендарными временами. В этом плане Ф.П. Гааз – человек того времени. И прояснить его жизненный подвиг мы можем, обратившись к историческому времени зари христианства. Времени, когда жизнь была пропитана милленаристскими ожиданиями прихода мессии, ожиданиями наступления царства Божия на земле. Известный современный философ Дж. Агамбен называет этот исторический период – мессианским временем. Да, исторически Ф.П. Гааз осуществлял свою деятельность в XIX веке, но глубинный смысловой семиотический источник его поступков был не здесь, а в первых веках нашей эры. Вот почему Ф.П. Гааз так часто вызывал изумление у современников и был им абсолютно не понятен. Вот почему он с легкостью мог входить в холерные бараки и целовать зараженных больных, заботиться об арестантах и полностью пренебрегать собственной карьерой. По мнению А.Я. Иванюшкина, «кроме так нужного врачу терапевтического оптимизма, кроме внушения так нужной больному веры в выздоровление здесь есть еще один важный момент: долгом врача является борьба с паническими настроениями, преодоление в массе населения ужаса, фобий перед эпидемией» [1]. Но дело здесь, на наш взгляд, не только в «терапевтическом оптимизме» и «борьбе с паническими настроениями», хотя это и верно с деонтологической точки зрения. Дело здесь именно во времени, в которое должен совершаться добрый поступок, а, вернее, в его нехватке, остатке, ограниченности. Вряд ли, совершая спасительный поступок, Ф.П. Гааз исходил только из расчетов «терапевтического оптимизма». Скорее всего, для него важной была именно скорость, с которой надо выполнить добрый поступок, причем не важно какими средствами. Вот почему Гаазу подходит другой медицинский деонтологический девиз голландского врача Николаса ван Тюльпа (1593–1674 гг.): «Светя другим – сгораю сам!». Ужасным было не заболеть смертельной болезнью, но опоздать с помощью,

с надеждой для больного, не оказаться вовремя на своем месте, не реализовать свое призвание, упустить царство Божие, уйти с поля боя. И в этом Гааз – христианин, деятель, живущий внутри «мессианского времени». Он не просто выполняет медицинский долг, но реализует раннехристианские идеалы в жизнь. Поступать иначе ему «совесть не велит» – тоже одно из его хрестоматийных выражений.

Рассматривая протестантизм, известный либеральный философ XX века Х. Арендт столкнулась с «чудовищной силой, присущей исключительно религиозной установке, ориентированной на потустороннее, когда она начинает действовать внутри мира» [2]. Базисом деонтологии Гааза была именно «религиозная установка» раннего христианства. По мнению Х. Арендт, «вполне посюсторонняя громадная активность возможна без того, чтобы ее участникам надо было обязательно ориентироваться на посюсторонность, то есть без заботы о мире и без наслаждения миром; что все это может происходить наоборот, из интереса к своей собственной самости и из заботы о спасении души» [2]. В этой религиозной непримиримой ориентации на «спасение души», как нам думается, и следует искать ключ к поступкам Ф.П. Гааза, к его глубинной мотивации. Ф.П. Гааз исходит не столько из «терапевтического оптимизма», сколько, по выражению современного английского философа Т. Иглтона, из «некоторого будущего преображения человеческого бытия». Ибо, по словам Т. Иглтона, рассуждающего о раннем христианстве, «На кону стоит не реформистское переливание нового вина в старые мехи, а невообразимый новый режим, который, по мнению Иисуса, уже вторгается в мир» [3]. Из этого «невообразимого нового режима», «вторгающегося в мир», и исходит Ф.П. Гааз, пренебрегая любыми мирскими интересами. Иисус и первые христиане, по мнению Т. Иглтона, ожидали новой «формы существования», но это мы можем отнести и к бескорыстному служению Ф.П. Гааза, также всем своим поведением жаждущим этой новой «формы существования».

Материалистическая врачебная деятельность Ф.П. Гааза коррелируется его личным пониманием Царствия Небесного. Так, по мнению Т. Иглтона, «один из признаков материалистической природы теологии Нового Завета заключается в том, что Иисус очень много времени тратит на исцеление больных. Именно человеческим телам он уделяет внимание в первую очередь; видимо, он считал свою кампанию против сил, калечащих мужчин и женщин, признаком грядущего Царства» [3]. Т. Иглтон призывает видеть в Иисусе не «гипсового святого с кротким взглядом, а безжалостного, отчаянно бескомпромиссного активиста» [3]. Но разве не таким же «бескомпромиссным активистом», заботящимся о спасении собственной души, был и Ф.П. Гааз? Согласно Т. Иглтону, чтобы сопричастовать «времени мессии», необходимо в этом времени найти «отражение себя самого и собственных исторических условий». А это, по мнению Т. Иглтона, есть «революционный акт, известный в Евангелиях как метанойя, или обращение» [3]. Таким обращенным и является Ф.П. Гааз, непонятый своими более светскими современниками и практичными коллегами. Именно «отражение себя самого» в зеркале раннего христианства, во «времена мессии» и позволяет проникнуть в мотивационные глубины медицинской этики Ф.П. Гааза. Обнаружить то, что двигало им, вело его. Проникнутость «временем мессии», а не абстрактная человечность или книжный гуманизм, была двигателем его деятельности как «прежде всего христианина». Для

Гааза-христианина лучше здесь и сейчас потерять жизнь, личное благополучие, чем утратить спасение души. Согласно польскому писателю З. Косидовскому, изучавшему последние дни Христа, – мы не знаем подлинных намерений Христа, «нам известно лишь, что с этого момента Иисус действует бескомпромиссно, не считаясь с опасностью, которой себя подвергает» [4]. То же самое мы видим и в известных поступках Ф.П. Гааза, в его бескомпромиссном следовании своему долгу. Это дает нам повод связать деятельность Ф.П. Гааза с «временем мессии», с кайрологическим напряженным горячим моментом бытия, когда важен личностный активизм и бдительность. Но при этом «плавный переход от старого к новому в духе эволюционного социализма невозможен» [3]. Т. Иглтон отмечает: «Учитывая наше бедственное положение, которое Евангелия характеризуют как «грех мира», для достижения справедливого социального устройства необходимо пройти через смерть, ничто и саморастрату» [3]. Ни смерть, ни саморастрата не пугают Ф.П. Гааза, но только придают дополнительный мессианский импульс его врачебной деятельности, его служению. Согласно английскому мыслителю, рассматривающему быт первых христианских общин, «история очевидным образом подошла к концу, и приверженцы Господа должны просто ждать, предавшись вере в Христа, который вот-вот явится» [3]. Рискнем предположить, что «вера в Христа, который вот-вот явится», была основой действий и для Ф.П. Гааза, иначе как объяснить его бескомпромиссную спешку в осуществлении добра любой ценой. Т. Иглтон утверждает: «Отрешенность Иисуса имеет в основном эсхатологическую подоплеку: поскольку Царство уже на подходе, нет смысла копить богатство или опасаться за будущее» [3]. По мнению Т. Иглтона, «закону следовать нужно, но следование закону менее важно для Иисуса, чем его собственная миссия» [3]. По Иглтону «спасение обеспечивает вера, а не следование закону» [3]. То же самое мы видим и в подвижничестве Ф.П. Гааза, презревшего, сообразно своей вере, общественные законы и нравы и начавшего помогать презираемым заключенным. «Царство уже на подходе» – не в этом ли следует искать мотивацию легендарного русского доктора. Мессианское время открывается в следующих словах апостола Павла: «Я вам сказываю, братия: время уже коротко, так что имеющие жен должны быть, как не имеющие; и плачущие, как не плачущие; и радующиеся, как не радующиеся; и покупающие, как не приобретающие; и пользующиеся миром сим, как не пользующиеся; ибо проходит образ мира сего» [1 Кор. 7, 29–31]. Для Ф.П. Гааза также «проходит образ мира сего» – в каждом конкретном случае, в каждом горе, в каждой трагедии, в каждом присутствии перед умирающим больным. И в этой точке все мирское утрачивает для него всякий смысл, остается только тяжелая работа веры, работа страдания и непоколебимого долга.

Таким образом, мы можем констатировать, что христианскому мировоззрению Ф.П. Гааза, выраженному в его знаменитом афоризме, вполне соответствует опасный, критический момент прочтения «часа сего», или «актуального настоящего» (Yetztzeit) немецкого философа В. Беньямина. Современный итальянский философ Дж. Агамбен утверждает: «Технический термин для обозначения прихода мессии служит у Павла выражение *ho nyn kairos* – «время сего часа» [Рим. 3, 26; 8, 18; 11, 5; 2 Кор. 8, 14]. Для Ф.П. Гааза, равно как и для апостола Павла, «мессия уже пришел». И искать его следует не в будущем, но в настоящем. В реальных делах, в реальном служении

ближнему, помня о быстротечности времени. «Царство уже на подходе» – вот лейтмотив подвижнической деятельности Ф.П. Гааза. Согласно Дж. Агамбену, «Мессианическое время – это часть времени профанного, претерпевающая сжатие, в результате которого профанное время здесь целиком преобразуется» [5]. То есть некий «остаток», некая «цезура, разделяющая само разделение между двумя временами». По мысли итальянского философа, «Мессианическое время – это не линия (изобразимая, но невысказанная) хронологического времени; это также и не секунда (столь же невысказанная) конца времени; но это и не просто отрезок, вынутый из хронологического времени и идущий от воскресения до конца времени; мессианическое время – это, скорее, оперативное время, которое пульсирует во чреве хронологического времени, которое торопит его, и подтачивает, и преобразует изнутри; это время, которое нам требуется, чтобы довести время до конца, – и в этом смысле мессианическое время – это время, которое нам остается» [5]. Агамбен отмечает: «Если наши представления о хронологическом времени как времени, в котором мы находимся, отделяют нас от нас самих, превращая нас как бы в бессильных зрителей себя самих, которые, не имея времени, лишь глядят на бегущее время, на свою непрестанную нехватку себя самих, – то мессианическое время, как время оперативное, в которое мы схватываем и исполняем наше представление о времени, есть время, которым мы являемся, – и потому единственное реальное время, единственное время, которое мы имеем» [5]. В этом контексте гаазовское «Спешите делать добро!» – пример мессианического, оперативного времени. В нем Ф.П. Гааз «схватывает и исполняет свое представление о времени». В этом афоризме русский врач, живущий и действующий во «времени конца», вне зависимости от исторической хронологии – уже не «бессильный зритель себя самого», не заложник «хронологического времени», не пассивный созерцатель «бегущего времени», но активный его творец и преобразователь, активный спаситель нуждающихся.

В плане проблемы мессианического времени Ф.П. Гааза интересна паулинистская диалектика кайроса и хроноса. Агамбен утверждает: «“Кайрос” не располагает никаким особым временем; то, что мы ловим, когда ловим кайрос, – это не какое-то другое время, это просто-напросто сжавшийся, сокращенный хронос» [5]. При этом «мессианское исцеление приходит именно через кайрос; но кайрос этот – не что иное, как схваченный хронос» [5]. Этот «сжавшийся, сокращенный хронос» характерен и для деонтологического радикализма известного афоризма Ф.П. Гааза. Агамбен отмечает: «Отсюда – вся значимость раввинической притчи, согласно которой мессианический мир – это не иной мир, а тот же самый профанный мир, но только с маленьким сдвигом, с крохотным отличием» [5]. Мыслитель говорит: «Но это маленькое отличие – вытекающее из того факта, что мне удалось схватить свою отчужденность от хронологического времени, – является во всех смыслах решающим» [5]. Согласно Агамбену, «Павел разлагает мессианское событие на две фазы: воскресение и *parousia*», второе пришествие Иисуса в конце времени» [5]. Агамбен отмечает: «Отсюда – парадоксальная напряженность между «уже» и «еще не», характеризующая паулинистскую концепцию спасения: мессианское событие уже произошло, спасение уже состоялось для верующих – и тем не менее, чтобы спасение осуществилось полностью, требуется еще и какое-то последующее время» [5]. При этом, согласно Агамбену, «*parousia*» «не озна-

часть «второе пришествие» Иисуса, второе мессианское событие, следующее за первым и его завершающее до полноты» [5]. По его мнению, «parousia значит попросту «присутствие»: parousia, буквально «быть рядом»; в настоящем времени бытие стоит, так сказать, при самом себе» [5]. «Parousia» как «присутствие», как «нахождение рядом», как искра надежды – характерна и для христианского мировоззрения Ф.П. Гааза, реализующего данное «присутствие» в тяжелейших условиях у постели больного. В этом присутствии – он с Христом, а Христос – рядом с ним, и третьего не дано. Таков деонтологический и герменевтический топос Ф.П. Гааза, его сущностное вневременное ядро. Агамбен отмечает: «Мессианское присутствие стоит при самом себе, потому что, никогда не совпадая с хронологической секундой и не прибавляясь к ней, оно тем не менее схватывает ее и изнутри доводит до завершения, до исполнения» [5]. Агамбен заявляет: «Мессия уже пришел, мессианское событие уже случилось, но его присутствие содержит внутри себя некое другое время, которое растягивает «парусию» – не для того, чтобы отсрочить ее, а, напротив, для того, чтобы сделать ее схватываемой» [5]. В итоге «всякая секунда может быть, как говорит В. Беньямин, «калиткой, через которую входит мессия». Мессия всегда уже отживает свой век – то есть и отживает свое время и завершает его» [5]. Утрируя можно сказать, что гражданское служение Ф.П. Гааза – это тоже «калитка, через которую входит мессия». «Святой доктор» лишь торит ему пути, делая время событий полновесным и значимым, делая его приход кайрологически неотменимым.

Чем же будет являться подвиг Ф.П. Гааза применительно к теории мессианского времени? Агамбен, рассматривая деятельность Павла, ссылается на Бульмана: «первоначальная христианская община осознает себя помещенной «между временами», иначе говоря, находящейся в конце старого зона и в начале или, по крайней мере, в преддверии зона нового. Таким образом, она мыслит свое настоящее как уникальнейшее «между». Это находит особенно ясное выражение в 1 Кор. 15, 23–27. Раввиническая теория считает, что между старым и новым эоном лежит царство мессии. Для Павла это царство есть не что иное как настоящее время, лежащее между воскресением и парусией» [5]. В результате, «мессианское время у Павла предполагает – как время оперативное – действительную трансформацию переживания времени, способную прервать профанное время прямо здесь и сейчас» [5]. Деятельность Ф.П. Гааза тоже попытка «прервать профанное время прямо здесь и сейчас», возможность дотянуться до Царства Божия через кровь и горе «дольного мира». Агамбен считает: «Царство не совпадает ни с одним из хронологических моментов; оно находится между ними, растягивая их в пара-усию» [5]. По Агамбену, «в этом и состоит особенная «близость» Царства, которая у Павла соответствует близости слова веры. В этом смысле важно, что в пассаже из Луки «Царствие Божие внутри вас есть [entos hymon]» (Лк. 17, 21) entos hymon означает, вопреки обиходному переходу, не «внутри вас», а «на расстоянии протянутой руки, в радиусе возможного действия» – иными словами, рядом с вами» [6]. «На расстоянии протянутой руки» осуществляется и врачебное служение Ф.П. Гааза, и в этом – его близость к Царствию.

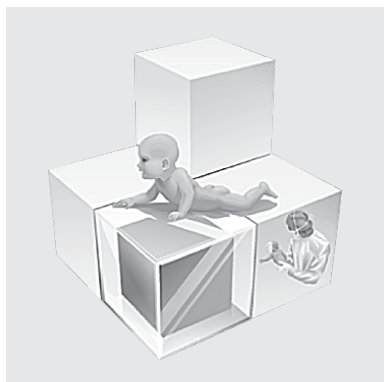
Апостол Павел определяет христиан первых общин как «достигших последних веков» [«нам, в которых края времен противостоят друг другу»]. По мнению Агамбена, «речь идет еще и о напряжении, которое стягивает прошлое и будущее, тип и

антитип, и превращает их в неразделимое созвездие» [5]. Именно это отношение и является мессианическим. Агамбен отмечает: «Оба зона, прежний и грядущий, начинают притягиваться друг к другу вплотную, однако не соприкасаются; и это противостояние лицом к лицу, это стяжение и есть мессианское время: это, и ничто другое» [5]. При этом «мессианское время не образует у Павла отдельный эон, который бы вклинился между двумя временами; мессианское время у Павла – это, скорее, цезура, которая делит само разделение между двумя временами, вычленив между ними остаток, ничейную зону, на которой прошлое вторгается в настоящее, а настоящее распространяется в прошлое» [5]. В результате «типологическое отношение является полем напряжения между двумя полюсами, где два времени вдвигаются в одно созвездие, которое апостол называет «ho nyn kairos» [5]. Деятельность Ф.П. Гааза и идет под сенью мессианского «часа сего». Где «всякое данное время есть мессианское «сейчас», и мессианичен не хронологический конец времени, а мессианично настоящее как требующее исполнения, доведения до полноты, как полагающее себя «под знаком конца»» [5]. Это призывание «под знаком конца» не оставило выбора Ф.П. Гаазу, направив его на саморастрату и служение «униженным и оскорбленным» царской России. Вряд ли Ф.П. Гааз как врач стремился к воплощению каких-то возвышенных недостижимых идеалов будущего, скорее всего он действовал в настоящем и для настоящего и не предвидел своей будущей славы. Агамбен отмечает: «Ложным является общепринятое представление, согласно которому мессианское время устремлено всецело к будущему» [5]. По мнению Агамбена, «для Павла же, напротив, повторение, anakephalatos, означает, что время часа сего, ho nyn kairos, – это сжатие прошлого и настоящего воедино; что в решающую минуту мы должны свести счеты прежде всего с прошлым» [5].

Таков этический религиозный пафос врачебной деонтологии Ф.П. Гааза, защищающий его как христианина от риска необратимо потеряться во времени, «сжимающий прошлое и настоящее воедино». Это и сделало из него легенду. Согласно Агамбену, «стать притчей – значит понять, что между словом о Царствии и Царствием, между речью и действительностью нет более никакой разницы» [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Введение в биоэтику. М.: «Прогресс-Традиция», 1998. 384 с.
Vvedenie v bioetiku. M.: «Progress-Tradicija», 1998. 384 s.
2. Арентс Х. VITA ACTIVA, или о деятельной жизни. СПб.: Алетейя, 2000. 437 с.
Arendt X. VITA ACTIVA, ili o deyatel'noj zhizni. SPb.: Aleteja, 2000. 437 s.
3. Иглтон Т. Был ли Иисус революционером? М.: Свободное марксистское издательство, 2009. 64 с.
Iglton T. Byl li Iisus revolyucionerom? M.: Svobodnoye marksistskoe izdatel'stvo, 2009. 64 s.
4. Косидовский З. Сказания евангелистов. М.: Политиздат, 1979. 262 с.
Kosidovskij Z. Skazaniya evangelistov. M.: Politizdat, 1979. 262 s.
5. Агамбен Дж. Apostolos // «Оставшееся время: Комментарий к "Посланию к римлянам"». НЛО. 2000. № 46. С. 52–62.
Agamben Dzh. Apostolos // «Ostavsheesya vremya: Kommentarij k "Poslaniyu k rimlyanam"». NLO. 2000. № 46. S. 52–62.
6. Агамбен Дж. Костер и рассказ. М.: ООО «Издательство Грюндриссе», 2015. 192 с.
Agamben Dzh. Koster i rasskaz. M.: OOO «Izdatel'stvo Gryundrisse», 2015. 192 s.



ПЕДИАТРИЯ

УДК: 616.379-008.64-053.2/4-036(470.53)

Код специальности ВАК: 14.01.02

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПЕРМСКОМ КРАЕ

О.М. Худорожкова, Е.Н. Смирнова,

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Худорожкова Ольга Михайловна – e-mail: lelishna-5@ya.ru

Дата поступления
16.03.2018

Введение. Эпидемиологические исследования указывают на увеличение заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа (СД1) у детей, с сохранением разницы в частоте встречаемости. **Цель работы:** оценить заболеваемость и распространенность СД1 у детей и подростков в Пермском крае. **Материал и методы.** Данные регистра сахарного диабета Пермского края за 2002–2015 годы. **Результаты и их обсуждение.** В Пермском крае отмечается увеличение заболеваемости СД1 у детей. За 14 лет показатель вырос на 96,88%, без различия по гендерному признаку. В 2015 г. у детей 0–14 лет заболеваемость составила 18,9 случая, а в РФ – 17,9 случая на 100 тыс. детей, что привело Пермский край на 44-е место среди 85 регионов РФ. Распространенность СД1 на 01.01.2016 составила 97,4 на 100 тыс. детей и повторяет общую тенденцию. Отмечается снижение заболеваемости среди детей старшего возраста и увеличение доли детей 0–4 и 5–9 лет, что соответствует мировому тренду. Показатель смертности за данный период в Пермском крае не превышает 0,05 на 100 тыс. детей, как и по России в целом. **Выводы.** 1. Анализ регистра СД в Пермском крае подтверждает увеличение распространенности и заболеваемости СД1, что совпадает с основными эпидемиологическими тенденциями. 2. Результаты 14-летней оценки регистра СД свидетельствуют об изменении возрастной структуры СД1 со снижением заболеваемости среди детей старшего возраста и увеличением среди детей младшего. Рост заболеваемости в 3,8 раза отмечен у детей 5–9 лет. 3. Гендерные отличия по заболеваемости не носят стабильный характер. 4. Показатель смертности среди детского населения в Пермском крае за 14 лет остается на стабильно низком уровне.

Ключевые слова: заболеваемость, сахарный диабет, дети, Пермский край.

Introduction. Epidemiological studies indicate an increase in the incidence of type 1 diabetes mellitus (DM1) in children, while maintaining a difference in incidence. **Objective.** To assess the incidence and prevalence of DM1 in children and adolescents in the Perm Region. **Materials and methods.** The data of the register of diabetes mellitus of Perm Region for 2002–2015. **Results and its discussion.** In the Perm region, there is an increase in the incidence of DM 1 in children. For 14 years the indicator increased by 96,88%, without distinction by gender. In 2015 in children 0–14 years the incidence was 18,9 cases, and in the Russian Federation – 17,9 cases per 100 thousand children, which led the Perm Region to 44th place among 85 regions of the Russian Federation. The prevalence of DM1 as of 01.01.2016 was 97,4 per 100 thousand children and repeats the general trend. There is a decrease in morbidity among older children and an increase in the proportion of children 0–4 and 5–9 years, which corresponds to the world trend. The death rate for this period in the Perm Territory does not exceed 0,05 / 100 thousand children, as well as in Russia. **Conclusions.** 1. Data from the analysis of the registry of the SD of Perm Region confirm the increase in prevalence and incidence of diabetes in the Perm region, which coincides with the main world and all-Russian trends. 2. The results of the 14-year analysis of the registry of the DM of Perm Region indicate a change in the age structure of DM1 in children, with a gradual decrease in the incidence among older children and an increase among infants. The greatest increase in morbidity in 3,8 times was noted in children 5–9 years. 3. Gender differences in morbidity are not permanent. 4. The mortality rate among children in Perm Region for many years, as well as in most regions of the Russian Federation, remains at a consistently low level.

Key words: morbidity, prevalence, diabetes mellitus, children, Perm region.

Эпидемиологические исследования в разных странах свидетельствуют об увеличении заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа (СД1) у детей. Ежегодно в мире СД1 выявляется примерно у 80 000 детей и подростков младше 15 лет. По данным IDF, на начало 2015 г. в мире зарегистрировано 542 тысячи детей с этой патологией [1]. В большинстве западных стран СД1 встречается более чем в 90% всех случаев сахарного диабета у детей и подростков. Распространенность СД1 варьирует в разных странах, в пределах одной страны, в различных популяциях. Более часто СД1 встречается в Финляндии, странах Северной Европы, Канады. Показатели заболеваемости в этих странах – более 20 человек на 100 тысяч населения в год. Наиболее низкая заболеваемость – в Азии. Так, например, в Японии заболеваемость составляет 2, в Китае – 3,1, на Тайване – 5 на 100 тыс. населения [1, 2].

В Российской Федерации также отмечается рост заболеваемости СД у детей, и она совпадает с общемировыми тенденциями. Ежегодно рост заболеваемости СД1 среди детей увеличивается в среднем на 2,82% [2–4]. Распространенность СД1 в РФ на 01.01.2015 у детей составляет 86,73, у подростков – 195,4 на 100 тыс. населения. Распространенность СД1 варьирует в разных регионах РФ в диапазоне от 19,0 человек на 100 тыс. детского населения в Чеченской Республике до 266,4 человек на 100 тыс. детского населения в Ленинградской области (на 01.01.2015) [5].

В связи с выраженной разницей в частоте встречаемости СД1 представляет интерес анализ данных регистра СД в Пермском крае за 14 лет.

Цель работы: оценить заболеваемость и распространенность сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков в Пермском крае, сравнить эти данные с общероссийскими и мировыми показателями, выявить закономерности изменений.

Материал и методы

Данные регистра сахарного диабета в Пермском крае за 2002–2015 годы, материалы ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Статистическая обработка проведена с помощью Microsoft Excel 10.0 для Windows 10.

Результаты и их обсуждение

Численность населения Пермского края на 01.01.2016 год составила 2 634 409 человек, из них дети и подростки – 557 237. Основное население представлено русскими (более 85%), около 5% составляют татары, 3,2% – коми-пермяки, 1,3% – башкиры. Остальные народности Пермского края представлены в меньшем количестве [6, 7].

Согласно регистру, в Пермском крае, как во всех российских регионах и во всем мире, отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа у детей.

Распространенность СД1 у детей в Пермском крае на 01.01.2016 составила 97,4 на 100 тыс. детского населения в сравнении с 2002 г. – 56,8 на 100 тыс. детского населения. На 01.01.2016 г. в Пермском крае зарегистрировано 479 детей в возрасте от 0 до 14 лет с СД1, что на 53,0% больше, чем в 2011 году (313 человек), и на 83,52% больше, чем в 2002 году (261 человек).

В Пермском крае распространенность СД1 у детей по сравнению с общероссийскими показателями держится

на среднем уровне и повторяет общую тенденцию (рис. 1) [3, 4, 8, 9].

За 14 лет заболеваемость СД1 среди детей и подростков увеличилась. Первичная заболеваемость СД1 среди детей в Пермском крае также соответствует заболеваемости в РФ. Так, в 2015 г. в Пермском крае у детей в возрасте 0–14 лет она составила 18,9 случая, а в РФ – 17,9 случая на 100 тыс. детского населения [3, 4, 8, 9]. Показатели роста заболеваемости с 2002 по 2015 г.: 2002 г. – 9,6, 2015 г. – 18,9 на 100 тыс. детского населения – всего 96,88% за 14-летний период. Увеличение заболеваемости происходило неравномерно. Анализ показателей выявил, что наибольший прирост заболеваемости происходит каждые 3–4 года и отмечался в 2004, 2007, 2011 и 2015 годах (рис. 2).

С каждым годом констатируется увеличение числа детей с вновь выявленным диабетом во всех возрастных группах: с 43 в 2002 до 93 в 2015 г. Прирост составил 116,3% (рис. 3).

Такая же динамика прослеживается в большинстве регионов Российской Федерации. Пермский край по уровню первичной заболеваемости занимает 44-е место среди 85 регионов РФ, наряду с Московской, Тверской, Саратовской, Амурской областями. Уровень заболеваемости в этих регионах находится на среднем уровне по РФ и составляет 18–20 человек на 100 тыс. детского населения. Более высокая заболеваемость отмечена в Северо-Западном и Центральном федеральных округах РФ: в Санкт-Петербурге (28,7), Республике Карелия (30,5), Архангельской области (27,7), Орловской и Рязанской областях (более 30 на 100 тыс. детского населения). Минимальный уровень отмечен в Республике Тыва (3,0), Чеченской Республике (4,0), Республике Дагестан (5,9 на 100 тыс. детского населения) [4, 9].

Согласно данным IDF, наибольшая заболеваемость СД1 в мире, как у взрослых, так и у детей, отмечается в Финляндии (62,3 на 100 тыс. детского населения), Швеции (43,2 на 100 тыс. детского населения), а также в Норвегии, Канаде, Ирландии и Великобритании (более 24 человек на 100 тыс. детского населения). К странам со средней заболеваемостью СД1 у детей 0–14 лет (от 8,5 до 24 человек на 100 тыс. детского населения) относятся США, Испания, Новая Зеландия, Австрия, Израиль, Франция, Россия, Италия, Греция и др. Наиболее низкая заболеваемость (менее 6 человек на 100 тыс. детского населения) отмечена в странах Западно-Тихоокеанского региона и Африки (Корея – 1,1, Сингапур – 2,6, Япония – 2,4, Египет – 3,1, Таиланд – 0,6 и др.) [1].

Во многих странах с высоким уровнем заболеваемости отмечается максимальный прирост вновь выявленных больных СД1 в категории детей младшего возраста. Такая же ситуация отмечается в ряде регионов и РФ [3, 4, 10]. В Пермском крае также было отмечено некоторое перераспределение в возрастной структуре: снижение заболеваемости среди детей более старшего возраста и увеличение доли детей 0–4 лет и 5–9 лет. С 2002 по 2006 год примерно 45–60% детей заболевали в возрасте 10–14 лет (2002 г. – 60,4%, 2006 г. – 48,5%). В дальнейшем отмечалось некоторое снижение заболеваемости среди детей 10–14 лет, и их доля в последующие годы (2007–2015) составила 35–50% среди всех детей 0–14 лет. Доля детей 0–4 лет в возрастной структуре заболевания увеличилась примерно на



РИС. 4.
Возрастная структура детей с впервые выявленным СД в 2002 и 2015 гг.

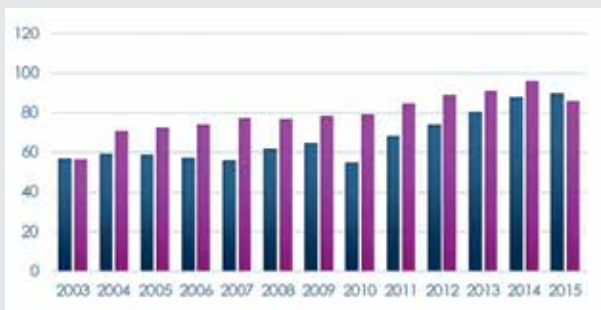


РИС. 1.
Распространенность СД1 среди детей 0–14 лет в Пермском крае и Российской Федерации (на 100 тыс. детского населения) с 2003 по 2015 год.



РИС. 2.
Динамика первичной заболеваемости СД1 у детей в Пермском крае по сравнению с показателями в Российской Федерации (на 100 тыс. детского населения).

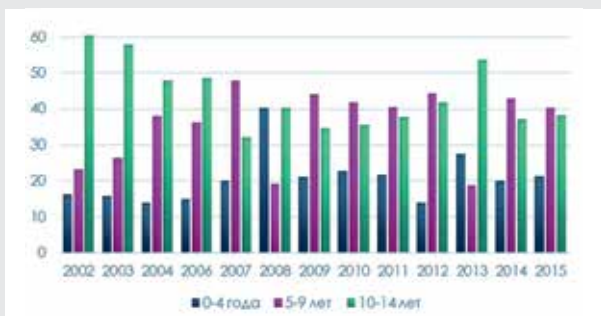


РИС. 3.
Возрастная структура детей с СД1 0–14 лет, заболевших в данном году в Пермском крае.

4–5% и составила в 2015 году 21%. Доля детей 5–9 лет увеличилась на 8–9% и составила в 2015 году 41% (рис. 4.)

По данным многих авторов из различных регионов РФ (Свердловская, Рязанская, Челябинская области, Республика Мордовия, Республика Карелия, Волгоградская, Тверская, Ивановская области) также замечено перераспределение в возрастной структуре СД1 с уменьшением доли детей старше 10 лет и увеличением случаев заболевания среди детей младшего школьного и дошкольного возраста [3, 4, 9–13].

Существенных различий в заболеваемости по гендерному признаку в Пермском крае в последние годы не выявлено. В различные годы среди заболевших преобладают то мальчики (2007, 2009, 2010, 2015 годы), то девочки (2004, 2011–2014 годы) (рис. 5).

Заболеваемость среди подростков 15–17 лет в Пермском крае за последние 5 лет значительно не изменилась и составляет от 12 до 14% от общего числа детей и подростков с СД1. Распространенность СД1 у подростков в Пермском крае составила в 2015 году 229,9, что несколько ниже общероссийского показателя (257,6 на 100 тыс. подросткового населения) и связано с уменьшением общей численности подросткового населения в Пермском крае в течение последних 4–5 лет [6–8].

Среди детей и подростков в Пермском крае не было замечено значительных изменений в динамике заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в течение 2002–2015 гг. Среди детей 0–14 лет СД2 ежегодно выявляется у 3–5 детей, среди подростков 15–17 лет – от 0 до 4 человек. Абсолютное число детей и подростков с СД2 в Пермском крае – 15 человек на 01.01.2016. Уровень заболеваемости в 2015 году в Пермском крае среди детей составил 0,4 на 100 тыс. детского населения, подростков – 5,2 на 100 тыс. детского населения. Наибольший уровень заболеваемости СД2 среди детей 0–14 лет отмечается в Республике Мордовия, Санкт-Петербурге (1,6–2,6 на 100 тыс. детского населения), среди подростков 15–17 лет – в республиках Алтай и Карелия (более 20 на 100 тыс. детского населения). Наименьший уровень наблюдался среди детей в Московской области и Республике Башкортостан (0,1 на 100 тыс. детского населения), среди подростков – в Московской и Нижегородской областях (1,1–1,2 на 100 тыс. детского населения) [9].

Показатель смертности за данный период времени (2002–2015 гг.) составил 0,046 человек на 100 тысяч детского населения: в 2002 – 1 ребенок (0,22 чел. на 100 тыс. детского населения), в 2012 г. – 2 человека (0,42 чел. на 100 тыс. детского населения). По РФ в последние несколько лет этот показатель в большинстве регионов, так же, как и в Пермском крае, не превышает 0,05 на 100 тыс. детского населения [2–5, 8].

Выводы

1. Данные анализа регистра СД в Пермском крае подтверждают увеличение распространенности и заболеваемости СД1 в Пермском крае, что совпадает с основными мировыми и общероссийскими тенденциями. Уровень заболеваемости СД1 у детей составил 18,9 на 100 тыс. детского населения и не превысил значительно средний уровень заболеваемости в РФ среди других регионов.

2. Результаты проведенного 14-летнего анализа регистра СД Пермского края свидетельствуют об изменении возраст-

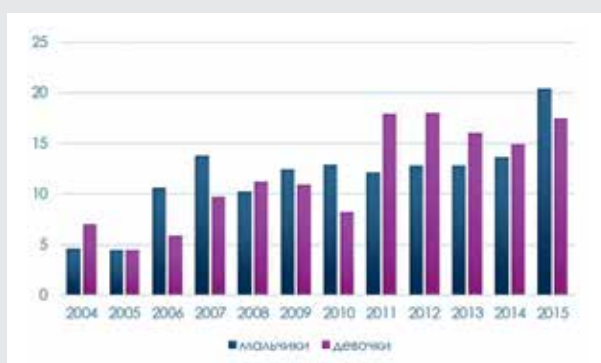


РИС. 5.
Заболеваемость СД1 детей 0–14 лет в Пермском крае по гендерному признаку.

ной структуры СД1 у детей, с постепенным снижением заболеваемости среди детей старшего возраста и увеличением среди детей младшего возраста. Наибольший рост заболеваемости (в 3,8 раза) отмечен у детей 5–9 лет.

3. Гендерные отличия в заболеваемости не носят постоянный характер.

4. Показатель смертности среди детского населения в Пермском крае в течение многих лет так же, как и в большинстве регионов РФ, остается на стабильно низком уровне.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Diabetes Atlas 7th edition. 2015. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/> (accessed: 06.2016.).
2. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике. 2014 год / пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М. 2016. С. 26–28.
Saxarnyj diabet u detej i podroستkov. Konsensus ISPAD po klinicheskoj praktike. 2014 god / per. s angl. pod red. V.A. Peterkovoј. M. 2016. S. 26–28.
3. Ширяева Т.Ю., Андрианова Е.А., Сунцов Ю.И. Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков в Российской Федерации (2001–2011 гг.). Сахарный диабет. 2013. № 3 (60). С. 21–29.
Shiryayeva T.Yu., Andrianova E.A., Suncov Yu.I. Dinamika osnovnyx epidemiologicheskix pokazatelej saxarnogo diabeta 1-go tipa u detej i podroستkov v Rossijskoj Federacii (2001–2011 gg.). Saxarnyj diabet. 2013. № 3 (60). S. 21–29.
4. Варламова Т.В., Доршакова Н.В., Карапетян Т.А. Динамика эпидемиологических показателей заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа у детей в Республике Карелия. Экология человека. 2017. № 10. С. 52–56.
Varlamova T.V., Dorshakova N.V., Karapetyan T.A. Dinamika epidemiologicheskix pokazatelej zabolevaemosti saxarnym diabetom 1-go tipa u detej v Respublike Kareliya. Ekologiya cheloveka. 2017. № 10. S. 52–56.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». 2015. № 3. С. 5–23.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyj registr saxarnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: status 2014 g. i perspektivy razvitiya. FGBU «Endokrinologicheskij nauchnyj centr» Minzdrava Rossii. GBOU VPO «Pervyj Moskovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. I.M. Sechenova». 2015. № 3. S. 5–23.
6. Пермский край в цифрах. 2015: Краткий статистический сборник / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю. Пермь. 2015. <http://permstat.gks.ru>.

Permskij kraj v cifrax. 2015: Kratkij statisticheskij sbornik / Territorial'nyj organ Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po Permskomu krayu. Perm'. 2015. <http://permstat.gks.ru>.

7. Население Пермского края по данным Федеральной службы Государственной статистики по Пермскому краю. 2015. <http://www.statdata.ru>.

Naselenie Permskogo kraya po dannym Federal'noj sluzhby Gosudarstvennoj statistiki po Permskomu krayu. 2015 g. <http://www.statdata.ru>.

8. Особенности течения сахарного диабета у детей раннего возраста (по материалам эндокринологического отделения МБУЗ ДГКБ № 8 г. Челябинска). Мрясева В.В., Петренко А.А. Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2016. № 2. С. 148–154.

Osobennosti techeniya saxarnogo diabeta u detej rannego vozrasta (po materialam endokrinologicheskogo otdeleniya MBUZ DGKB № 8 g. Chelyabinska). Mryaseva V.V., Petrenko A.A. Izvestiya vysshix uchebnyx zavedenij. Ural'skij region. 2016. № 2. S. 148–154.

9. Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2015 году. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2015 году. Заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2015 году. Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2015 году. Статистические материалы. Москва. 2016. МЗ РФ. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.

Zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0–14 let) v 2015 godu. Obshhaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0–14 let) v 2015 godu. Zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (15–17 let) v 2015 godu. Obshhaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (15–17 let) v 2015 godu. Statisticheskie materialy. Moskva. 2016. MZ RF. Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavooxraneniya. FGBU «Central'nyj NII organizacii i informatizacii zdavooxraneniya» Minzdrava Rossii.

10. Романенко Е.С., Гимаева В.М. Сахарный диабет типа 1 у детей и подростков города Челябинска в период 2013–2016 гг. по данным регистра. Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. Т. 2. № 2 (17). С. 93–96.

Romanenko E.S., Gimaeva V.M. Saxarnyj diabet tipa 1 u detej i podroستkov goroda Chelyabinska v period s 2013–2016 gg. po dannym registra. Vestnik Soveta molodyx uchyonyx i specialistov Chelyabinskoj oblasti. 2017. T. 2. № 2 (17). S. 93–96.

11. Кияев А.В., Королева Н.П., Зайкова И.О., Черных Л.Г. Динамика ежегодной заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа у детей Свердловской области в течение 15-летнего периода (2001–2015 гг.). Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра. 2016. С. 7.

Kiyaev A.V., Koroleva N.P., Zajkova I.O., Chernyx L.G. Dinamika ezhegodnoj zabolevaemosti saxarnym diabetom 1 tipa u detej Sverdlovskoj oblasti v techenie 15-letnego perioda (2001–2015 gg). Dostizheniya personalizirovannoj mediciny segodnya - rezul'tat prakticheskogo zdavooxraneniya zavtra. 2016. S. 7.

12. Маревичева А.М. Динамика заболеваемости, клиника и новые тенденции в лечении сахарного диабета у детей в г. Рязани и Рязанской области за 2010–2015 гг. Смоленский медицинский альманах. 2015. № 1. С. 133.

Marevicheva A.M. Dinamika zabolevaemosti, klinika i novye tendencii v lechenii saxarnogo diabeta u detej v g. Ryazani i Ryazanskoj oblasti za 2010–2015 gg. Smolenskij medicinskij al'manax. 2015. № 1. S. 133.

13. Самошкина Е.С., Мухина Л.Ю., Чигинева К.Н., Ахтиманова Н.В., Оськина А.В. Особенности дебюта сахарного диабета у детей в Республике Мордовия. Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27. № 3. С. 373–381.

Samoshkina E.S., Muxina L.Yu., Chigineva K.N., Axtimanova N.V., Os'kina A.V. Osobennosti debjuta saxarnogo diabeta u detej v Respublike Mordoviya. Vestnik Mordovskogo universiteta. 2017. T. 27. № 3. S. 373–381.

ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Н.Ю. Орлинская, Н.Ю. Широкова, О.В. Шумилова, Д.А. Давыдова, Д.В. Давыденко, И.Л. Соколова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Орлинская Наталья Юрьевна – e-mail: norlinskaya@mail.ru

Дата поступления
06.02.2018

Цель работы: сопоставление клинико-эндоскопических и морфологических методов исследования у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). **Материал и методы.** Проанализированы клинические данные, протоколы эндоскопического исследования и гистологические заключения колоно- и илеобиоптатов у 309 детей в возрасте от 1 года до 18 лет (158 девочек и 151 мальчик). **Результаты.** Расхождение гистологического диагноза с клиническим и эндоскопическим составило 46% и 15% соответственно. Установлено, что чувствительность эндоскопического метода диагностики ВЗК у детей составила 85%, а золотым стандартом диагностики ВЗК остаётся морфологический метод исследования. Вместе с этим в 37% случаев для эндоскопического исследования было характерно наличие факта гипердиагностики этого заболевания с заключением о вероятном наличии эндоскопических признаков неспецифического язвенного колита или болезни Крона на одной из фаз болезни. Наличие расхождений (46%) между предварительным клиническим диагнозом и гистологическим заключением свидетельствует о необходимости более эффективного клинико-анамнестического обследования больного, которое способствует «догистологической» диагностике заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, дети, эндоскопия, гистология, сравнение.

Objective: comparison of clinico-endoscopic and morphological studies in children with Inflammatory bowel disease. **Material and methods.** The authors Analyzed clinical data, protocols, endoscopy and pathology reports of colono- and robiatul have 309 children aged 1 to 18 years (158 girls and 151 boys). **Results.** The Difference of histological diagnosis with clinical and endoscopic amounted to 46% and 15%, respectively. The sensitivity of endoscopic method of diagnosis of IBD in children was 85%, and the gold standard of diagnosis of IBD remains a morphological method of research. With this in 37% of cases, endoscopic examination was characterized by the existence of overdiagnosis of the disease with the conclusion about the probable presence of endoscopic signs of UC or CD is one of the phases of the disease. Discrepancies (46%) between the pre-clinical diagnosis and histological findings indicates the need for more efficient clinical-anamnestic examination of the patient, which contributes «to the histological» diagnosis of the disease.

Key words: inflammatory bowel disease, children, endoscopy, histology, comparison.

К воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относят неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), характеризующиеся неспецифическим иммунным воспалением в кишечной стенке: поверхностным – при язвенном колите и трансмуральным – при болезни Крона [1, 2]. Клиническая картина этих заболеваний настолько схожа, что после исключения инфекционного колита с проведением колоноскопии не только общепрактикующий врач, но и специалисты специализированных гастроэнтерологических учреждений испытывают большие трудности в постановке диагноза. Эндоскопические и морфологические признаки этих заболеваний также могут иметь сходную картину. Однако, диагноз ВЗК является комплексным и включает обязательно данные клинических, эндоскопических и морфологических исследований [3].

Классические эндоскопические и морфологические критерии диагнозов НЯК и БК хорошо известны и позволяют поставить точный диагноз в большинстве случаев. Вместе с тем необходимо отметить, что сложности и трудности при диагностике возникают при отсутствии в биоптатах именно классических морфологических критериев [4, 5]. Такие ситуации могут приводить к неверной интерпретации морфологических изменений и, соответственно к ошибочному морфологическому заключению [6, 7]. В результате этого в 10–12% больным выставляется диагноз «недифференцированный колит»,

при котором отмечаются клинические, эндоскопические или морфологические признаки одновременно и НЯК и БК. Поэтому в педиатрической практике, по сравнению с контингентом взрослых больных, у детей довольно часто выставляется диагноз недифференцированного колита, а также смена первоначально установленного диагноза НЯК на БК, и наоборот [8, 9]. И лишь длительное хроническое течение болезни и наблюдение за пациентом позволяют установить единственно верный и правильный диагноз [10].

Успешно применяемые сегодня эндоскопические методы исследования с максимальным разрешением обладают высокой чувствительностью и специфичностью в отношении визуализации воспалительных, атрофических и диспластических состояний слизистой оболочки, что важно при проведении дифференциального диагноза [11, 12]. Тем не менее, диагностировать болезнь Крона по материалу эндоскопических биопсий кишечника трудно, так как главной особенностью, отличающей ее от неспецифического язвенного колита, является трансмуральный характер поражения с наибольшей его выраженностью в подслизистой основе слизистой оболочки (СО) толстой кишки и субсерозно. Именно трансмуральный характер повреждения кишки с локализацией воспалительного процесса изначально в подслизистой основе определяет слизистую оболочку на уровне неизменённой в течение

длительного временного интервала. С другой стороны, при эндоскопическом обследовании значительное число патологических или адаптационных изменений в толстой кишки остается незамеченным [13–15].

Именно поэтому при высокой диагностической ценности эндоскопического исследования слизистой кишечника трактовка полученной информации не всегда отражает объективные изменения и может носить неоднозначный характер [16].

Исходя из изложенного, **целью настоящей работы** было оценить клиническую, эндоскопическую и морфологическую картину у детей с ВЗК и провести параллели между этими методами диагностики.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили биоптаты подвздошной и толстой кишки 309 пациентов, наблюдавшихся в клинике патологии толстой кишки Института детской гастроэнтерологии МЗ РФ в период с 2008 по 2017 год с предварительным диагнозом НЯК и БК, среди которых было 158 девочек (51%) и 151 мальчик (49%). Возраст пациентов составил от 1 года до 18 лет.

Диагноз устанавливали согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, принятым для НЯК (2014) и БК (2013). Всем детям было выполнено эндоскопическое исследование с использованием видеосистемы EVIS EXERA III (Япония), позволяющее получать видеосигнал высокой четкости — HDTV (High Definition Television). При выявлении видимых патологически измененных участков слизистой, подозрительных на НЯК и БК, выполнялась прицельная биопсия слизистой подвздошной кишки и фрагментов слизистой толстой кишки по сегментам согласно протоколу.

Данное исследование является обсервационным, ретроспективным, аналитическим. Эндоскопическое и морфологическое исследования пациентам выполнялись строго в соответствии с алгоритмом ведения больного гастроэнтерологического профиля при наличии добровольного информированного согласия пациента или лица, представляющего его интересы, на проведение медицинских манипуляций и соответствовали требованию локального этического комитета Нижегородского научно-исследовательского института, разработанному в соответствии с Хельсинкскими декларациями Всемирной медицинской ассоциации (1989) (Протокол № 31 от 21.11.2008).

Биопсийный материал, полученный при эзофагогастродоскопии, фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 7,2–7,4), подвергали стандартной гистологической обработке с получением парафиновых срезов, толщиной 5 мкм. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, реактивом Шиффа. Для объективного исследования гистоархитектоники СО подвздошной и толстой кишки применяли морфометрический метод с использованием окуляр-микрометра и адаптационной сетки Г.Г. Автандилова. Подсчет клеточной плотности инфильтрата собственной пластинки СО тонкой кишки осуществляли межкрипально, с вычислением абсолютного числа клеток на 1 мм². Просмотр и фотографирование гистологических препаратов осуществляли на микроскопе «Nikon Eclipse E400» с использованием камеры «Nikon DS-Fi2» и программного обеспечения NIS-Elements Basic Research.

Статистический анализ. Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке. С помощью критерия

Колмогорова–Смирнова проводилась проверка на нормальность распределения признака, при статистической обработке применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Критическим уровнем достоверности при проверке статистических гипотез считали $p=0,05$. Для расчетов использовали программу Statistica 6,0.

Результаты исследования

Анализ данных пациентов с предварительным диагнозом ВЗК выявил ряд особенностей. Клинические признаки заболевания варьировали в широких пределах. В клинической картине заболевания преобладал абдоминальный болевой синдром (99,7%), синдром крови в стуле (69,5%), астеноневротический синдром (41%), ухудшение аппетита (32,5%), анемия (32,5%), снижение массы тела (25%), замедление темпов роста (22,5%), наличие длительного субфебрилитета (20%).

По данным эндоскопических протоколов у 49 пациентов была обнаружена БК, у 97 пациентов диагностирован НЯК, у 37 обследованных определялась эндоскопическая картина колита разной степени выраженности и распространенности. Прочие заболевания (полипы, анальная трещина, СРК) были выявлены у 19 человек (рис. 1А).

Необходимо отметить, что у 6,6% больных (11 человек) с подозрением на ВЗК при выполнении колоноскопии было получено эндоскопическое заключение «без видимых признаков воспаления слизистой» с наличием в некоторых случаях явлений лимфофолликулярной гиперплазии с морфологическим подтверждением наличия в этих случаях малоизмененной СО с наличием/отсутствием лимфоидных узелков (рис. 2).

Основными показаниями к проведению эндоскопического исследования толстого кишечника служили присутствие абдоминальных болей и факт наличия крови в стуле, по характеру которой можно уже на первых стадиях диагностики сориентироваться об уровне кровотечения и причине, вызвавшей его.

Тем не менее, в большинстве случаев (85%) при направлении в институт не были исключены полипы толстого кишечника (в т. ч. прямой кишки), инфекционно-паразитарный колит, аллергический колит, анальная трещина, которые по данным гистологического исследования характеризуются отсутствием выраженных воспалительных изменений в слизистой оболочке или наличием малоизмененной слизистой. Назначение морфологического исследования в данной ситуации можно расценить как необоснованное, так как указанные изменения СО не сказываются существенным образом на оценке характера клинической картины, тактике лечения. Обследование пациентов могло быть ограничено проведением эндоскопии.

Следует отметить, что эндоскопические исследования с выполнением биопсий были проведены у детей первых двух лет жизни с подозрением на ВЗК. Ввиду инвазивности эндоскопической процедуры возможно ограничиться выполнением лабораторных исследований, рекомендуемых Федеральным диагностическим стандартом. Проведенное морфологическое исследование у этой категории больных в 98,7% случаев выявило СО обычного строения, что и служит доказательством нецелесообразности назначения эндоскопического исследования.

Таким образом, только у половины (54%) детей, направленных в клинику института с предварительным диагнозом ВЗК, он был подтвержден гистологическим исследованием.

Несоответствие между эндоскопическими заключениями и морфологическими данными отмечено в 15% случаев. Так, в 309 клинически предполагаемых случаях ВЗК у детей эндо-

скопическое подтверждение было выявлено у 165 больных, а морфологически нашло подтверждение у 141 больного.

Результаты эндоскопического исследования больных с БК выявили в большинстве (83%) случаев поражение подвздошной кишки, при этом в 54% отмечено вовлечение различных сегментов толстой кишки, а в 31% – аноректальной зоны. Изолированный колит встречался только в 14%, изолированное поражение аппендикса – в 3%. Множественная локализация отмечена в 6% случаев. При поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта поражение пищевода встречалось в 31%, желудка – в 6%, 12-перстной кишки – в 17%, тощей кишки – в 6%, в редких случаях имело место поражение корня языка, слизистой оболочки ротовой полости.

У больных с предварительным диагнозом БК по данным эндоскопического исследования толстой кишки определялось сегментарное поражение слизистой по отделам с нахождением участков сужения или ригидности кишечной стенки. Эндоскопическими признаками ВЗК при этом являлись диффузно утолщенные складки с зернистостью (56%), афты (42%), эрозии (36%), клиновидные дефекты (21%), поверхностные язвенные дефекты неправильной формы (15%) и продольные язвы-трещины (25%), пересекающие гаустры (28%), изменения СО по типу «булыжной мостовой» (43%). Обращает на себя внимание частое (68%) обнаружение у детей лимфоидной гиперплазии терминального отдела подвздошной кишки как варианта нормы.

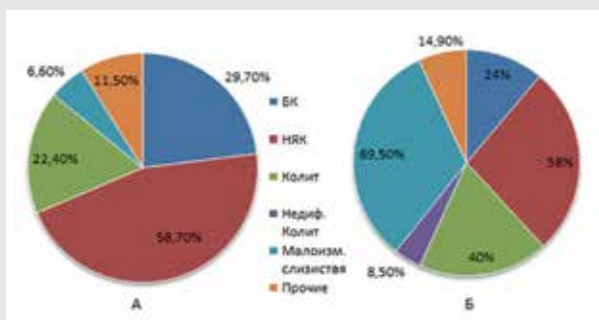


РИС. 1.
Распределение пациентов по нозологическим формам в процентном соотношении.
А – эндоскопические заключения; Б – морфологический диагноз.

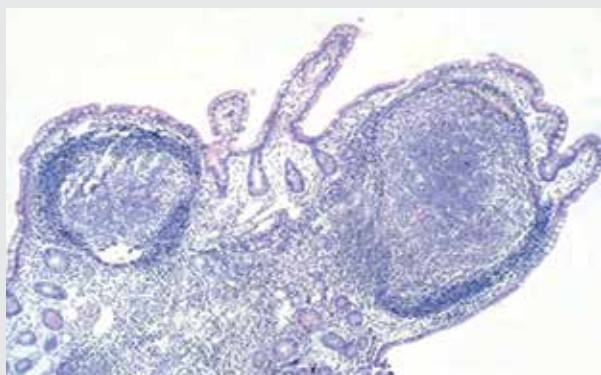


РИС. 2.
Слизистая оболочка подвздошной кишки, представленная обилием лимфоидной ткани в виде двух сформированных лимфоидных узелков, диффузно расположенной лимфоидной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увелич. x10.

Эндоскопически у детей с ЯК были зарегистрированы диффузное распространение воспалительного процесса (85%), контактная кровоточивость (79%), отёчность СО (91%), отсутствие сосудистого рисунка (65%), эрозии (64%), псевдополипы (15%), язвы (22%).

В процессе проведённого морфологического и морфометрического исследования биоптатов подвздошной и толстой кишки диагноз ВЗК был установлен у 141 пациента (рис. 15): у 82 пациентов (61%) диагностирован НЯК, у 24 пациентов был установлен недифференцированный колит. И лишь у 5% (35 больных) определялась морфологическая картина, характерная для наличия БК. 98 пациентов с подозрением на ВЗК имели нормальную структуру СО, у 70 детей была обнаружена сходная морфологическая картина в виде поверхностного слабо/умеренно выраженного колита без активности воспалительного процесса, а также наличие лимфоидных узелков на различных стадиях развития, фокусы разрастания лимфоидной ткани. В так называемые прочие вошли дети с наличием полипов, анальных трещин и т. д.

Для гистологической картины биоптатов пациентов с гистологически подтверждённой БК толстой кишки в 87,6% случаев была характерна нормальная архитектура крипт с их регулярным расположением, сохранением числа высокоспециализированных бокаловидных клеток, что отличает этот процесс от НЯК. В то же время в краях язв и прилегающих к ним участках при БК определялись крипты с нарушенной ар-

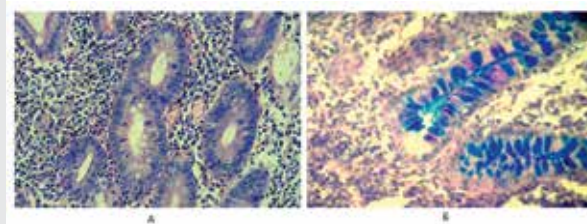


РИС. 3.
А – выраженная воспалительная инфильтрация собственной пластинки СО подвздошной кишки при НЯК с обилием эозинофильных гранулоцитов;
Б – шик-реакция в комбинации с альциановым синим. Увелич. x40.

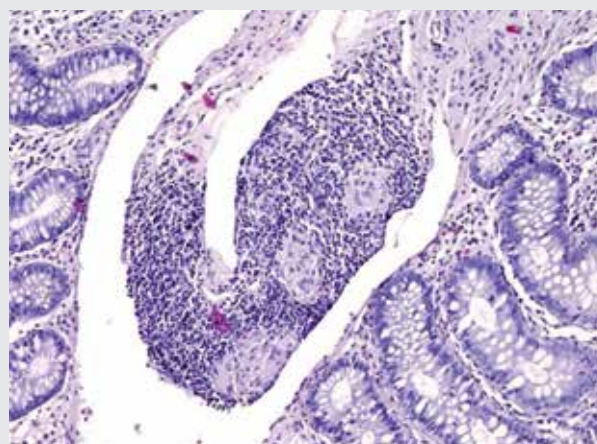


РИС. 4.
Наличие эпителиоидно-клеточных гранулём в подслизистой основе у пациента П., 11 лет, с болезнью Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увелич. x10.

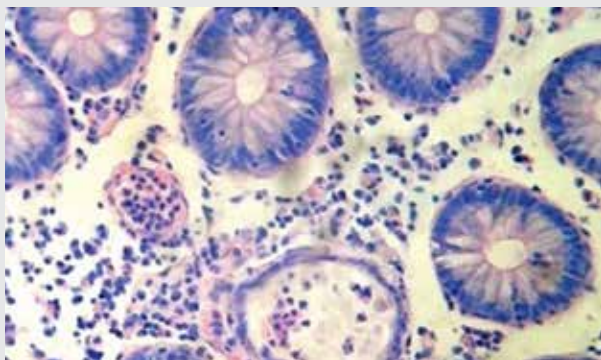


РИС. 5.
Разрушенные крипты, множественные «крипт-абсцессы» в собственной пластинке СО толстой кишки при неспецифическом язвенном колите у ребёнка П., 13 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Увелич. x10.

хитектоникой и малым числом бокаловидных клеток, что придает сходство с изменениями, характерными для НЯК, но при этом муцин бокаловидных клеток дает интенсивную PAS-реакцию, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с НЯК (рис. 3А, Б).

Отличительными признаками гистологической картины болезни Крона в 48,9% случаев являлись наличие дефектов СО в виде обширных эрозий в проекции лимфоидных скоплений, неравномерного распределения клеточного инфильтрата не только по отделам толстого кишечника, но и в пределах одного биоптата с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов, присутствие лимфоидных узелков на разных стадиях их развития и фокусов скопления лимфоцитов, располагающихся как в собственной пластинке СО, так и в подслизистой основе, диффузно разрастающейся лимфоидной ткани, выраженной реакции микроциркуляторного русла в виде тесно расположенных набухших ядер эндотелиоцитов, в небольшом проценте случаев (12%) обнаруживались одиночно расположенные многоядерные гигантские клетки Пирогова-Лангханса, достаточно редко выявлялись гранулёмы, состоящие из эпителиоидных клеток (5%) (рис. 4).

Для гистологической картины больных с НЯК было характерно наличие деформированных и двухкамерных крипт с регенераторными изменениями с появлением и истощением муцина в слизистых клетках, выраженной лимфоплазматической инфильтрации собственной пластинки СО со значительным числом полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ), представленных большей частью эозинофильными гранулоцитами, формирующими фокусы скопления, множественных крипт-абсцессов, эрозивно-язвенных дефектов, достигающих мышечного слоя с диссоциацией мышечных волокон (рис. 5). При БК в 29% случаях отмечалось поражение подслизистой основы в виде наличия склероза и воспалительно-клеточной инфильтрации с разрушением мышечной пластинки и проникновением инфильтрата в собственную пластинку СО.

Выводы

Результаты данных исследований свидетельствуют о наличии несоответствия между клинико-эндоскопическими данными и гистологическими заключениями.

Эндоскопическое заключение лишь в 33% является надежным и достоверным. Наличие расхождений (46%) между

предварительным клиническим диагнозом и гистологическим заключением может свидетельствовать о недостаточной эффективности клинико-анамнестического обследования больного, которая провоцирует врача необоснованно назначать эндоскопическое обследование с выполнением биопсии, при проведении которой могут диагностироваться не только ВЗК, но и другие заболевания (геморроидальные узлы, инфекционный и неинфекционный колит, полипы и др.).

Для более объективной оценки процессов, происходящих в слизистой оболочке толстой и подвздошной кишки, необходимо более тщательное изучение полученных клинико-анамнестических данных с тесным взаимодействием и обменом информацией между врачом-клиницистом, эндоскопистом и морфологом.

Таким образом, наши данные демонстрируют сложности диагностики ВЗК, а также возможные ошибки. Демонстрация материала говорит о существующей трудности выставления предварительного диагноза на уровне клинико-анамнестического анализа данных с определением оптимального объема прежде всего лабораторных, а затем инструментальных методов обследования детей. В педиатрической клинической практике важно не только пропустить, но и избежать неоправданную гипердиагностику ВЗК. Ранняя диагностика ВЗК необходима для формирования группы риска по осложнению, в то же время неоправданная постановка диагноза ВЗК у детей приводит к необоснованно назначенным манипуляциям и длительному наблюдению с отрицательным психологическим воздействием на ребенка и его родителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / пер. с нем. М.: Издат. дом «Геотар-Мед», 2001. 527 с.
Adler G. Bolezn' Krona i yazvennyj kolit / per. s nem. M.: Izdat. dom «Geotar-Med», 2001. 527 s.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. 128 с.
Belousova E.A. Yazvennyj kolit i bolezni Krona. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada», 2002. 128 s.
3. Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis. 2012. № 6. V. 10. P. 991-1030.
4. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника М.: Миклош, 2008. 400 с.
Vorob'ev G.I., Khalif I.L. Nespecifichekije vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika M.: Miklosh, 2008. 400 s.
5. Головенко О.В., Капуллер Л.Л., Михайлова Т.Л. и соавт. Недифференцированный колит – диагностические и клинические аспекты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, коло-проктологии. 2001. № 5. Т. 11. С. 65-70.
Golovenko O.V., Kapuller L.L., Mixajlova T.L. i soavt. Nedifferencirovannyj kolit – diagnosticheskie i klinicheskie aspekty. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2001. № 5. T. 11. S. 65-70.
6. Cerilli L.A., Greenson J.K. The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. Arch Pathol Lab Med. 2012. V. 136. № 8. P. 854-864.
7. Magro F., Langner C., Driessen A., Ensari A., Geboes K. et al European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013. V. 7. № 10. P. 827-851.
8. Carvalho R.S., Abadom V., Dilworth H.P., Thompson R., Oliva-Hemker M., Cuffari C. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. Inflamm Bowel Dis. 2006. V. 12. № 4. P. 258-262.
9. Tsang J., Sikora S., Spady D., El-Matary W.. Histopathological changes in anatomical distribution of inflammatory bowel disease in children: a retrospective cohort study. BMC Pediatr. 2012. V. 13. № 12. P. 162.
10. Федулова Э.Н., Потехин П.П., Тутина О.А. и др. Недифференцированный колит как агрессивный вариант патоморфоза неспецифического язвенного колита у детей. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: мат-лы

10-го Юбил. Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург-Гастро-2008». 2008. № 2-3. С. 419.

Fedulova E.N., Potexin P.P., Tutina O.A. i dr. Nedifferencirovanny kolit kak agressivny variant patomorfoza nespecificheskogo yazvennogo kolita u detej. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga: mat-ly 10-go Yubil. Slavyano-Baltiyskogo nauch. foruma «Sankt-Peterburg-Gastro-2008». 2008. № 2-3. S. 419.

11. Румянцев В.Г., Шиголева Н.Е. Неспецифический язвенный колит у детей. Consilium medicum. 2002. № 2. С. 20-23.

Rumyancev V.G., Shigoleva N.E. Nespecificheskij yazvenny kolit u detej. Consilium medicum. 2002. № 2. S. 20-23.

12. Селиванова Л.С., Тертычный А.С., Бирг Т.М., Рахимов А.Р., Шацкий Д.А. и соавт. Эндоскопические и морфологические сопоставления при язвенном колите и болезни Крона: мат-лы 20-й Росс. гастроэнтерологич. недели. М. 2014. 235 с.

Selivanova L.S., Tertychny A.S., Birg T.M., Raximov A.R., Shackij D.A. i soavt. Endoskopicheskie i morfoloicheskie sopostavleniya pri yazvennom kolite i bolezni Krona: mat-ly 20-y Ross. gastroenterologich. nedeli. M. 2014. 235 s.

13. Беренс Р., Будерус Шю, Келлер К.-М. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков. Dr. Falk Pharma GmbH. 2005. 48 с.

Berens R., Buderus Shyu, Keller K.-M. Bolesn' Krona i yazvenny kolit u detej i podrostkov. Dr. Falk Pharma GmbH. 2005. 48 s.

14. Langholz E. et al. Inflammatory bowel diseases withonset in childhood. Clinical features, morbidity, andmortality in a regional cohort Scand J Gastroenterol. 1997. V. 32. № 2. P. 139-147.

15. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Селиванова Л.С., Бирг Т.М., Антонова Т.В. и др. Сравнительная оценка результатов эндоскопического и морфологического методов исследования у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Врач скорой помощи. 2015. № 1. С. 27-36.

Tertychny A.S., Axrieva X.M., Selivanova L.S., Birg T.M., Antonova T.V. i soavt. Sravnitel'naya ocenka rezul'tatov endoskopicheskogo i morfoloicheseskogo metodov issledovaniya u bol'nyx s vospalitel'nyimi zabolevaniyami kishechnika. Vrach skoroy pomoshhi. 2015. № 1. S. 27-36.

16. Бирг Т.М., Селиванова Л.С., Шароян Ж.В., Тертычный А.С. Эндоскопические и морфологические сопоставления при воспалительных заболеваниях кишечника. Колопроктология. Т.51. № 1. 2015. С. 97-98.

Birg T.M., Selivanova L.S., Sharoyan Zh.V., Tertychny A.S. Endoskopicheskie i morfoloicheskie sopostavleniya pri vospalitel'nyx zabolevaniyax kishechnika. Koloproktologiya. 2015. T. 51. № 1. S. 97-98.

МА

УДК: 616.34-007.44-053.2-08

Код специальности ВАК: 14.01.08

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНВАГИНАЦИЕЙ КИШЕЧНИКА

Н.Б. Киреева¹, О.Е. Капкаева¹, Н.А. Плехарский², Е.А. Рожденкин², А.Н. Смирнов²,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»

Киреева Надежда Борисовна – e-mail: KireevaNB@yandex.ru

Дата поступления
13.03.2018

Целью работы явилось определение зависимости между давностью инвагинации и выбором метода лечения. **Материал и методы.** Методом малой случайной выборки проанализированы 15 историй болезни детей с диагнозом: инвагинация кишечника (ИК), лечившихся в 2015–2017 гг. в условиях хирургического отделения ГБУЗ НО НОДКБ. Средний возраст детей составил 1 год 2 мес. Самому младшему пациенту было 8 суток, самому старшему – 8 лет. Срок от появления первых симптомов до госпитализации в отделение составил от 3 часов до 2 суток, в среднем длился около 28 часов. **Результаты.** Мезаденит как причина инвагинации при УЗИ или интраоперационно был обнаружен в половине случаев. Из 15 наблюдаемых больных в 10 случаях (67%) проведена пневмо-ирригокомпрессия, в одном – лапароскопическая дезинвагинация, у трех больных с осложнённым перитонитом формами ИК – лапаротомия, резекция некротизированного участка кишки, у одного ребёнка с повторной (через два года) инвагинацией выполнена лапаротомия, дезинвагинация. У детей, подвергшихся консервативному лечению (пневмоирригокомпрессии), среднее время от начала заболевания до поступления в стационар составило 21,5 часа (от 8 до 48 часов). У детей с оперативным лечением оно было равно 28 часам (от 8 до 48 часов). Проводя сопоставление между длительностью заболевания и выбором метода лечения, прямой зависимости не установлено. **Заключение.** Наиболее частой причиной ИК был мезаденит, подтверждённый при УЗИ и во время операции. Применение неинвазивного метода лечения (пневмоирригокомпрессии) позволяет выполнить дезинвагинацию в подавляющем большинстве случаев. Тактика лечения определяется не сроками от начала заболевания, а тяжестью состояния при осложнении ИК перитонитом, сепсисом.

Ключевые слова: инвагинация кишечника, тактика лечения, сроки заболевания, дети.

The aim of our work was to determine the relationship between the long-term invagination and the choice of a method of treatment. **Material and Methods.** Method small random sample analyzed 15 case histories of children diagnosed with invagination intestine (II) treated in 2015–2017 in the Surgical Department of the Nizhny Novgorod Regional Children's Teaching Hospital. The average age of children was 1 year and 2 months. The youngest patient was 8 days old, the oldest was 8 years old. The period from the appearance of the first symptoms to hospitalization in the department was from 3 hours to 2 days, on average, lasted about 28 hours. **Results.** The mesadenitis as a cause of invagination with ultrasound or subways were detected in half of the cases. Of the 15 patients in 10 cases (67%) conducted conservative, one – laparoscopy download, 3 patients with complicated and peritonitis – laparotomy, resection of the necrotized area of the intestine, in one child after 2 years with repeated invagination – laparotomy, desinvagination. In children undergoing conservative treatment, the average time from the beginning of the disease to admission to hospital was 21.5 hours (from 8 to 48 hours). In children with surgical treatment, it was 28 hours (from 8 to 48 hours). Carrying out a comparison between the duration of the disease and the choice of treatment, there is no direct relationship. **Conclusion.** The most common cause of invagination was mesadenitis, confirmed by ultrasound and during surgery. The use of a noninvasive method of treatment allows to perform desinvagination in the vast majority of cases. Tactics of treatment are determined not by the timing of the onset of the disease, but by the severity of the complication with peritonitis, sepsis.

Key words: invagination, tactics of treatment, the timing of the onset of the disease, children.

Инвагинация кишечника (ИК, смешанный вариант кишечной непроходимости, обусловленный внедрением одного участка кишки в другой) является одним из самых частых заболеваний в неотложной детской хирургии (рис. 1).

По эпидемиологическим данным РФ на 2016 год она встречается в 1,5–4% случаев на 1000 детей. Из них 2/3 больных – это дети грудного (от 4 до 9 месяцев) возраста [1, 2], что связано с введением прикормов (идиопатическая инвагинация как следствие дискоординации деятельности кишечника). Отмечается сезонная зависимость заболевания – самая высокая частота наблюдается весной и осенью, т. к. в эти периоды растёт заболеваемость ОРЗ, которые могут спровоцировать инвагинацию. Мезаденит как следствие вирусных и бактериальных инфекций бывает наиболее частой интраоперационной находкой. У детей старше года причиной ИК нередко становятся факторы органической природы: опухоль, удвоение желудочно-кишечного тракта, полип, дивертикул Меккеля, а также травма, локальные воспалительные изменения стенки кишки. Очень редко заболевание встречается во внутриутробном периоде и у новорождённых, как правило, вследствие органических причин [3, 4]. Мальчики страдают этим заболеванием в 1,5–2 раза чаще девочек.

Наиболее часто инвагинация локализуется в илеоцекальном углу (91,3–94,0%), этому способствует недостаточность клапанного аппарата баугиниевой заслонки. Также выделяют тонко-тонкокишечный (5%) и толсто-толстокишечный (1%) варианты.

Механизм кишечной непроходимости при инвагинации состоит из двух этапов: из-за нарушения координации сокращения гладкой мускулатуры происходит внедрение одного участка кишки в другой с формированием «инвагината» (обтурация кишечника) и нарушением кровообращения в кишке вследствие сдавления соответствующей части брыжейки (странгуляция кишечника). При тонкокишечных инвагинациях некроз кишки можно ожидать через 12–24 часа, при подвздошно-ободочном варианте инвагинации – через 6–12 часов, при слепо-ободочном и толстокишечном вариантах – через 36–48 часов [1].

В связи с широкой распространённостью заболевания с ним встречаются как детские хирурги, так и педиатры, хирурги общей практики. Временной фактор (время от

возникновения ИК до начала лечения) играет огромную роль, поэтому важно вовремя выявить инвагинацию для скорейшего лечения пациента. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, встречаются тяжёлые и осложнённые формы инвагинации, требующие правильной оценки жизнеспособности кишки, своевременного проведения резекции некротизированного участка кишки, наложения илеостомы, лапаростомы [5, 6].

В настоящее время существуют три основных способа лечения: консервативный путём пневмоирригокомпрессии или гидроэхоколонографии [7], лапароскопический и традиционный открытый. В выборе рациональной лечебной тактики до настоящего времени нет единогласия. Если ранее показания к консервативной дезинвагинации ограничивались сроком от начала заболевания, возрастом пациента, характером инвагинации (рецидивная, повторная), то в настоящее время они значительно расширились. М.К. Беляевым (2004) в докторской диссертации была доказана безопасность консервативного лечения инвагинации у детей вне зависимости от сроков начала болезни, возраста пациента, форм внедрения, рецидива заболевания [8, 9]. Только наличие осложнений со стороны органов брюшной полости (перитонита) было показанием к оперативному лечению. Автором разработан чёткий алгоритм лечения ИК, при котором пневмоирригокомпрессию производили сначала под масочным наркозом, а при неудаче – под интубационным наркозом с мануальным пособием [10]. Д.А. Морозовым и соавт. (2010) рекомендуется использовать срок выделения крови из прямой кишки как критерий выбора тактики лечения. При появлении крови менее 10 часов от начала ИК предпочтение отдают пневматической дезинвагинации под наркозом с оценкой её эффективности. Если срок составляет 10 часов и более – показано оперативное лечение лапароскопическим или открытым путём [11]. Дифференциальный подход к тактике лечения может быть дополнен полипозиционной эхографией с доплерографией инвагината [12]. Согласно национальным клиническим рекомендациям, пневмоирригокомпрессию проводят во всех случаях, когда отсутствуют убедительные данные о наличии некроза ущемленного участка кишки. Показанием к оперативному вмешательству в экстренном порядке является перитонит и отсутствие эффекта от консервативной терапии.



РИС. 1.
Схематическое изображение подвздошно-ободочной инвагинации кишечника.



РИС. 2.
Больной М., 2 года. Некроз инвагината.



РИС. 3.
Ребёнок М., 1 год. Симптом «малинового желе».

Целью настоящей работы явилось определение зависимости между давностью инвагинации и выбором метода лечения.

Материал и методы

Методом малой случайной выборки проанализированы 15 историй болезни детей с диагнозом: инвагинация, лечившихся в 2015–2017 гг. в условиях хирургического отделения ГБУЗ НО НОДКБ. Средний возраст детей составил 1 год 2 мес. Самому младшему пациенту было 8 суток, самому старшему – 8 лет. Соотношение мальчиков и девочек составило 9:6.

У двух пациентов грудного возраста, один из которых страдал запорами, клинические проявления появились после введения прикорма (густые каши). Четверо детей перенесли ОРВИ. У мальчика 7 мес. инвагинация развилась на фоне ротавирусной кишечной инфекции, по поводу которой он получал лечение в инфекционной больнице (многократная рвота, разжиженный стул, уменьшение массы тела). Девочка 8 лет имела в анамнезе тупую травму живота (ударилась в школе). Срок от появления первых симптомов до госпитализации в отделение составил от 3 часов до 2 суток и в среднем длился около 28 часов.

Новорожденная девочка А., 8 суток, наблюдалась в роддоме по поводу геморрагического синдрома: крованистые выделения по назогастральному зонду, мелена, анемия. На 7-е сутки состояние ухудшилось: появилось вздутие живота, выявлены симптомы интоксикации. Выполнено рентгенологическое исследование органов брюшной полости с контрастом, диагностирована кишечная непроходимость. Девочка направлена в НОДКБ, где оперирована по экстренным показаниям. Интраоперационно выявлен тонкокишечный инвагинат.

Всем детям при поступлении проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, ректальное исследование, осмотр живота под наркозом, УЗИ, обзорная рентгенография брюшной полости, в одном случае – ирригоскопия.

Состояние восьми детей при поступлении было средней тяжести, в шести случаях – тяжелым, в одном – очень тяжелым.

Больной М., 2 года, заболел остро, в 11 часов 16.11.2017 появились боли в животе приступообразного характера. В 18 часов обратились за медицинской помощью в ЦРБ, установлена ротавирусная инфекция. Ночью ребенок не спал из-за приступообразных болей в животе, затем приступы стали редкими. Отмечались тошнота, рвота, субфебрилитет. Утром 17.11.2017 обратились к педиатру, осмотрен инфекционистом, хирургом. В анализе крови: лейкоцитоз – $28,4 \times 10^9/\text{л}$. С подозрением на острую кишечную непроходимость направлен в НОДКБ в тяжелом состоянии. При поступлении (через 30 часов от начала заболевания) состояние очень тяжелое. Ребенок вялый, адинамичный, занимает вынужденное коленно-локтевое положение. Температура субфебрильная. Тахикардия. Живот вздут, активно напрягает. В правой половине живота до эпигастральной области пальпируется резко болезненное плотное опухолевидное образование размерами до 15 см. Перистальтика кишечника резко ослаблена. Общий анализ крови: Нв – 154 г/л, Эр – $5,59 \times 10^{12}/\text{л}$, Ле – $30,9 \times 10^9/\text{л}$ (л – 10, с – 87, э – 3), СОЭ – 10 мм/час; биохимический анализ крови: общий белок – 52 г/л, мочевины – 7,6 ммоль/л, креатинин – 0,045 ммоль/л, АсАТ – 0,55 ммоль/л, АлАТ – 0,28 ммоль/л, сахар крови – 5,3 ммоль/л. Общий анализ мочи в норме. Прокальцитонин – до 2,676 нг/л. На обзорном снимке брюшной полости определяются признаки кишечной непроходимости (единичные уровни, апневматизация нижних отделов, подпеченочного пространства). При УЗИ брюшной полости выявлены эхографические признаки инвагината. В экстренном порядке после кратковременной предоперационной подготовки 18.11.2017 выполнена лапаротомия, на которой обнаружен вколоченный инвагинат с некрозом ~50 см терминального отдела подвздошной кишки, слепой кишки (рис. 2).

Выполнены резекция некротизированного инвагината, илеоцекального угла, илеостомия, лапаростомия (в связи с начавшимся перитонитом). Состояние больного в послеоперационном периоде оставалось очень тяжелым, лечился в реанимационном отделении, где проводились ИВЛ, инфузионная терапия, парентеральное питание, антибиотиколечение (цефотаксим, амикацин,

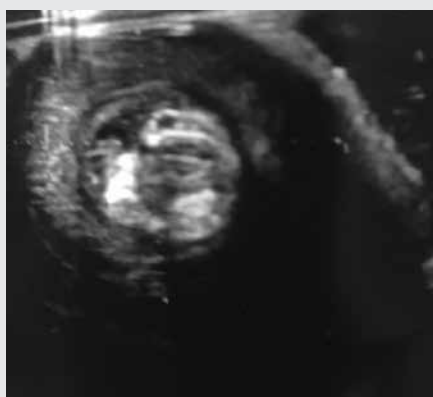


РИС. 4.
Ребенок В., 11 мес.
Эхография: симптом «мишени».



РИС. 5.
Больной А., 9 мес. Обзорная рентгенограмма брюшной полости (признаки кишечной непроходимости).



РИС. 6.
Ребенок М., 1 год. Осмотр живота под наркозом. Пальпируемый инвагинат указан стрелкой.

метрогил, меронем, ванкомицин). Получал флуконазол, бифидумбактерин, витамины группы В. На 7-е сутки после закрытия лапаростомы переведён в отделение, где лечение продолжено. Проводилось расширение энтерального питания до нормы. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 10-й день. Через 1,5 мес. выполнено закрытие илеостомы с наложением илеотрансверзоанастомоза. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан на 10-й день в удовлетворительном состоянии.

У всех больных заболевание началось остро, с характерными приступообразными болями в животе, беспокойством, отказом от еды, рвотой. Кровь в стуле – симптом «малинового желе» – была у 10 детей (66,7%) (рис. 3).

Повышение температуры наблюдалось у двух больных с ОРВИ, мезаденитом.

При УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки инвагинации кишечника (симптом «мишени», «псевдопочки», «слоистого пирога»), увеличение лимфатических узлов брыжейки с локальным утолщением стенки кишки (рис. 4).

На обзорном снимке брюшной полости определены уровни жидкости, соответствующие кишечной непроходимости, участки апневматизации (рис. 5).

При осмотре живота под наркозом в правой половине живота пальпировался инвагинат продолговатой формы мягкоэластичной консистенции, подвижный (рис. 6).

У двух больных он достигал эпигастрия, был плотным, малоподвижным. У девочки с толстокишечной инвагинацией инвагинат определялся при ректальном осмотре.

Воспалительные изменения в анализе крови в виде гиперлейкоцитоза более 20 тыс. ($21\text{--}31 \times 10^9/\text{л}$) были у трех больных с осложнёнными формами ИК (у мальчика 2 лет, девочки 8 лет и новорождённого ребёнка 8 суток). В остальных случаях количество лейкоцитов в общем анализе крови было от 4,1 до $15,8 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем $10,1 \times 10^9/\text{л}$). Тем не менее, у четырех пациентов грудного возраста отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево с повышением числа нейтрофилов до 70–74%, в одном случае ускорение СОЭ до 39 мм/час, что было обусловлено сопутствующей вирусно-бактериальной инфекцией.

Ребёнку с отсутствием крови в стуле, переведённому из инфекционной больницы, потребовалась ирригоскопия, при которой обнаружен симптом «полумесяца» как признак инвагинации.

Из 15 наблюдаемых больных в 10 случаях (67%) проведена пневмоирригокомпрессия, в одном – лапароскопическая дезинвагинация, у трех больных с осложнёнными формами ИК и одного ребёнка с повторной (через два года) инвагинацией выполнена лапаротомия. Пневмоирригокомпрессию производили под анестезией со спонтанным дыханием или интубационным наркозом с дополнительным мануальным пособием. У всех рассматриваемых пациентов она была успешной. Эффективность расправления инвагинации контролировали УЗИ-мониторингом, обзорной рентгенографией или рентгеноконтрастным исследованием, в двух случаях – лапароскопически (рис. 7).

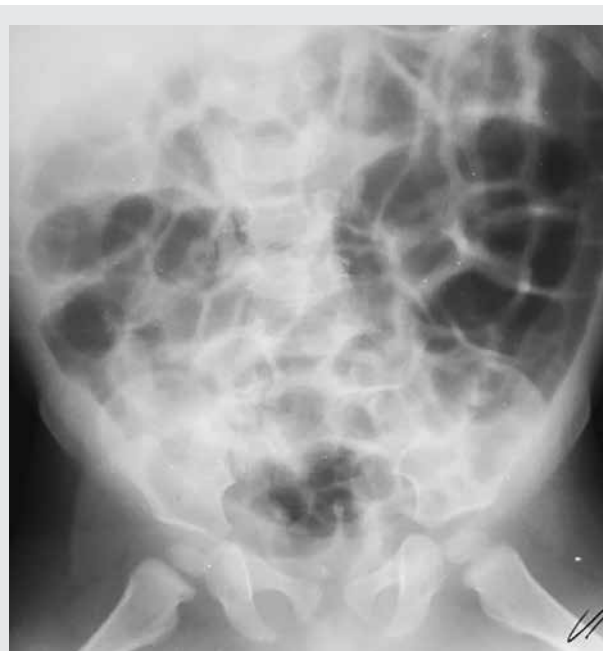


РИС. 7.
Больной В., 11 мес. Обзорный снимок брюшной полости после пневмоирригокомпрессии.



РИС. 8.
Ребёнок М., 1 год. Участок кишки с инвагинатом.

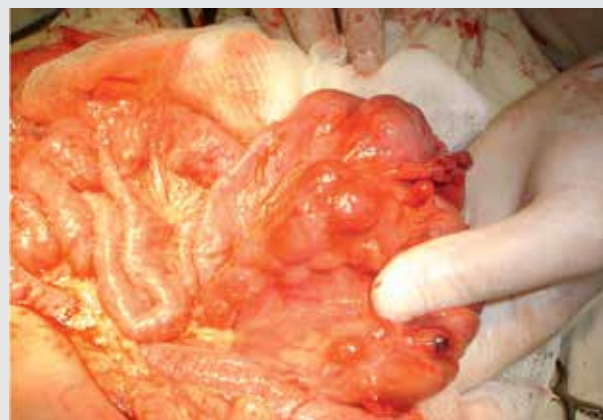


РИС. 9.
Ребёнок М., 1 год. Увеличенные лимфатические узлы брыжейки (после расправления инвагината).

Ребёнку с повторной инвагинацией выполнена открытая дезинвагинация (рис. 8).

Пациентам с осложнёнными перитонитом формами ИК произведена лапаротомия, резекция некротизированного участка кишки с инвагинатом. В одном случае при тонкокишечной инвагинации у новорождённого ребёнка был наложен тонко-тонкокишечный анастомоз, девочке 8 лет – илеоасцендоанастомоз, мальчику 2 лет проведена илеостомия с последующим, через 1,5 мес., илеотрансверзоанастомозом.

Больная Б., 8 лет, заболела остро, 16.12.2017 в 18 часов появились боли приступообразного характера, сопровождающиеся тошнотой, многократной рвотой (в анамнезе в 12 часов травма живота – ударились в школе). В ЦРБ при УЗИ выявлен инфильтрат брюшной полости, в анализе крови – лейкоцитоз до $28 \times 10^9/\text{л}$. С подозрением на аппендикулярный инфильтрат направлена в НОДКБ, куда поступила через 8 часов от начала заболевания. При осмотре выявлено опухолевидное образование справа от пупка. При УЗИ обнаружен инвагинат больших размеров. В анализе крови: $\text{Hb} - 10^9 \text{ г/л}$, эритроциты – $4,13 \times 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты – $21,5 \times 10^9/\text{л}$ (п – 6, с – 90, м – 1, л – 3), СОЭ – 18 мм/час; в анализе мочи – протеинурия – 0,022 г/л, РСТ – 0,58 нг/л, мочевины – 3,2 ммоль/л, креатинин – 0,033 ммоль/л, общий белок – 44 г/л. В экстренном порядке 16.12.2017 выполнена диагностическая лапароскопия, лапаротомия, резекция илеоцекального угла, илеоасцендоанастомоз (на операции найден вколоченный подвздошно-ободочный инвагинат с некрозом). Послеоперационный период тяжёлый, но без осложнений. Находилась в реанимационном отделении, где получала инфузионную, антибактериальную (цефотаксим, амикацин, метрогил, максипим) терапию, переливание эритроцитарной массы, СЗП, альбумин, супрастин, бифидумбактерин. Контрольное УЗИ от 4.01.2018 – без патологии, ректальный осмотр – без патологии. Выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Интраоперационно три случая соответствовали подвздошно-ободочному варианту инвагинации, один – слепо-ободочному, один – тонкокишечному.

Мезаденит как причина инвагинации при УЗИ или интраоперационно был обнаружен в половине случаев (рис. 9).

Результаты и их обсуждение

Диагностическая ценность УЗИ для диагностики ИК составила 93%. Один результат был ложноотрицательный. Кроме диагностики инвагината в половине случаев обнаружены увеличенные лимфоузлы, которые были его причиной.

Диагностическая значимость выделения крови из прямой кишки составила 66,7%. Она отсутствовала у ребёнка с тонкокишечной инвагинацией, у девочки 8 лет, поступившей через 8 часов от начала заболевания, у мальчика 7 месяцев с инвагинацией на фоне кишечной инфекции, у девочки 1 года 11 мес., длительно лившейся по поводу бронхита и поступившей через 26 часов от начала заболевания, у мальчика 2 лет 8 мес., имевшего приступообразные боли в животе, лихорадку в течение двух суток.

Соотношение детей с консервативным и оперативным методами лечения было 2:1. У детей, подвергшихся консервативному лечению (пневмоирригокомпрессии), среднее время от начала заболевания до поступления ребёнка в стационар составило 21,5 часа (от 8 до 48 часов). У детей с оперативным лечением оно было равно 28 часам (от 8 до 48 часов). Проводя сопоставление между длительностью заболевания и выбором метода лечения, не установлено прямой зависимости: у пациентов с давностью клиники более суток инвагинация разрешалась с помощью пневмоирригокомпрессии, тогда как у пациентов со сроком заболевания менее 24 часов потребовалось оперативное лечение. Следует отметить, что некроз инвагината развился у детей младшего (2 года), старшего (8 лет) возраста и у новорождённого ребёнка.

Пневмоирригокомпрессия была эффективной во всех случаях её использования. Тем не менее, у двух детей, поступивших через 26 часов от начала заболевания, послеоперационный период был достаточно тяжёлым: перитонические боли в животе, беспокойство, в связи с чем дополнительно была назначена антибактериальная терапия.

Открытое оперативное лечение выполнено трем больным с ИК, осложнённой перитонитом. Во всех случаях был выявлен некроз участка кишки, в связи с чем выполнена его резекция.

В одном случае открытая дезинвагинация выполнена пациенту с повторной, через два года после первого случая, ИК. На операции инвагинация расправлена. Таким образом, по абсолютным показаниям (перитонит как осложнение ИК) операция выполнена в 75% случаев.

Выводы

1. Наиболее частой причиной ИК по нашим данным был мезаденит, подтверждённый при УЗИ и во время операции.

2. Применение неинвазивного метода лечения (пневмоирригокомпрессии) позволяет выполнить дезинвагинацию в подавляющем большинстве случаев. Тактика лечения определяется не сроками от начала заболевания, а тяжестью состояния при осложнении ИК перитонитом, сепсисом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городков С.Ю., Морозов Д.А., Поддубный И.В., Розинов В.М. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. Инвагинация кишечника у детей. 2016. С. 15.

Gorodkov S.Yu., Morozov D.A., Poddubnyj I.V., Rozinov V.M. Ministerstvo zdravooxraneniya RF. Klinicheskie rekomendacii. Invaginaciya kishechnika u detej. 2016. S. 15.

2. Marsicovetere P., Ivatury S.J., White B., Holubar S.D. Intestinal Intussusception: Etiology, Diagnosis, and Treatment. Clin. Colon Rectal Surg. 2017. № 30 (1). P. 30-39.

3. Шамсиев А.М., Атакулов Д.О., Гришаев В.В., Муталибов И.А. Два случая инвагинации кишечника у новорождённых. Детская хирургия. 2012. № 3. С. 50-51.

Shamsiev A.M., Atakulov D.O., Grishaev V.V., Mutalibov I.A. Dva sluchaya invaginacii kishechnika u novorozhdyonnykh. Detskaya xirurgiya. 2012. № 3. S. 50-51.

4. Prakash A., Doshi B., Singh S., Vyas T., Jain A. Intussusception in a premature neonate: A rare and often misdiagnosed clinical entity. Afr. J. Paediatr. Surg. 2015. № 12 (1). P. 82-85.

5. Иванов В.В., Аксельров М.А., Аксельров В.М. Лечение осложненных форм инвагинации кишечника у детей. Детская хирургия. 2007. № 5. С. 4-5.

Ivanov V.V., Aksel'rov M.A., Aksel'rov V.M. Lechenie oslozhnyonnykh form invaginacii kishechnika u detej. Detskaya xirurgiya. 2007. № 5. S. 4-5.

6. Сафронов Б.Г., Бакланов В.В., Волков И.Е., Буров И.С., Царьков М.В., Сухарев С.Г. Оперативное лечение тяжёлых форм инвагинации у детей. Детская хирургия. 2011. № 3. С. 12-14.

Safronov B.G., Baklanov V.V., Volkov I.E., Burov I.S., Car'kov M.V., Suxarev S.G. Operativnoe lechenie tyazhyolyx form invaginacii u detej. Detskaya xirurgiya. 2011. № 3. S. 12-14.

7. Яницкая М.Ю., Голованова Я.С. Расправление инвагинации кишечника у детей методом гидроэхоколонографии. Детская хирургия. 2013. № 1. С. 28-30.

Yanickaya M.Yu., Golovanova Ya.S. Raspravlenie invaginacii kishechnika u detej metodom gidroexokolonografii. Detskaya xirurgiya. 2013. № 1. S. 28-30.

8. Беляев М.К. Инвагинация кишечника у детей: расширение показаний к консервативному лечению: автореф. дис. ... д. м. н. Москва, 2004.

Belyaev M.K. Invaginaciya kishechnika u detej: rasshirenie pokazanij k konservativnomu lecheniyu: avtoref. dis. ... d. m. n. Moskva, 2004.

9. Беляев М.К. Экспериментальное обоснование безопасности консервативного лечения инвагинации у детей. Детская хирургия. 2004. № 3. С. 11-14.

Belyaev M.K. Eksperimental'noe obosnovanie bezopasnosti konservativnogo lecheniya invaginacii u detej. Detskaya xirurgiya. 2004. № 3. S. 11-14.

10. Беляев М.К. Оптимизация лечебного алгоритма при инвагинации кишечника у детей. Детская хирургия. 2012. С. 8-11.

Belyaev M.K. Optimizaciya lechebnogo algoritma pri invaginacii kishechnika u detej. Detskaya xirurgiya. 2012. S. 8-11.

11. Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Староверова Г.А., Городков С.Ю., Николаев А.В., Лукьяненко Е.А., Масевкин В.Г. Продолжительность выделения крови из прямой кишки - основной критерий способа выбора лечения инвагинации кишечника. Детская хирургия. 2010. № 6. С. 29-32.

Morozov D.A., Fillipov Yu.V., Staroverova G.A., Gorodkov S.Yu., Nikolaev A.V., Luk'yanenko E.A., Masevkin V.G. Prodolzhitel'nost' vydeleniya krovi iz pryamoj kishki - osnovnoj kriterij sposoba vybora lecheniya invaginacii kishechnika. Detskaya xirurgiya. 2010. № 6. S. 29-32.

12. Беляева О.А., Розин В.М., Коновалов А.К., Темнова В.А., Попова М.В. Значение эхографии в обосновании лечебной тактики у детей с кишечной инвагинацией. Детская хирургия. 2010. № 1. С. 10-14.

Belyaeva O.A., Rozinov V.M., Kononov A.K., Temnova V.A., Popova M.V. Znachenie exografii v obosnovanii lechebnoj taktiki u detej s kishечноj invaginaciej. Detskaya xirurgiya. 2010. № 1. S. 10-14.



УДК: 616.36-002.4-071-036.4

Код специальности ВАК: 14.01.08; 14.01.28

ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЖИРОВЫХ ГЕПАТОЗОВ У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

В.Н. Копейкин,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Копейкин Владимир Николаевич – e-mail: vkopeikin@mail.ru

Дата поступления
07.03.2018

Показаны необходимость раннего выявления бессимптомных форм гиперхолестеринемий у детей школьного возраста и целесообразность активного выявления этой патологии у детей групп риска. Представлены клинические примеры, демонстрирующие возможность ранней диагностики, как наследственных, так и вторичных гиперхолестеринемий в детском возрасте. Подчеркнута роль тщательного сбора анамнеза при выявлении жировых гепатозов. Продемонстрированы современные возможности оценки функционального состояния печени и риска развития структурных нарушений с помощью рутинных методов обследования. Для выделения этой группы необходимо также активное участие и врачей других специальностей.

Ключевые слова: гиперхолестеринемии наследственные и вторичные, активная ранняя диагностика, дети.

In this article the author shows the need for early detection of asymptomatic forms of hypercholesterolemia in school-age children and the feasibility of active isolation of this pathology in children from risk groups. The clinical examples showing possibility of early diagnostics, both hereditary, and secondary hypercholesterolemies at children's age are presented. The role of careful gathering of the anamnesis is underlined at revealing fatty hepatoses. Modern possibilities of an estimation of a functional condition of a liver and risk of development of structural infringements by means of routine methods of inspection are shown. To distinguish this group active participation of other physicians is also necessary.

Key words: hereditary hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia, active early diagnostics, children.

До недавнего времени жировое поражение печени считалось редким заболеванием. Однако теперь известно, что это одно из наиболее часто встречающихся заболеваний обмена веществ, особенно в индустриально развитых странах. Законченное в 2015 году многоцентровое эпидемиологическое исследование распространенности в России неалкогольной жировой болезни печени показало, что жировой гепатоз встречается у 10,1% мальчиков и 5,7% девочек в возрасте 12–17 лет. В целом же по стране распространенность жирового поражения печени составляет 37% [1]. Гиперлиппротеидемии могут иметь первичный (наследственный) характер и возникать вследствие вторичных причин, таких как сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз и другие заболевания. Распространенность наследственных гиперлиппротеидемий в популяции варьирует в широких пределах и зависит от характера наследования: I тип – 1 : 1 000 000; IIA тип гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (СГХС) – 1 : 1000 000; IIB тип гетерозиготная форма СГХС – 1 : 500; III тип – 1 : 5000; IV тип – 1 : 300–500; V тип – 1 : 300–500 [2]. Таким образом, на каждом педиатрическом участке должно наблюдаться как минимум два ребенка с гиперхолестеринемией (ГХС). В литературе последних лет нам встретилось только одно описание случая ГХС у ребенка младше 12 лет [3]. Это связано, прежде всего, с отсутствием яркой симптоматики на протяжении длительного времени.

Цель данного сообщения: продемонстрировать необходимость активного раннего выявления ГХС, особенно наследственной, не только педиатрами, но врачами других специальностей.

Клинический пример № 1

Родители привели мальчика 10 лет на консультацию к гастроэнтерологу. Жалоб не предъявляют. Причина обращения – выявленные при профилактическом осмотре перед посещением спортивной секции изменения печени по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП): умеренная гепатомегалия с диффузными изменениями по типу гепатоза, расширение внутриспеченочных желчных ходов, перегиб желчного пузыря.

При объективном осмотре: длина тела 142 см (5-центильный интервал (ц. и.)), масса тела 51 кг (8 ц. и.), индекс массы тела (ИМТ) = 25,3 (превышает 8 ц. и.). Кожные покровы и слизистые чистые, склеры субиктеричны. Подкожно-жировой слой развит избыточно, особенно на животе. Со стороны органов грудной клетки без особенностей. Живот безболезненный, умеренно напряжен в зоне Шоффара. Стул регулярный.

Назначено обследование: общий анализ крови, биохимия: белок и фракции, билирубин, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, холестерин (ХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ).

Получены результаты: общий белок – 71,3 г/л; альбумины – 56%; глобулины (α_1 – 5,1, α_2 – 8,3, β – 12,9, γ – 17,7); билирубин общий – 18,3 ммоль/л; билирубин прямой – 2,59 ммоль/л; АлАТ – 32 ед./л; АсАТ – 25 ед./л; ЩФ – 327 ед./л ($N < 300$ ед./л); ГГТ – 16 ед./л; Hepatic steatosis index (HIS) = $8 \times (\text{АлАТ}/\text{АсАТ}) + \text{ИМТ} = 35,54$.

Значения HIS $> 36,0$ свидетельствуют о наличии стеатоза печени. Расчет вероятности фиброза печени по шкале BARD (сумма баллов ИМТ $\geq 28 = 16$, АсАТ/АлАТ $\geq 0,8 = 26$, наличие сахарного диабета = 26) свидетельствует о минимальной вероятности фиброза [4].

ХС – 5,4 ммоль/л; ЛПВП – 1,08 ммоль/л; ЛПНП – 2,91 ммоль/л; ТГ – 2,13 ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) 4,0; ХС/ТГ – 2,53.

При сборе дополнительного анамнеза выяснено, что у ребенка на первом году жизни были большие прибавки в массе, и к году масса тела составляла 12,5 кг (при массе тела при рождении 3,650 кг). У родителей ребенка, по данным представленной медицинской документации, уровень общего холестерина находился в пределах нормальных возрастных значений.

Окончательный клинический диагноз: ожирение II степени, вторичная дислиппротеидемия (группа А – с умеренной гиперхолестеринемией и с умеренным риском атерогенности), синдром холестаза.

Таким образом, рутинное обследование, которое может быть проведено в любой лаборатории, с высокой степенью достоверности позволяет оценить состояние липидного обмена, функциональное состояние печени и выявить потенциальные риски.

Ребенку назначена гипохолестеринемическая диета. В связи с явлениями холестаза назначены препараты урсodeоксихолевой кислоты и регулятор моторики тримебутин. Занятия спортом разрешены. Через 3 мес. занятий спортом и соблюдения диеты масса тела составила 46,5 кг (6 ц. и.), ИМТ = 23,06 (7 ц. и.). Контроль состояния липидного обмена ХС – 4,6 ммоль/л; ЛПВП – 1,16 ммоль/л; ЛПНП – 2,57 ммоль/л; ТГ – 1,91; КА – 2,97; ХС/ТГ – 2,41.

Для профилактики холестаза ребенку назначены отвары желчегонных трав по 10 дней ежемесячно и курсы урсodeзоксихолевой кислоты 2 раза в год.

Клинический пример № 2

На прием к гастроэнтерологу пришла пациентка 32 лет с жалобами на дискомфорт в правом подреберье. Из анамнеза стало известно, что подобные жалобы появились во время беременности 9 лет назад, но в последнее время участились. По личной инициативе прошла УЗИ ОБП, при котором обнаружены: гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, гиперэхогенная взвесь в желчном пузыре. Анализ амбулаторной карты показал, что при биохимических исследованиях крови в динамике отмечался повышенный уровень холестерина (8–10 ммоль/л), печеночные маркеры без отклонений, проявлений атеросклероза нет. Рекомендовано сделать липидограмму. Результат: ХС – 9,1 ммоль/л; ЛПВП – 1,11 ммоль/л; ЛПНП – 5,41 ммоль/л; ТГ – 3,2 ммоль/л; КА – 7,2. Назначены препараты урсodeзоксихолевой кислоты и метадоксил курсом на три месяца. Рекомендовано обследовать дочь 9 лет (жалоб нет, клинических проявлений гиперхолестеринемии нет). Результаты: ХС – 7,23 ммоль/л; ЛПВП – 1,19 ммоль/л; ЛПНП – 4,64 ммоль/л; ТГ – 2,59 ммоль/л; КА – 5,07. Выставлен диагноз: Семейная гиперхолестеринемия IIB типа. Девочке рекомендована гипохолестеринемическая диета, наблюдение педиатра в группе очень высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений с ежегодным контролем липидограммы.

Обсуждение

Как видно из приведенных наблюдений, гиперхолестеринемии, как приобретенные, так и наследственно обусловленные, протекают преимущественно в без- или малосимптомной форме, при которой проявлений нет совсем или

имеется маска другого заболевания (ожирение, патология желудочно-кишечного тракта и др.), например, диспепсические явления, общая слабость, тупая боль или дискомфорт в правом подреберье, умеренная гепатомегалия.

Течение этих нарушений обмена веществ относительно благоприятное, и при своевременной диагностике и лечении возможно выздоровление. Кроме врачей педиатрической службы настороженность в отношении вероятного наличия гиперлипидемий, в том числе и семейных наследственных вариантов, должны проявлять и врачи других специальностей (терапевты, кардиологи, эндокринологи и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Труханов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГГК. 2015. № 6. С. 31-41.
Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Truxmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Cukanov V.V., Ushakova T.I. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. RZHGGK. 2015. № 6. S. 31-41.

2. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Кн. 2 / под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. М.:2007. С. 595-616.

Racional'naya farmakoterapiya detskix zabolevanij. Rukovodstvo dlya praktikuyushhix vrachej. Kn. 2 / pod red. A.A. Baranova, N.N.Volodina, G.A. Samsyginoy. M. 2007. S. 595-616.

3. Рожкова Т.А., Каминная В.И., Зубарева М.Ю. Применение розувастина у пациентов с гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIA и IIB типов, семейная гиперхолестеринемия) в клинической амбулаторной практике. Фарматека. 2017. № 10 (343). С. 12-19.

Rozhkova T.A., Kaminnaya V.I., Zubareva M.Yu. Primenenie rozuvastina u pacientov s giperxolesterinemiej (giperlipidemiya IIA i IIB tipov, semejnaya giperxolesterinemija) v klinicheskoy ambulatornoj praktike. Farmateka. 2017. № 10 (343). S. 12-19.

4. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года. Consilium medicum. 2017. Т. 19. № 3. С. 8-13.

Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Kuznecova E.I. Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni: obzor Evropejskix rekomendacij 2016 goda. Consilium medicum. 2017. T. 19. № 3. S. 8-13.



УДК: 616-053.32-08:612.3/6

Код специальности ВАК: 14.01.08

ПОДХОДЫ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ПИТАНИЯ И ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ВТОРОМ ЭТАПЕ ВЫХАЖИВАНИЯ

О.В. Халецкая¹, М.А. Сусллова^{1,2}, Е.Е. Яцышина¹, Н.А. Федорина¹,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

²ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», г. Н. Новгород

Халецкая Ольга Владимировна – e-mail: ovh14@mail.ru

Дата поступления
22.02.2018

Цель исследования: разработать подходы по оптимизации питания и физического развития недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, находящихся на втором этапе выхаживания. **Материал и методы.** В исследование было включено 50 недоношенных детей, находившихся на лечении в стационаре по поводу различных патологических состояний. Проведена оценка физического развития новорожденных по кривым роста Фентона с учетом постконцептуального гестационного возраста (ПГВ), оценка питания пациентов калорийным методом. **Результаты.** Установлено, что недоношенные дети, питание которых было достаточным по калорийности, имели физическое развитие, соответствующее ПГВ. Недоношенные дети, питание которых было недостаточным по калорийности, в 61,7% случаев сохраняли нормальные темпы физического развития в неонатальном периоде, представляя собой группу риска по его нарушениям в последующем, что диктует необходимость коррекции питания на амбулаторном этапе. Недоношенные дети с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и потерей массы тела свыше 15% от массы тела при рождении нуждаются в увеличении калорийности питания в неонатальном периоде до 130 ккал/кг/сут. с целью обеспечения опережающих темпов роста, а также в контроле за калорийностью питания на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: недоношенные дети, парентеральное питание, физическое развитие.

The aim of the article is to work out approaches in order to optimise nutrition and physical growth and development for premature newborns of different gestational age being in the second stage of special developmental care. **Material and Methods.** The study is based on the examination of 50 premature newborns, staying in hospital because of different pathological conditions. Physical development of the newborns has been estimated by means of Fenton growth charts with regard to postnatal gestational age, while their nutrition has been estimated by means of a caloric method. **Results.** Physical development of well-nourished premature newborns turns out to be appropriate for postnatal gestational age. Though 61,7% of premature newborns who receive nutrition of insufficient caloric value show normal physical development in the neonatal period, they are at high risk of developmental disorder in the succeeding period, which makes it necessary to adjust nutrition in the outpatient stage. For premature newborns with intrauterine growth retardation and body weight loss of more than 15% (compared to body weight at birth) it is necessary to increase caloric value of their nutrition in the neonatal period up to 130 kcal/kg/day in order to ensure developmental acceleration, as well as to control nutrition caloric value in the outpatient stage.

Key words: premature newborns, parenteral nutrition, physical development.

Введение

Эксперты ВОЗ определяют показатели физического развития как один из основополагающих критериев в комплексной оценке состояния здоровья ребенка [1]. Гармоничное физическое развитие ребенка в период новорожденности определяет качество его здоровья в будущем. Дефицит нутриентов и низкие темпы роста ребенка в неонатальном периоде имеют неблагоприятное влияние на развитие нервной системы и могут быть причиной задержки психомоторного и интеллектуального развития [2].

В настоящее время частота рождения недоношенных детей, в первую очередь с очень низкой (ОНМТ) и низкой массой тела (НМТ), не имеет тенденции к снижению [3]. Нарушение питания является одним из главных факторов возникновения проблем роста и развития у таких детей [4]. В связи с этим важным становится совершенствование технологий выхаживания этой категории новорожденных.

Энтеральное и парентеральное питание являются важнейшими составляющими программы выхаживания недоношенных детей, которые определяют не только ближайший, но и отдаленный прогноз их жизни [3, 5]. Оптимальное назначение питания должно основываться на потребностях ребенка с учетом особенностей заболеваний перинатального периода [6, 7]. Таким образом, нарушение питания недоношенных детей влияет на их физическое развитие и является актуальной проблемой неонатологии.

Цель исследования: разработать подходы по оптимизации питания и физического развития недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, находящихся на втором этапе выхаживания.

Материал и методы

Исследование включало ретроспективный анализ методом сплошной выборки историй болезни недоношенных, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (№ 8) ДГКБ № 1 г. Нижнего Новгорода за 2016–2017 гг. В исследование было включено 50 недоношенных детей, из них девочек – 48% (24 из 50), мальчиков – 52% (26 из 50). Средний срок гестации составил 31 неделю [29; 33], минимальный срок гестации – 26 недель. Пациенты с очень низкой массой тела составили 58% (29 из 50), дети с низкой массой тела – 42% (21 из 50). 13 детей из 50, включенных в исследование, имели ЗВУР, из них 84,6% (11 из 13) – по гипотрофическому типу, 15,4% – по гипопластическому типу (2 из 13). 24% новорожденных (12 из 50) имели первоначальную потерю массы тела свыше 15%.

Сочетание парентерального и энтерального питания должно обеспечить оптимальное поступление энергии и белка для адекватного роста и развития недоношенного ребенка. В связи с этим все дети в раннем неонатальном периоде находились на парентеральном питании согласно современным стандартам ведения недоношенных новорожденных. Для его проведения были использованы препараты «Аминовен Инфант» 10%, «SMOF-липид», «Солувит», «Виталипид». На полном парентеральном питании находилось 8% (4 из 50) пациентов, на частичном парентеральном питании – 92% (46 из 50) обследованных. При переходе на энтеральное питание все дети получали искусственное вскармливание смесями «NutrilonПре» «Пре Nutrilon 0», NutrilonПре 1 «Пре Nutrilon 1». Полное парентеральное пита-

ние в среднем проводилось 8,5 дня [5,75; 9,75], частичное парентеральное питание – 23,5 дня [14; 26,25]. Средний срок гестации при переходе на энтеральное питание составил 34,6 недели [33; 36]. Физическое развитие обследуемых детей оценивали по кривым роста Фентона с учетом постконцептуального гестационного возраста (ПГВ). Расчет питания пациентов проводился калорийным методом.

Методика исследования получила одобрение и утверждена Этическим комитетом при ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России (Протокол № 12 от 28.12.2010). Исследование проведено с письменного информированного согласия родителей пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel, лицензионных статистических программ Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждения

Дети были госпитализированы по поводу различных патологических состояний: перинатальное поражение головного мозга выявлено у 100% обследованных детей (50 из 50), из них гипоксически-ишемического генеза – 70% (35 из 50), гипоксически-геморрагического генеза – 30% (15 из 50) преимущественно за счет ПВК 1-й ст.; затяжная конъюгационная желтуха – у 100% (50 из 50), респираторный дистресс-синдром – у 88% (44 из 50), анемия недоношенных – у 68% (34 из 50), дисбиоз кишечника – у 20% (10 из 50), некротизирующий энтероколит – у 2% (1 из 50) обследованных.

Согласно полученным данным, средняя масса тела детей при рождении составила 1544,2 г [1277,5 1660,0], при выписке – 2760,5 г [2421,3; 3026,0]. Проведена оценка соответствия физического развития детей ПГВ на момент выписки из стационара и перехода на амбулаторный этап выхаживания. Согласно полученным данным, на момент выписки из стационара у 66% пациентов физическое развитие соответствовало ПГВ ребенка, однако 34% пациентов демонстрировали дефицит массы тела и недостаточный рост окружности головы и не соответствовали параметрам физического развития с учетом ПГВ.

Анализ питания недоношенных детей разделил исследуемых пациентов на две группы: 1-я группа – 32% (16 из 50) пациентов, получающих энтеральное питание, достаточное по калорийности (в среднем 120 ккал/кг/сут. [110,6; 122,1]); 2-я группа – 68% (34 из 50) пациентов, получающих энтеральное питание, калорийность которого не соответствовала потребностям организма (в среднем 92,75 ккал/кг/сут. [90,5; 103,5]). По результатам оценки физического развития установлено, что в 1-й группе у 75% (12 из 16) детей физическое развитие соответствовало ПГВ, однако у 25% (4 из 16) детей, несмотря на адекватность питания, физическое развитие не соответствовало ПГВ вследствие высоких потерь первоначальной массы тела (свыше 15%) и наличия ЗВУР. Среди детей 2-й группы 61,7% (21 из 34) пациентов имели физическое развитие, соответствующее ПГВ, а 38,3% (13 из 34) пациентов, рожденных с ЗВУР и потерявших больше 15% от первоначальной массы тела, имели показатели физического развития, которые не соответствовали ПГВ. Вероятно, нормальные темпы физического развития в неонатальном периоде у детей, имеющих недостаточность энтерального питания по калорийности, сохранялись за счет адекватного физического развития во внутриутробном периоде.

Обсуждение

Среди обследованных детей, вне зависимости от калорийности питания, более половины на момент выписки из стационара имели физическое развитие, соответствующее ПГВ. Однако, в 1-й группе детей, получающих достаточное по калорийности питание, 25% обследованных отставали в физическом развитии, что может быть обусловлено такими факторами риска, как наличие при рождении ЗВУР и высоких потерь первоначальной массы тела (свыше 15%). Таким образом, при выхаживании недоношенных детей и особенно детей с факторами риска по нарушению роста и развития особое внимание должно быть уделено оптимизации вскармливания на основе современных протоколов энтерального и парентерального питания под контролем динамики масса-ростовых показателей и физического развития с использованием современных шкал роста [8, 9].

При недостаточном питании, особенно в критические периоды развития ребенка, отмечается отставание в физическом развитии [9]. Задача клинициста при работе с детьми, родившимися с низкой массой тела и/или имеющими в анамнезе ЗВУР, состоит в своевременном выявлении дефицита питания еще в периоде внутриутробного развития и далее после рождения, включая детей, родившихся преждевременно [10]. Мы наблюдаем это у 38,3% детей из 2-й группы. Вероятно, для обеспечения опережающих темпов роста такие дети нуждаются в увеличении калорийности питания с раннего неонатального периода.

Принимая во внимание трудности выхаживания детей со ЗВУР, связанные с вероятностью развития постнатальной гипотрофии и связанную с этим задержку психомоторного развития, необходима разработка мероприятий для выхаживания и реабилитации недоношенных детей с ЗВУР [10].

Выводы

1. Недоношенные дети, питание которых было достаточным по калорийности, имели физическое развитие, соответствующее постконцептуальному гестационному возрасту.

2. Недоношенные дети, питание которых было недостаточным по калорийности, в 61,7% случаев сохраняли нормальные темпы физического развития в неонатальном периоде, представляя собой группу риска по его нарушениям в последующем, что диктует необходимость коррекции питания на амбулаторном этапе.

3. Недоношенные дети с ЗВУР и потерей массы тела свыше 15% от массы тела при рождении нуждаются в увеличении калорийности питания в неонатальном периоде до 130 ккал/кг/сут. с целью обеспечения опережающих темпов роста, а также контроля калорийности питания на амбулаторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

- Киосов А.Ф. Вопросы оценки постнатального роста недоношенных детей. Вопросы современной педиатрии. 2013. № 12 (6). С. 82-84.
Kiosov A.F. Voprosy ocenki postnatal'nogo rosta nedonoshennykh detej. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2013. № 12 (6). S. 82-84.
- Нароган М.В., Рюмина И.И., Грошева Е.В. Базовые принципы энтерального питания недоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 3. С. 120-128.
Narogan M.V., Ryumina I.I., Grosheva E.V. Bazovye principy enteral'nogo pitaniya nedonoshennykh detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2014. № 3. S. 120-128.
- Вайнштейн Н.П., Шумилов П.В. Нутритивные аспекты выхаживания глубоко недоношенных новорожденных детей. Вопросы практической педиатрии. 2012. № 7 (2). С. 52-71.
Vajnshtejn N.P., Shumilov P.V. Nutritivnye aspekty vychazhivaniya glubokonedonoshennykh novorozhdennykh detej. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2012. № 7 (2). S. 52-71.
- Веропотвелян Н.П., Веропотвелян П.Н., Журавлева С.А., Гламазда А.И. Задержка внутриутробного роста плода, психическое и физическое развитие детей. Здоровье женщины. 2016. № 3 (109). С. 141-146.
Veropotvelyan N.P., Veropotvelyan P.N., Zhuravleva S.A., Glamazda A.I. Zaderzhka vnutriutrobnogo rosta ploda, psikhicheskoe i fizicheskoe razvitie detej. Zdorov'e zhenshhiny. 2016. № 3 (109). S. 141-146.
- Молоканова Н.П., Гавриков Л.К. Применение парентерального питания у недоношенных детей. Вопросы современной педиатрии. 2015. № 14 (2). С. 207-211. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1288
Molokanova N.P., Gavrikov L.K. Primenenie parenteral'nogo pitaniya u nedonoshennykh detej. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2015. № 14 (2). S. 207-211. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1288
- Gianni M., Piccolini O., Vegni C. Twelve Month Neurofunctional Assessment and Cognitive Performance at 36 Month of Age in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2007. № 120. P. 1012-1019.
- Amesz E.M., Schaafsma A., Cranendonk A., Lafeber H.N. Optimal growth and lower fat mass in preterm infants fed a protein-enriched postdischarge formula. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010. № 50. P. 200-207.
- Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К. Нарушения питания недоношенных детей. Вестник современной клинической медицины. 2013. № 6 (6). С. 90-95.
Skvortsova V.A., Borovik T.E., Netrebenko O.K. Narusheniya pitaniya nedonoshennykh detej. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2013. № 6 (6). S. 90-95.
- Рюмина И.И., Нароган М.В., Грошева Е.В., Дегтярева А.В. Трудные вопросы энтерального вскармливания недоношенных детей. Педиатрия. Гастроэнтерология. 2014. № 3 (91). С. 12-17.
Ryumina I.I., Narogan M.V., Grosheva E.V., Degtyareva A.V. Trudnye voprosy enteral'nogo vskarmlivaniya nedonoshennykh detej. Pediatriya. Gastroenterologiya. 2014. № 3 (91). S. 12-17.
- Белюсова Т.В., Андришина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции. Вопросы современной педиатрии. 2015. № 14 (1). С. 23-30.
Belousova T.V., Andryushina I.V. Zaderzhka vnutriutrobnogo razvitiya i eyo vliyaniye na sostoyaniye zdorov'ya detej v posleduyushhie periody zhizni. Vozmozhnosti nutritivnoy korrekcii. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2015. № 14 (1). S. 23-30.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ПАТОЛОГИЮ

Г.Ю. Порешкова, М.Ю. Гаврюшин, Д.В. Печкуров, О.В. Сазонова,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Гаврюшин Михаил Юрьевич – e-mail: m.yu.samara@mail.ru

Дата поступления
12.03.2018

Введение. В настоящее время дефицит массы тела наблюдается у 15% детей с хронической патологией дыхательной системы, а у 60% детей с хроническими заболеваниями кишечника отмечается и задержка роста. **Цель:** изучение физического развития детей с хронической патологией пищеварительной и дыхательной систем. **Материал и методы.** Проведено исследование физического развития и биоимпедансный анализ школьников г. Самары. Проведен сравнительный анализ полученных данных в группе здоровых и группе детей с хроническими заболеваниями. **Результаты.** Мальчики с бронхиальной астмой в возрастной группе 6–8 лет 11 мес. имели меньший индекс массы тела (ИМТ) в сравнении со здоровыми детьми за счёт низкой массы тела. В группе 9–11 лет 11 мес. среди девочек с бронхиальной астмой отмечались более высокий ИМТ и жировая масса в сравнении со здоровыми. Среди школьников, имеющих воспалительные заболевания кишечника, выявлено, что мальчики и девочки в возрасте 6–8 лет 11 мес. имели более низкий ИМТ по сравнению со здоровыми детьми. Аналогичные различия отмечены по показателям биоимпедансного анализа (БИА). Среди мальчиков 9–11 лет 11 мес. достоверно значимые отличия установлены по массе тела и ИМТ: увеличение массы отмечается за счёт жировой составляющей. **Заключение.** При лечении детей с воспалительными заболеваниями кишечника стабилизация параметров физического развития или восстановление возрастных показателей является критерием эффективности проводимой комплексной терапии.

Ключевые слова: физическое развитие, антропометрия, биоимпедансометрия, бронхиальная астма, целиакия, воспалительные заболевания кишечника.

Introduction. Currently, the deficit of body weight occurs in 15% of children with chronic pathology of the respiratory system, and 60% of children with chronic diseases of the intestine has marked growth retardation. **Objective:** to study the physical development of children with chronic diseases of the digestive and respiratory systems. **Material and methods.** The study of physical development and bioimpedance analysis of students in Samara. The comparative analysis of the obtained data in the group of healthy and group of children with chronic diseases. **Results.** Boys with bronchial asthma in the age of 6–8 years 11 months had a lower BMI compared with healthy children due to low body weight. In 9–11 years 11 months girls with asthma had a high BMI and fat mass in comparison with healthy. Children with inflammatory bowel disease revealed that boys and girls aged of 6–8 years 11 months had a lower BMI compared with healthy children. Similar differences were noted in the BIA indicators. Boys 9–11 years 11 months significant differences are established in body weight and BMI: weight gain is noted due to the fat component. **Conclusion.** In the treatment of children with inflammatory bowel disease stabilization parameters of physical development or restoration of age parameters is a criterion for the effectiveness of the complex therapy.

Key words: physical development, anthropometry, bioelectrical impedance analysis, bronchial asthma, celiac and inflammatory bowel diseases.

Введение

Физическое развитие (ФР) является важнейшим критерием комплексной оценки состояния здоровья ребенка [1]. Важность оценки ФР ребёнка для практического врача определяется тем, что его нарушение может быть первым клинически значимым признаком хронических заболеваний, хромосомной и генетически обусловленной патологии [2]. С другой стороны, динамика ФР у детей с уже установленной хронической патологией отражает степень контроля над заболеванием и необходимость коррекции терапии или подбора соответствующего физическому состоянию ребенка режима учебных и иных нагрузок [3].

По данным литературы недостаточная прибавка массы тела наблюдается у 15% детей с хронической патологией дыхательной системы (рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма) [4], у 60% детей с хроническими заболеваниями кишечника отмечается и задержка роста [5]. Прибавка веса и скорость роста являются наиболее чувствительными детерминантами, особенно полезными для интерпретации в свете данных медицинского анамнеза [6].

Особенности течения хронических заболеваний и медикаментозное лечение, например, слабительными, антацидами, антибиотиками и другими препаратами, могут влиять на аппетит или всасывание питательных веществ и, следовательно, вызывать отставание по ростовым параметрам и нарушения пищевого статуса [7]. В последние годы для анализа пищевого статуса все чаще используется метод биоимпедансного анализа (БИА), который позволяет достоверно выявить отклонения весовых показателей.

Систематический скрининг на предмет нарушений физического развития среди пациентов с хронической патологией необходим в качестве мероприятий третичной профилактики [8].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении физического развития детей с хронической патологией пищеварительной и дыхательной систем.

Задачи

1. Изучить анамнез детей школьного возраста.

2. Провести антропометрические измерения и биоимпедансометрические исследования среди практически здоровых детей школьного возраста, больных хронической патологией дыхательной системы и хроническим заболеванием пищеварительной системы.

3. Провести сравнительный анализ и оценить различия в изучаемых показателях у обследованных детей.

Материал и методы

Нами было проведено исследование ФР и БИА детей школьного возраста в г. Самаре. В группы обследования вошли здоровые и практически здоровые дети (1–2-я медицинские группы здоровья) и школьники с хроническими заболеваниями пищеварительной системы и органов дыхания. В группу здоровых детей вошли 343 школьника (176 мальчиков и 167 девочек), обучающихся в 1–6-х классах, имеющих возраст от 6,5 до 11 лет, которые были распределены на возрастные группы диапазоном в один год, сопоставимые по полу. В группу детей с хронической патологией вошел 61 ребенок с бронхиальной астмой (БА), 45 учащихся с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и целиакией, сопровождающихся синдромом мальабсорбции. Дети с диагнозом БА имели стаж заболевания пять и более лет. Наиболее часто (68,9%) дети имели среднюю степень тяжести БА (42 человека), реже тяжелую (12 – 19,6%) и лег-

кую (7 – 11,5%). Среди детей с хроническими ВЗК 19 человек (42%) имели течение заболеваний с частыми рецидивами.

Антропометрические измерения проводились по унифицированной методике с использованием стандартного инструментария: длина тела измерялась с помощью штангового антропометра с точностью до 0,5 см, масса тела – на электронных медицинских весах ВЭМ-150-«Масса-К» с точностью до 60 г, антропометрические окружности – с помощью сантиметровой ленты. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела, выраженной в килограммах, к квадрату длины тела, выраженной в метрах. Анализ состава тела проводился с помощью биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» (Россия) на частоте зондирующего тока 50 кГц по стандартной тетраполярной схеме с наложением электродов в область лучезапястного и голеностопного суставов, при нахождении испытуемого в положении лёжа на спине, руки и ноги раздвинуты в стороны под углом 30°. Сбор и хранение первичных данных выполнялись в среде Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка полученных материалов проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 по общепринятым методикам. Достоверность различий изучаемых показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 1.

Значения ФР и данные БИА среди здоровых и детей с БА

Возраст	N	Пол	ФР, М±m (ДИ)			БИА, М±m	
			Масса тела, кг	ИМТ, кг/м²	Длина тела, см	Доля ЖМ, %	Доля СММ,%
здоровые дети							
6–8 лет 11 мес.	108	м	26,7±2,3 (24,4- 29)	16,5±0,6 (15,9-17,1)	127,8±2,4 (125,4-130,2)	17,3±1,4	56,7±2,3
	103	ж	26,6±2,1 (24,5-28,7)	16,8±0,5 (16,3-17,3)	126,3±2,1 (124,2-128,4)	23,6±1,8	50,4±2,7
9–11 лет 11 мес.	68	м	37,3±2,4 (34,9-39,7)	17,8±0,7 (17,1-18,5)	144,8±2,6 (142,2-147,4)	18,1±0,9	58,1±1,9
	64	ж	37,1±2,6 (34,5-39,7)	17,6±0,5 (17,1-18,1)	144,3±2,7 (141,6-147)	24,8±1,3	50,6±3,1
дети с воспалительными заболеваниями кишечника							
6–8 лет 11 мес.	18	м	25,1±2,8 (22,3-27,9)	15,3±0,5* (14,8-15,8)	127,0±5,3 (121,7-132,3)	16,2±2,3	54,3±2,9
	10	ж	25,4±3,1 (22,3-28,5)	18,1±0,9* (17,2-19,0)	118,1±2,1* (116,0-120,2)	21,8±2,5	49,7±3,2
9–11 лет 11 мес.	23	м	36,2±4,1 (32,1-40,3)	17,8±1,5 (16,3-19,3)	141,6±3,9 (137,7-145,5)	17,7±3,2	55,8±4,1
	10	ж	38,8±6,1 (32,7-44,9)	19,5±1,2* (18,3-20,7)	141,1±5,0 (136,1-146,1)	29,3±2,8*	51,2±3,8

Примечание: М – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического; ДИ – доверительный интервал; ЖМ – жировая масса; СММ – скелетно-мышечная масса; * – достоверность различий с группой здоровых школьников при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2.

Значения ФР и данные БИА среди здоровых и детей с ВЗК

Возраст	N	Пол	ФР, М±m (ДИ)			БИА, М±m	
			Масса тела, кг	ИМТ, кг/м²	Длина тела, см	Доля ЖМ, %	Доля СММ,%
здоровые дети							
6–8 лет 11 мес.	108	м	26,7±2,3 (24,4- 29)	16,5±0,6 (15,9-17,1)	127,8±2,4 (125,4-130,2)	17,3±1,4	56,7±2,3
	103	ж	26,6±2,1 (24,5-28,7)	16,8±0,5 (16,3-17,3)	126,3±2,1 (124,2-128,4)	23,6±1,8	50,4±2,7
9–11 лет 11 мес.	68	м	37,3±2,4 (34,9-39,7)	17,8±0,7 (17,1-18,5)	144,8±2,6 (142,2-147,4)	18,1±0,9	58,1±1,9
	64	ж	37,1±2,6 (34,5-39,7)	17,6±0,5 (17,1-18,1)	144,3±2,7 (141,6-147)	24,8±1,3	50,6±3,1
дети с воспалительными заболеваниями кишечника							
6–8 лет 11 мес.	13	м	23,3±2,8 (20,5-26,1)	14,6±1,2* (13,4-15,8)	124,8±4,4 (120,4-129,2)	14,1±2,8	53,3±3,2
	12	ж	21,9±4,0* (17,9-25,9)	14,0±1,4* (12,6-15,4)	124,4±5,7 (118,7-139,1)	21,8±2,5	49,7±3,2
9–11 лет 11 мес.	9	м	30,1±3,7* (26,4-33,8)	15,7±1,3* (14,4-17,0)	138,2±5,8 (132,4-144,0)	23,2±1,9*	56,8±3,3
	11	ж	30,1±3,6* (26,5-33,7)	15,8±1,2* (14,6-17,0)	136,8 ±4,3* (132,5 -141,1)	20,1±1,7*	46,4±2,3*

Примечание: М – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического; ДИ – доверительный интервал; ЖМ – жировая масса; СММ – скелетно-мышечная масса; * – достоверность различий с группой здоровых школьников при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты изучения физического развития и БИА здоровых и детей с БА представлены в таблице 1.

В нашем исследовании мальчики с БА в возрасте 6–8 лет 11 мес. имели достоверно меньший индекс массы тела в сравнении со здоровыми детьми ($15,3 \pm 0,5$ и $16,5 \pm 0,6$) за счёт более низких параметров массы тела. При этом масса тела детей с БА отставала от здоровых школьников как за счёт жировой (ЖМ), так и за счёт скелетно-мышечной массы (СММ). Девочки, страдающие бронхиальной астмой, того же возраста, имели более низкий рост, чем здоровые девочки ($118,1 \pm 2,1$ и $126,3 \pm 2,1$ соответственно, $p < 0,05$).

В более старшей возрастной группе мальчиков (9–11 лет 11 мес.) достоверных различий параметров физического развития здоровых и больных подростков нами не выявлено. Исключение составляют девочки с БА этой возрастной группы, у которых отмечался достоверно более высокий ИМТ ($19,5 \pm 1,2$) в сравнении с девочками без патологии ($17,6 \pm 0,6$). При этом, как показывают результаты БИА, у девочек с БА достоверно более высокие значения жировой массы в сравнении со здоровыми школьницами ($29,3 \pm 2,8$ и $24,8 \pm 1,3$; $p = 0,03$).

Сравнение ФР здоровых детей и школьников, страдающих ВЗК, показало, что мальчики и девочки в возрасте 6–8 лет 11 мес. имели достоверно более низкие ИМТ по сравнению со здоровыми детьми. Различия отмечены также и по показателям БИА (таблица 2).

В более старшей возрастной группе мальчиков (9–11 лет 11 мес.) достоверно значимые отличия установлены по массе тела и ИМТ. При этом увеличение массы отмечается за счёт жировой составляющей (ЖМ) при равных значениях СММ, что может показывать в том числе более низкий уровень физической активности.

Девочки с ВЗК той же возрастной группы имели статистически более низкие значения всех параметров в сравнении с группой здоровых школьников. По результату БИА отмечается снижение как доли ЖМ, так и СММ.

Заключение

Таким образом, выявленные отличия параметров физического развития у больных бронхиальной астмой мальчиков и девочек возрастной группы 6–8 лет 11 мес., по нашему мнению, могут быть связаны с наличием у детей несбалансированного фактического питания (в семье и в образовательных организациях) по основным макронутриентам: дефицит животного белка, жиров и клетчатки, избыток рафинированных углеводов [9, 10], что в свою очередь снижает темпы роста детей. Результаты БИА подтверждают нарушения питания тенденцией к снижению доли скелетно-мышечной массы.

Выявленный у девочек с БА 9–11 лет 11 мес. достоверно более высокий индекс массы тела связан с формированием у них избыточного веса при недостаточной длине тела. Результаты БИА подтверждают достоверно более высокие значения жировой составляющей. Эти особенности физического роста девочек пубертатного возраста, по нашему мнению, связаны с более высокой чувствительностью к гормональным препаратам, длительно вводимым даже ингаляционным путем. Также это может быть обусловлено недостаточной активностью соматомединов (стимулирующих митозы клеток хрящевой ткани).

Проведённый сравнительный анализ физического развития здоровых детей и пациентов с ВЗК подтвердил высокую

частоту низкого физического развития и потери веса при этих заболеваниях [11]. При этом по биоимпедансометрическим показателям отмечаются достоверно более высокие значения жировой массы среди мальчиков. Результатами терапии в данном возрастном периоде среди девочек являются также более низкие доли жировой и скелетно-мышечной массы. Патогенез воспалительных заболеваний кишечника у детей связан с наличием гипоксического метаболических, микроциркуляторных, дисбиотических нарушений, наличием аутоиммунного воспаления и эндогенной интоксикации [12], которые закономерно негативно влияют на темпы роста этих пациентов. Поэтому при лечении детей с ВЗК стабилизация параметров физического развития или восстановление возрастных показателей являются критериями эффективности проводимой комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации: сб. мат.-ов. Вып. VI. М.: ПедиатрЪ, 2013. 192 с.
2. Baranov A.A., Kuchma V.R. *Fizicheskoe razvitiye detey i podrostkov Rossijskoj Federacii: sb. mat.-ov. Vyp. VI. M.: Peditr*, 2013. 192 s.
3. Valentin A., Druml W., Steltzer H., Wiedermann C.J. Recommendations on therapy limitation and therapy discontinuation in intensive care units: Consensus Paper of the Austrian Associations of Intensive Care Medicine. 2008. Apr. № 34 (4). P. 771-776.
4. Widodo A.D., Soelaeman E.J., Dwinanda N., Narendraswari P.P., Purnomo B. Chronic liver disease is a risk factor for malnutrition and growth retardation in children. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017. Jun. 26 (Suppl. 1). P. 57-60.
5. Abad-Sinden A., Sutphen J. Enteral Nutrition // Waker A., Goulet O., Kleinman R.E. et al. *Pediatric Gastrointestinal Diseases.* 4th ed. Hamilton. London: BC Decker, 2008. P. 1981-1994.
6. Kim S., Koh H. Nutritional aspect of pediatric inflammatory bowel disease: its clinical importance. *Korean J Pediatr.* 2015. Oct. № 58 (10). P. 363-368.
7. Abrams S.H., Shulman R.J. Nutritional Assessment of the Hospitalized Patient // Duggan C., Watkins J.B., Walker W.A. (ed.). *Nutrition in Pediatrics.* 4th ed. Hamilton: BC Decker Inc., 2008. P. 5-13.
8. Gaedeke Norris M.K., Steinhorn D.M. Nutritional management during critical illness in infants and children. *AACN Clin. Issues.* 1994. Vol. 5. P. 485-492.
9. Zemel B.S., Riley E.M., Stallings V.A. Evaluation of methodology for nutritional assessment in children: anthropometry, body composition, and energy expenditure. *Annu Rev Nutr.* 1997. Vol. 17. P. 211-235.
10. Печкуров Д.В., Воронина Е.Н., Порецкова Г.Ю. Особенности физического развития, пищевого поведения и качества жизни детей с бронхиальной астмой. *Практическая медицина.* 2013. № 6 (72). С. 122-126.
11. Pechkurov D.V., Voronina E.N., Poreckova G.Yu. *Osobennosti fizicheskogo razvitiya, pishhevogo povedeniya i kachestva zhizni detey s bronxial'noj astmoj. Prakticheskaya medicina.* 2013. № 6 (72). S. 122-126.
12. Гаврюшин М.Ю., Сазонова О.В., Бородин Л.М. Зависимость нарушения физического развития детей от полноценности школьного питания. *Вопросы детской диетологии.* 2016. Т. 14. № 6. С. 13-17.
13. Gavryushin M.Yu., Sazonova O.V., Borodina L.M. *Zavisimost' narusheniya fizicheskogo razvitiya detey ot polnocennosti shkol'nogo pitaniya. Voprosy detskoy dietologii.* 2016. T. 14. № 6. S. 13-17.
14. Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Копейкин В.Н., Бережная И.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей. *Детские инфекции.* 2010. № 9 (3). С. 65-71.
15. Mazankova L.N., Zaxarova I.N., Kopejkin V.N., Berezhnaya I.V. *Vospalitel'nye zabolevaniya kishhechnika u detey. Detskie infekcii.* 2010. № 9 (3). S. 65-71.
16. Федорова О.В., Федулова Э.Н., Тутина О.А., Короташвили Л.В. К вопросу о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, коррекция терапии. *Поликлиника.* 2011. № 1. С. 60-63.
17. Fedorova O.V., Fedulova E.N., Tutina O.A., Korkotashvili L.V. *K voprosu o patogeneze vospalitel'nykh zabolevaniy kishhechnika, korrekciya terapii. Poliklinika.* 2011. № 1. S. 60-63.

ЮНЫЕ СПОРТСМЕНЫ И ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

Н.В. Рылова^{1,2}, А.В. Жолинский²,

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», г. Москва

Рылова Наталья Викторовна – e-mail: Rilovanv@mail.ru

Дата поступления
13.03.2018

Цель исследования: оценить особенности нутритивного статуса юных спортсменов. **Материал и методы.** В обследовании приняли участие 130 детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет 11 месяцев, проживающих в городе Казани. Всем исследуемым был проведен комплекс антропометрических измерений. Наряду с измерениями антропометрических данных всем детям и подросткам исследуемых групп был проведен анализ состава тела на приборе «TANITA BC – 543». **Результаты.** установлено, что по параметрам физического развития юные спортсмены имели показатели выше средних значений. Использование метода биоэлектрического импеданса позволило выявить, что процент жира в организме детей группы контроля был выше, чем у юных спортсменов ($p < 0,05$). В то же время уровень мышечной массы мальчиков, не занимающихся спортом, ниже этого показателя группы атлетов. **Выводы.** Данные проведенных исследований свидетельствуют о наличии достоверных различий в характеристиках исследуемых групп юных спортсменов и детей, не занимающихся спортом.

Ключевые слова: юные спортсмены, физическое развитие, мышечная масса, процент жировой массы.

The purpose of the study was to evaluate the nutritional status of young athletes. **Material and methods.** 130 children and adolescents aged 12 to 17 years 11 months old residing in the city of Kazan took part in the survey. All subjects underwent a complex of anthropometric measurements. Along with measurements of anthropometric data for all children and adolescents of the study groups, we performed an analysis of the body composition on the TANITA VS-543 instrument. **Results.** It was established that, according to the parameters of physical development, young athletes had indicators above average values. The use of the bioelectrical impedance method made it possible to reveal that the percentage of body fat in the children of the control group was higher than that of young athletes ($p < 0,05$). At the same time, the level of muscle mass of boys who do not engage in sports is lower than that of a group of athletes. **Conclusions.** The data of the conducted studies indicate the presence of significant differences in the characteristics of the study groups of young athletes and children not involved in sports.

Key words: young athletes, physical development, muscle mass, fat percentage.

Детский организм характеризуется бурным ростом и развитием, активным процессом формирования органов и систем. Регулярные тренировки в детском возрасте повышают функциональные и адаптационные резервы организма, способствуют укреплению здоровья, повышению физической и умственной работоспособности. Однако спорт, особенно детский, характеризуется повышенным травматизмом и возникновением предпатологических или патологических состояний вследствие физического и психического перенапряжения, переутомления, снижения адаптационных резервов [1, 2].

Определение физического развития ребенка дает возможность первичного предположения об исходном пищевом статусе ребенка-спортсмена. В современной спортивной медицине определение физического развития производится преимущественно методом биоимпедансометрии, который позволяет оценить композиционный состав тела человека, определить уровень основного обмена, жидкостного обмена, уровень развития мышечной массы, жировой ткани, произвести сегментарный анализ состава тела. Организация рационального питания детей, занимающихся физкультурой и спортом, проводится соответственно возрасту, полу, общему состоянию здоровья ребенка, его физической и иной активности, режиму дня, личным вкусовым предпочтениям, виду спорта, периоду тренировочного процесса, климато-географическим условиям, в которых пребывает юный спортсмен. И включает в свои рамки задачи адекватного режима гидратации, обеспечения калорийности раци-

она питания соответствующего энергетическим затратам, сбалансированного потребления белков, жиров и углеводов, а также задачи по профилактике дефицита витаминов и недостаточности в минеральных веществах [3–5].

Цель исследования: оценить особенности нутритивного статуса юных спортсменов.

Материал и методы

В обследовании приняли участие 130 детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет 11 месяцев, проживающих в Казани.

Контрольную группу (0) составили 28 школьников (20 девочек, средний возраст $14,4 \pm 0,37$ года, 8 мальчиков, средний возраст $14,75 \pm 0,61$ года), не занимающихся спортом профессионально. Уроки физической культуры два раза в неделю, без посещения дополнительных спортивных секций.

Первая группа исследования – 35 юных спортсменов (25 мальчиков, средний возраст $15,12 \pm 0,2$ года, и 10 девочек, средний возраст $14,55 \pm 0,5$ года) муниципального автономного образовательного учреждения дополнительного образования «Детско-юношеская спортивная школа плавания "Касатка"» г. Казани. Звание мастера спорта имеют два юных спортсмена, кандидатов в мастера спорта – 5 человек, первый взрослый разряд присужден 11 подросткам, остальные имеют второй взрослый разряд. Тренировки круглогодичные, 2 раза в день по 1,5–2 часа 6 дней в неделю. Плавание относится к циклическим видам спорта и требует преимущественно проявления выносливости, поскольку предполагает многократное повторение стереотипных циклов

движений. Этот вид деятельности вызывает расходование большого количества энергии.

Вторую группу исследования составили 47 подростков (29 мальчиков, средний возраст $15,78 \pm 0,2$ года, 18 девочек, средний возраст $15,68 \pm 0,25$ года), учеников Республиканской специализированной детско-юношеской спортивной школы олимпийского резерва по хоккею на траве «Динамо» Республики Татарстан. Мастеров спорта в группе 9 человек, кандидатов в мастера спорта – 16 человек, первый взрослый разряд присвоен 15 юным спортсменам, остальные имеют второй взрослый и юношеские спортивные разряды. Тренировки проходят 1 раз в день по 2–3 часа 6 дней в неделю. Согласно «Олимпийской классификации видов спорта» хоккей на траве относится к игровым видам спорта. Характеризуется постоянным чередованием интенсивной мышечной деятельности и отдыха (в моменты, когда спортсмены не задействованы непосредственно в игровых эпизодах). При этом помимо выносливости большое значение имеют координация движений и психическая устойчивость.

Третья группа – 20 юных спортсменов (10 мальчиков, средний возраст $14,5 \pm 0,58$ года, 10 девочек, средний возраст $14,8 \pm 0,5$ года), воспитанников Республиканской специализированной детско-юношеской спортивной школы олимпийского резерва по фехтованию Республики Татарстан. Звание кандидата в мастера спорта имеют 4 детей, первый взрослый разряд – 7 человек, второй взрослый – 7, остальным присвоены юношеские разряды. Тренировки проходят 1 раз в день по 2–2,5 часа 6 дней в неделю. Фехтование относится к единоборствам, это один из древнейших видов спорта. Цель единоборства – действуя в рамках оговоренных правил, проводить приемы, которые могут причинить сопернику максимальный физический ущерб либо поставить соперника в невыгодное положение, а также защититься от аналогичных приемов. Этот вид спорта связан с повышенным травматизмом, он требует моментальной реакции, психологической устойчивости и физической выдержки.

Всем исследуемым был проведен комплекс антропометрических измерений. Установлено, что по параметрам физического развития юные спортсмены имели показатели

выше средних значений. Наряду с измерениями антропометрических данных всем детям и подросткам исследуемых групп мы провели анализ состава тела на приборе «TANITA BC – 543». Методом биоэлектрического импеданса установлено, что процент жира в организме детей группы контроля был выше, чем у юных спортсменов ($p < 0,05$).

Распределение детей и подростков в группах исследования по возрасту и полу было примерно одинаковым (таблицы 1, 2). Юные спортсмены различались по видам спорта; стаж занятий, спортивная квалификация были сопоставимы.

Результаты исследования

Данные таблиц 1 и 2 свидетельствуют: средние показатели роста и веса мальчиков в группах юных спортсменов циклических и игровых видов спорта достоверно выше этих показателей в группе контроля. В рамках изучаемого вопроса следует отметить, что фенотипические признаки организма формируются под влиянием наследственной природы человека и, несомненно, зависят от генов, регулирующих размеры тела. Однако существует представление, что около 60% случаев нарушения физического развития связаны с воздействием различных факторов окружающей среды. Основой физического развития обычно служат три соматометрических признака: длина, масса тела, окружность грудной клетки.

В настоящее время наиболее оптимальным способом оценки физического развития считается сопоставление фактических данных со значениями центильных таблиц, предложенных профессором И.М. Воронцовым. Наряду с этим широко используют шкалу Стюарт, в которой предусмотрено выделение границ 3-, 10-, 25-, 50-, 75-, 90-го центилей распределения. При этом за норму принимают значения, свойственные половине здоровых детей данного пола и возраста, в интервалах 25–50–75 центилей. Для более простых скрининговых обследований предложено относить к вариантам нормы характеристики, свойственные 80% популяции и находящиеся в интервале от 25-го до 75-го центиля.

По оценке длины тела, соответственно возрасту, в область «средних показателей», свойственных 80% здоровых сверстников, попадают 57,15% спортсменов циклических, 72,4% спортсменов игровых видов спорта и 80% спортсменов единоборств. Они имеют характерное для данной возраст-

ТАБЛИЦА 1.

Общая характеристика обследованных девочек ($M \pm m$)

Группа	n	Стаж занятий	Возраст	Длина тела (см)	Масса Тела (кг)	ИМТ (кг/см ²)
0	20	-	$14,4 \pm 0,3$	$158,6 \pm 1,4$	$52,5 \pm 1,5$	$20,78 \pm 0,3$
1	10	$6,85 \pm 0,4$	$14,5 \pm 0,5$	$165,35 \pm 1,1$	$57,67 \pm 2,5$	$20,21 \pm 0,3$
2	18	$6,25 \pm 0,59$	$15,6 \pm 0,2$	$163,9 \pm 1,7$	$56,4 \pm 1,4$	$20,97 \pm 0,4$
3	10	$6,4 \pm 0,56$	$14,8 \pm 0,5$	$162,8 \pm 1,7$	$56,0 \pm 1,6$	$21,0 \pm 0,4$

Примечание: n – количество детей.

ТАБЛИЦА 2.

Общая характеристика обследованных мальчиков ($M \pm m$)

Группа	n	Стаж занятий	Возраст	Длина тела (см)	Масса Тела (кг)	ИМТ (кг/см ²)
0	8	-	$14,75 \pm 0,61$	$165,5 \pm 0,6$	$57,18 \pm 3,66$	$20,55 \pm 0,79$
1	25	$7,88 \pm 0,32$	$15,12 \pm 0,2$	$176,61 \pm 1,03^*$	$65,36 \pm 1,44^*$	$20,76 \pm 0,35$
2	29	$7 \pm 0,41$	$15,78 \pm 0,2$	$175,13 \pm 1,17^*$	$67,87 \pm 2,51^*$	$22,04 \pm 0,69$
3	10	$6,4 \pm 0,47$	$14,5 \pm 0,58$	$167,55 \pm 3,27$	$58,09 \pm 3,07$	$20,61 \pm 0,77$

Примечание: n – количество детей; * – различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3.

Распределение групп юных спортсменов по физическому развитию в центильных интервалах (длина тела / возраст) (%)

Центильный интервал	Эталон %	Плавание (1)	Хоккей на траве (2)	Фехтование (3)
1	3	0	0	0
2	7	0	0	0
3	15	0	8,5	5
4	25	2,85	27,8	25
5	25	20	21,2	45
6	15	34,3	14,9	5
7	7	34,3	12,7	10
8	3	8,55	14,9	10

ТАБЛИЦА 4.

Распределение групп юных спортсменов по физическому развитию в центильных интервалах (масса тела / возраст) (%)

Центильный интервал	Эталон %	Плавание (1)	Хоккей на траве (2)	Фехтование (3)
1	3	0	0	0
2	7	2,85	0	5
3	15	0	4,25	0
4	25	5,75	27,65	25
5	25	31,4	25,5	30
6	15	40	21,5	30
7	7	20	17	10
8	3	0	4,25	0

ТАБЛИЦА 5.

Распределение групп юных спортсменов по физическому развитию в центильных интервалах (масса тела / длина тела) (%)

Центильный интервал	Эталон %	Плавание (1)	Хоккей на траве (2)	Фехтование (3)
1	3	0	0	0
2	7	2,85	0	0
3	15	0	0	0
4	25	22,85	12,7	5
5	25	40	34	35
6	15	20	17	25
7	7	8,5	19,3	35
8	3	5,8	17	0

ТАБЛИЦА 6.

Показатели гармоничности развития юных спортсменов

Гармоничность развития	Показатель, %		
	Плавание (1)	Хоккей на траве (2)	Фехтование (3)
Гармоничное	91,43	85,1	90
Умеренно дисгармоничное	8,57	14,9	10
Резко дисгармоничное	0	0	0

ТАБЛИЦА 7.

Данные анализа состава тела мальчиков ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (0)	Плавание (1)	Хоккей на траве (2)	Фехтование (3)
Процент жира (%)	12,58±0,85	8,68±0,77*	7,82±0,72*	7,12±0,81*
Мышечная масса (кг)	46,12±1,5	57,33±1,31*	58,86±1,8*	51,31±2,8*

Примечание: * – различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 8.

Данные анализа состава тела девочек ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (0)	Плавание (1)	Хоккей на траве (2)	Фехтование (3)
Процент жира (%)	26,7±0,34	21,31±1,58*	19,1±0,76*	21,66±1,21*
Мышечная масса (кг)	39,3±4,6	42,59±1,3	46,6±3,21	43,24±1,2

Примечание: * – различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

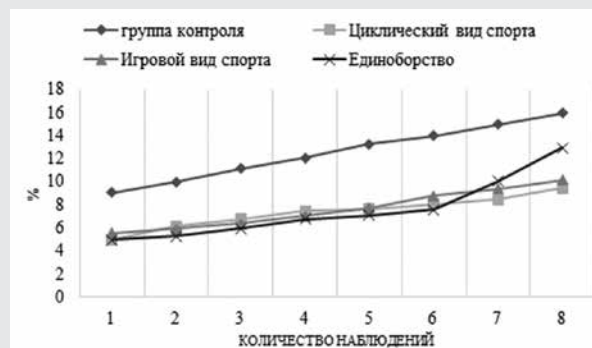


РИС. 1.

Процентное содержание жира (мальчики).

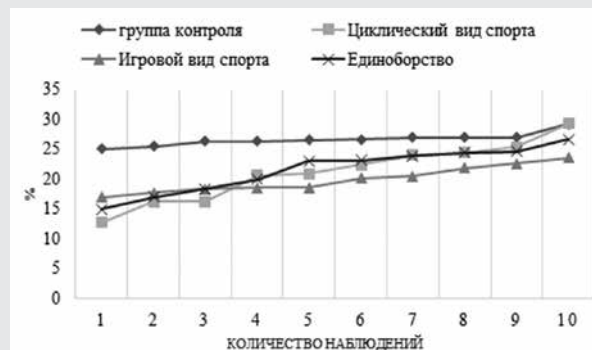


РИС. 2.

Процентное содержание жира (девочки).

половой группы распределение изучаемого признака. Однако 42,85% детей циклических, 27,6% игровых видов спорта и 20% детей, занимающихся единоборством, имеют показатели «выше средних», характерные лишь для 10% здоровых детей. Длина тела является основным показателем физического развития человека, она не сразу меняется под влиянием различных условий внешней среды, а изменения данного показателя свидетельствуют о более длительном благополучии или неблагополучии в состоянии детского организма. Сдвиги величин роста имеют большое самостоятельное значение. С ростом длины тела увеличиваются масса и окружность грудной клетки.

Из представленных в таблице 4 данных при оценке массы тела соответственно возрасту выявлено, что 77,15% пловцов, 78,9% хоккеистов и 85% фехтовальщиков имеют средние значения по изучаемому признаку, характерные для 80% здоровых детей. Показатели «выше средних» установлены для 20% спортсменов во второй и 21,25% в третьей группе исследования. Масса тела в отличие от длины является весьма лабильным показателем, легко меняющимся в зависимости от режима, условий качества жизни, от общего состояния организма и ряда других факторов. Поэтому масса является показателем текущего состояния и зависит от длины тела.

При оценке массы тела относительно длины «средние показатели», свойственные 80% здоровых сверстников, определены для 82,85% юных спортсменов циклических, 63,7% игровых видов спорта, 65% детей и подростков, занимающихся единоборствами. В 14,3% (1-я группа), 36,3% (2-я группа), 35% (3-я группа) случаев масса тела относительно длины выходит за рамки средних значений в сторону увеличения, характерных лишь для 10% здоровых детей.

Для более полной характеристики и сопоставления отдельных антропометрических показателей мы использовали оценку гармоничности физического развития. Она определялась по максимальной разности между номерами коридоров центильной шкалы после оценки показателей роста, массы тела (по возрасту) и окружности груди.

Все спортсмены имели гармоничное или умеренно дисгармоничное развитие.

После измерения антропометрических данных подросткам исследуемых групп был проведен анализ состава тела на приборе «TANITA BC – 543», так как использование ростовых индексов не даёт надёжной информации о составе тела на индивидуальном уровне. Метод биоэлектрического импеданса, основанный на изучении сопротивления различных тканей организма электрическому току, позволяет оценить процентное и абсолютное содержание мышечной и жировой ткани в организме.

Состав тела в спорте рассматривается как один из факторов, определяющих результативность спортивной деятельности. Первостепенное значение имеет вычисление жировой

массы, которая выполняет функции метаболически активного органа, достаточный её уровень играет существенную роль в поддержании общего здоровья. Знание о композиционном составе тела используют при определении спортивной работоспособности.

Выводы

В результате исследования выявлено, что по параметрам физического развития юные спортсмены имели показатели выше средних значений. Использование метода биоэлектрического импеданса позволило выявить, что процент жира в организме детей группы контроля был выше, чем у юных спортсменов ($p < 0,05$). В то же время уровень мышечной массы мальчиков, не занимающихся спортом, ниже этого показателя группы атлетов. Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют о наличии достоверных различий в характеристиках исследуемых групп юных спортсменов и детей, не занимающихся спортом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рылова Н.В., Жолинский А.В., Середина А.П., Ключников М.С., Рычков Е.Ю., Горский В.Е., Швед С.И. Показатели клеточного энергообмена у юных спортсменов. Медицинский альманах. 2017. № 2 (47). С. 69-71.
Rylova N.V., Zholinskij A.V., Sereda A.P., Klyuchnikov M.S., Rychkov E.Yu., Gorskiy V.E., Shved S.I. Pokazateli kletochnoogo energoobmena u yunyx sportsmenov. Medicinskij al'manax. 2017. № 2 (47). S. 69-71.
2. Рылова Н.В., Биктимирова А.А., Назаренко А.С. Уровень максимального потребления кислорода как показатель работоспособности спортсменов, специализирующихся в различных видах спорта. Практическая медицина. 2014. № 9 (85). С. 147-150.
Rylova N.V., Biktimirova A.A., Nazarenko A.S. Uroven' maksimal'nogo potrebleniya kisloroda kak pokazatel' rabotosposobnosti sportsmenov, specializiruyushhixsya v razlichnyx vidax sporta. Prakticheskaya medicina. 2014. № 9 (85). S. 147-150.
3. Троегубова Н.А., Рылова Н.В. Особенности макро- и микроэлементного состава слюны юных спортсменов. Казанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 238-241.
Troegubova N.A., Rylova N.V. Osobennosti makro- i mikroelementnogo sostava slyuny yunyx sportsmenov. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2015. № 2. S. 238-241.
4. Скальный А.В. Макро- и микроэлементы в физической культуре и спорте. М.: КМК, 2000.
Skal'nyj A.V. Makro- i mikroelementy v fizicheskoj kul'ture i sporte. M.: KMK, 2000.
5. Мавлиев Ф.А., Рылова Н.В., Жолинский А.В., Середина А.П., Оганнисян М.Г. Метаболизм минералов у лиц юношеского возраста, занимающихся различными видами спорта. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2017. № 8 (150). С. 65-68.
Mavliev F.A., Rylova N.V., Zholinskij A.V., Sereda A.P., Ogannisyan M.G. Metabolizm mineralov u lic yunosheksogo vozrasta, zanimayushhixsya razlichnymi vidami sporta. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta. 2017. № 8 (150). S. 65-68.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Н.Г. Герасимова¹, Т.Б. Ахвердиева¹, В.П. Балашов¹, С.И. Чистяков²,
Ю.Д. Бричкин², Ю.В. Кондрашова¹, К.С. Бурнайкина¹,

¹ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск,

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Герасимова Наталья Геннадьевна – e-mail: gng99@yandex.ru

Дата поступления
31.10.2017

Цель исследования: изучение эффективности применения азоксимера бромид в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей с преимущественно триггерными факторами обострения заболевания. **Материал и методы.** Проведено проспективное, контролируемое исследование показателей врожденного и адаптивного иммунитета, а также содержания интерлейкина-4 и γ -интерферона у детей 5–17 лет с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести с преимущественно инфекционными триггерными факторами обострения заболевания. **Результаты.** Исследования показали, что иммуномодулятор эффективно снижает уровень нитритов в сыворотке крови, что свидетельствует о снижении провоспалительного эффекта данных стабильных метаболитов на органы и ткани и стихании обострения заболевания. Исследование показало влияние препарата на механизмы выработки интерлейкина-4 и γ -интерферона. Азоксимер бромид снижал концентрацию провоспалительного цитокина (IL-4) и повышал концентрацию γ -интерферона в сыворотке крови пациентов. **Заключение.** Установлено, что применение азоксимера бромидид способствовало более эффективному контролю над симптомами заболевания по сравнению с детьми, не получавшими иммуномодулятор.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, азоксимер бромид, иммунитет.

The aim of the study was to study the effectiveness of the use of azoximer bromide in the complex therapy of bronchial asthma in children with predominantly triggering factors of exacerbation of the disease. **Material and methods.** A prospective, controlled study of the indices of congenital and adaptive immunity, as well as the content of interleukin-4 and γ -interferon in children 5–17 years with bronchial asthma of mild and moderate severity with predominantly infectious trigger factors of exacerbation of the disease. **Results.** The study has shown that this immunomodulator effectively reduces the level of nitrites in the blood serum, which is indicative of a decrease in the pro-inflammatory effect of these stable metabolites on organs and tissues. It also was noted to abate exacerbations of the disease. The study has also revealed the effect of this agent on the mechanisms of production of interleukin-4 and γ -interferon. Azoximer bromide reduced the concentration of the pro-inflammatory cytokine (IL-4) and increased the concentration of interferon- γ in the blood serum of the patients. **Conclusions.** The use of azoximer bromide in a complex therapy for the children with bronchial asthma with infection trigger exacerbation factors contributed to a more effective control of the disease symptoms compared to the children who did not receive this immunomodulator.

Key words: bronchial asthma, children, azoximer bromide, immunity.

В настоящее время нарушение иммунного статуса активно обсуждается в качестве важного звена в патогенезе многих бронхолегочных заболеваний, особенно в генезе бронхиальной астмы [1]. Особый интерес представляет собой выяснение закономерностей динамики показателей врожденного и адаптивного иммунитета, а также интерлейкина-4 (IL-4) и γ -интерферона (IFN γ) [2]. В последние годы в связи с наличием множества триггерных факторов обострения бронхиальной астмы активно обсуждается вопрос фенотипов заболевания. Рядом авторов предлагается ввести понятие инфекционно-индуцированного фенотипа заболевания при наличии инфекционного триггера [3, 4]. Ступенчатый подход к терапии бронхиальной астмы у детей в настоящее время не вызывает сомнений [5, 6]. Широко обсуждается вопрос об эффективности использования иммунокорректоров в комплексной терапии инфекционно-индуцированной бронхиальной астмы различной степени тяжести [7, 8]. При этом эффективность иммуномодуляторов для профилактики инфекций не вызывает сомнений. Более сложным является вопрос назначения иммуномодуляторов в остром периоде заболевания. В этом периоде важно, чтобы препарат имел не только иммунокорректирующие свой-

ства, но и оказывал антиоксидантный, детоксикационный эффекты. В связи с этим представляет интерес применение азоксимера бромид в остром периоде бронхиальной астмы. Однако до настоящего времени недостаточно изучены аспекты фармакодинамики иммуномодуляторов на органы и ткани, в том числе азоксимера бромид. В этой связи актуально изучение некоторых аспектов фармакодинамики азоксимера бромид у пациентов с бронхиальной астмой.

Целью исследования явилось изучение эффективности применения азоксимера бромид в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей с преимущественно триггерными факторами обострения заболевания.

Материал и методы

Нами проведено проспективное, контролируемое исследование. В исследование включены дети 5–17 лет с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести с преимущественно инфекционными триггерными факторами обострения заболевания, находившиеся на стационарном лечении. Обследованные дети составили две группы. I группа детей (исследуемая) (n=70) получала стандартную терапию (базисные препараты, симптоматическую терапию) и азоксимер бромид, II группа (сравнения) детей (n=68) получала

только стандартную терапию без иммуномодулятора. Контрольную группу составили (n=35) практически здоровые дети. Исследование показателей врожденного и адаптивного иммунитета и содержание интерлейкина-4 (IL-4) и γ -интерферона проводили детям исследуемой группы (n=20), группы сравнения (n=20), а также практически здоровым детям (n=10). Отбор пациентов для данных исследований проводился методом случайной выборки. Средний возраст пациентов – $11 \pm 2,7$ года. Азоксимер бромид (Полиоксидоний, ООО «НПО Петровакс Фарм», Москва) вводился детям I исследуемой группы из расчета 0,15 мг/кг внутривенно через день, пять инъекций на курс. Средний срок госпитализации составил $12,5 \pm 1,5$ дня. Методы обследования и объем выполненных работ представлены в таблице 1.

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики с помощью пакета программ Microsoft Excel 7.0, Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Сравнительный анализ проведен с помощью парного и непарного критерия t-Стьюдента и χ^2 -квadrата.

ТАБЛИЦА 1.

Методы обследования и объем выполненных работ

Показатели, единицы измерения	Методы исследования	Использованные коммерческие наборы, методики, реакции, оборудование	Кол-во обследованных
Оценка по шкале баллов	Клинико-anamнестические	Оценка каждого клинического признака по выраженности от 0 до 2 баллов.	138
Суточная вариабельность ПСВ (%)	Функциональные	Пикфлоуметры Personal Best Low Renge, Philips	138
Малоновый диальдегид (МДА) (мкмоль/л)	Оценка антиоксидантного статуса (сыворотка крови)	Методика Конюховой С.Г. и соавторов (1989 г.) (реакция с 2-тиобарбитуровой кислотой)	138
Церулоплазмин, (мг%)		Метод Равина (1956 г.) (реакция окисления p-фенилендиамина)	
Каталаза, (мккатал/л)		Реакция взаимодействия перекиси водорода с солями молибдата аммония	
Нитриты сыворотки крови (нмоль/мл)	Исследование концентрации стабильного метаболита NOx (сыворотка крови)	Реакция с реактивом Грисса (1% сульфаниламид, 0,1% N-нафтилэтилендиамина и 2,5% фосфорной кислотой)	138
Интерлейкин-4 (IL-4), гамма-интерферон (IFN γ) сыворотки крови (пг/мл)	Исследование интерлейкинов	Тест-системы «Вектор БЕСТ» (Россия), метод ИФА	50
CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD56 ⁺ , CD19 ⁺ , CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , В-лимфоциты, NK-клетки (%), общий IgE сыворотки крови (IU/ml)	Исследование показателей врожденного и адаптивного иммунитета	Метод проточной цитофлуориметрии на аппарате Cytomics FC 500 (США), тест-системы «Вектор БЕСТ» (Россия), метод ИФА	50

ТАБЛИЦА 2.

Выраженность клинических симптомов бронхиальной астмы

Симптомы	I группа		II группа	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Кашель	70/70 (100%) 1,07 $\pm$ 0,05 балла	0/70 (0%) 0 баллов*	100 (68/68) 1,03 $\pm$ 0,64 балла	10/68 (15%)# 0,15 $\pm$ 0,044 балла*#
Симптомы затрудненного дыхания в дневное время	70/70 (100%) 1,57 $\pm$ 0,061 балла	0/70 (0%) 0 баллов*	68/68 (100%) 1,43 $\pm$ 0,061 балла	4/68 (6%)# 0,06 $\pm$ 0,03 балла*#
Симптомы затрудненного дыхания в ночное время	55/70 (79%) 0,81 $\pm$ 0,048 балла	0/70 (0%) 0 баллов*	50/68 (73%) 0,74 $\pm$ 0,053 балла	0/68 (0%) 0 баллов*
Затруднение дыхания при физической нагрузке	60/70 (86%) 0,88 $\pm$ 0,039 балла	2/70 (3%) 0,03 $\pm$ 0,021 балла*	(58/68 (85%)) 0,88 $\pm$ 0,04 балла	9/68 (13%)# 0,14 $\pm$ 0,043 балла*#
Сухие хрипы	70/70 (100%) 1,89 $\pm$ 0,038 балла	0/70 (0%) 0 баллов*	68/68 (100%) 1,92 $\pm$ 0,034 балла	0/68 (0%) 0 баллов*
Использование бронходилататоров короткого действия (в неделю)	70/70 (100%) 1,57 $\pm$ 0,061 балла	0/70 (0%) 0 баллов*	68/68 (100%)* 1,43 $\pm$ 0,061 балла	4/68 (6%)# 0,06 $\pm$ 0,03 балла*#

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от показателей до терапии ($p < 0,05$); # – показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p < 0,05$).

лечения наблюдалась положительная клиническая динамика с уменьшением выраженности симптомов заболевания в обеих группах. Так, у пациентов I группы отсутствовал кашель, симптомы затрудненного дыхания в дневное и ночное время. При физической нагрузке у подавляющего количества пациентов этой группы затруднения дыхания не отмечалось, отсутствовали хрипы при аускультации легких, потребность в бронходилататорах короткого действия. Во II группе также отмечена положительная динамика, однако у некоторых пациентов после курса терапии зафиксированы остаточные явления кашля, затрудненное дыхание в дневное время, что определяло потребность в бронходилататорах короткого действия. Физическая нагрузка сопровождалась умеренным затруднением дыхания в девяти случаях. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Анализ суточной вариабельности пиковой скорости выдоха выявил снижение данного показателя как в I, так и во II группе пациентов, что свидетельствовало о достижении контроля над симптомами заболевания, однако терапия с применением иммуномодулятора явилась более эффективной, чем только стандартная терапия (таблица 3).

Содержание стабильного метаболита оксида азота (NOx (нитрита)) в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой в исследуемой группе составило при поступлении в стационар $6,1 \pm 0,16$ нмоль/мл, после проведенной терапии с применением азоксимера бромид – $4,3 \pm 0,21$ нмоль/мл (у детей контрольной группы – $3,7 \pm 0,18$ нмоль/мл). У детей группы сравнения данный показатель составил в период обострения $6,3 \pm 0,22$ нмоль/мл, после проведенного лечения – $5,9 \pm 0,23$ нмоль/мл. Необходимо отметить, что после терапии с применением азоксимера бромид наблюдалась более выраженная динамика снижения данного показателя по сравнению с показателями детей из группы сравнения ($p < 0,05$).

Исследование влияния иммуномодулятора на механизмы антиоксидантного статуса показало, что у детей в период

обострения бронхиальной астмы содержание церулоплазмина и активность каталазы в сыворотке крови были ниже, а значения малонового диальдегида – выше, чем у детей контрольной группы. При применении азоксимера бромид у детей с инфекционно-индуцированной бронхиальной астмой содержание церулоплазмина и активность каталазы в сыворотке крови достоверно увеличились ($p < 0,05$), а малонового диальдегида снизилось ($p < 0,05$), приблизившись к значениям контрольной группы. В группе сравнения отмечалась лишь незначительная тенденция к изменению данных показателей. Необходимо отметить, что показатели антиоксидантной системы после терапии у детей I и II групп имели достоверные отличия ($p < 0,05$) (таблица 4).

Полученные нами результаты свидетельствуют о влиянии иммуномодулятора на механизмы антиоксидантной защиты: способность ингибировать процессы перекисного окисления липидов и оказывать протекторное действие в отношении антиоксидантов.

Наши исследования показали, что у детей с бронхиальной астмой в исследуемой группе и группе сравнения на момент поступления в стационар показатели врожденного и адаптивного иммунитета были ниже возрастной нормы или соответствовали ее нижней границе. Полученные результаты свидетельствуют об ограниченных резистентных возможностях иммунной системы у детей с инфекционно-индуцированной бронхиальной астмой. Повышение цитотоксических лимфоцитов (CD8), вероятно, связано с необходимостью уничтожения инфекционного агента при данном фенотипе бронхиальной астмы. Азоксимер бромид корректировал показатели T- и В-клеточного звеньев иммунитета. Отмечено достоверное увеличение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), а также рост показателя CD4⁺ Т-хелперов после терапии ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено достоверное уменьшение количества CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов, в результате чего происходит увеличение показателя соотношения CD4/CD8 Т-лимфоцитов после терапии ($p < 0,05$). В отношении количества В-лимфоцитов также наблюдались достоверные изменения. Азоксимер бромид достоверно повышал содержание В-лимфоцитов после проведенной терапии ($p < 0,05$). Содержание общего Ig E в обеих группах после лечения снижалось, что свидетельствует о стихании аллергического воспалительного процесса. Исследование показало закономерное влияние иммуномодулятора на показатели врожденного иммунитета – препарат повышал содержание натуральных киллеров (CD56). В группе сравнения этот показатель практически не изменялся (таблица 5).

Концентрация IL-4 в сыворотке крови детей исследуемой группы при поступлении в стационар в 4 раза превышала соответствующий показатель у здоровых детей; после терапии

ТАБЛИЦА 3.
Показатели суточной вариабельности пиковой скорости выдоха у пациентов с бронхиальной астмой до и после терапии

Группа		Суточная вариабельность пиковой скорости выдоха, %		
		менее 20%	20–30%	свыше 30%
I	до терапии	0	7/70 (10%)	63/70 (90%)
	после терапии	68/70 (97%)	2/70 (3%)	0
II	до терапии	0	10/68 (15%)	58/68 (93%)
	после терапии	60/68 (88%)#	8/68 (12%)#	0

Примечание: # – показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 4.
Показатели антиоксидантного статуса пациентов с бронхиальной астмой до и после терапии

Показатели сыворотки крови	Контроль	I группа		II группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Церулоплазмин, мг%	$22,8 \pm 0,8$	$15,9 \pm 0,8$	$20,9 \pm 0,9^*$	$16,3 \pm 0,6$	$17,9 \pm 0,7^{\#}$
Активность каталазы, мккатал/л	$1,2 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,3^*$	$0,7 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1^{\#}$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	$3,5 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,4^*$	$5,8 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,6^{\#}$

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от показателей до терапии ($p < 0,05$);
– показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p < 0,05$).

с применением азоксимера бромидом содержание интерлейкина-4 достоверно снизилось ($p<0,05$) и приблизилось к показателям здоровых детей. В группе сравнения концентрация IL-4 на момент поступления детей в стационар также превышала соответствующий показатель у здоровых детей в 3,5 раза, однако после проведенной терапии не наблюдалось достоверного снижения содержания представленного цитокина в сыворотке крови. Концентрация γ -интерферона в сыворотке крови детей исследуемой группы при поступлении в стационар была ниже соответствующего показателя у здоровых детей. Азоксимер бромид достоверно увеличивал содержание γ -интерферона в сыворотке крови пациентов ($p<0,05$). В группе сравнения на момент поступления детей в стационар также отмечались низкие значения концентрации IFN γ в сыворотке крови, однако после проведенной стандартной терапии наблюдалось лишь незначительное повышение содержания представленного цитокина в сыворотке крови пациентов (таблица 6).

Полученные нами высокие показатели IL-4 являются закономерным результатом воспаления при обострении заболевания и свидетельствуют о функциональной активности и преобладании Т-хелперных лимфоцитов 2-го типа. Как следствие, основным функциональным эффектом IL-4 является индукция синтеза В-клетками IgE. Достоверное снижение данного показателя после проведенной терапии с применением иммуномодулятора свидетельствует о купировании аллергического воспалительного процесса в бронхах и позволяет сделать заключение о вмешательстве препарата в механизмы продукции провоспалительных цитокинов. Результаты проведенных нами исследований подтверждают наличие нарушений в системе интерферона у детей с бронхиальной астмой в период обострения заболевания, что

приводит к ослаблению его влияния на синтез IgE и поддержанию хронического течения болезни. Также недостаток IFN γ приводит к снижению фагоцитарной активности нейтрофилов как первоочередного механизма неспецифического иммунитета при внедрении инфекционного агента.

Выводы

Таким образом, применение азоксимера бромидом в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей с преимущественно триггерными факторами обострения позволяет более эффективно достичь контроля над симптомами заболевания, оптимизировать антиоксидантный статус, корректировать некоторые показатели врожденного, адаптивного иммунитета и цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arikoglu T., Akyilmaz E., Yildirim D.D., Batmaz S.B., Ulger S.T., Aslan G., Kuyucu S. The relation of innate and adaptive immunity with viral-induced acute asthma attacks. *Allergol. Immunopathol. Madr.* 2017. Vol. 45. № 2. P. 160-168.
2. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Medicine*. Baltimore. 2017. Vol. 96. № 12. P. 62-65.
3. Yamaya M. Virus infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulmonary Medicine*. 2012. 14 p.
4. Мизерничий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. *Практическая медицина*. 2014. № 9 (85). С. 82-89.
5. Герасимова Н.Г., Горбатов В.А., Чашина Т.Е. Применение сингуляра в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. *Детская больница*. 2012. № 2. С. 56-58.

ТАБЛИЦА 5.

Показатели Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой до и после терапии

Показатели	Контрольная группы	Исследуемая группа		Группы сравнения	
		до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Т-клеточное звено иммунитета					
CD3, %	72,58±1,79	71,64±1,77	74,99±1,33*	71,18±1,06	72,19±1,03#
CD4, %	33,21±0,44	31,59±0,67	39,66±1,35*	31,02±0,74	32,36±1,18#
CD8, %	19,03±0,84	27,04±0,79	18,73±1,13*	26,92±0,68	25,15±0,81#
CD4/ CD8	1,75±0,63	1,16±0,05	2,17±0,15*	1,14±0,02*	1,29±0,35#
В-клеточное звено иммунитета					
CD19, %	14,45±0,48	12,01±1,09	17,07±0,54*	11,91±0,93	12,87±0,32#
Ig E общий (IU/ml)	50,0±0,38	193,22±0,56	85,27±0,83*	189,13±0,71	109,12±0,17*#
NK-клетки					
CD56, %	9,82±0,28	8,34±0,83*	13,08±0,56*	7,92±0,61*	8,48±0,26#

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от показателей до терапии ($p<0,05$);

– показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p<0,05$).

ТАБЛИЦА 6.

Показатели IL-4 IFN γ у пациентов с бронхиальной астмой до терапии и после терапии

Показатели	Контрольная группы	Исследуемая группа		Группы сравнения	
		до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
IL-4, пг/мл	0,2±0,27	0,8±0,13	0,3±0,12*	0,8±0,18	0,6±0,05#
IFN γ , пг/мл	2,2±0,25	1,8±0,14	2,6±0,18*	1,6±0,13	1,9±0,12**

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от показателей до терапии ($p<0,05$);

– показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p<0,05$).

Gerasimova N.G., Gorbato V.A., Chashina T.E. *Primenenie singulyara v bazisnoj terapii bronxial'noj astmy u detej. Detskaya bol'nica. 2012. № 2. S. 56-58.*

6. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. *Бронхиальная астма у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. 144 с.*

Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. *Bronxial'naya astma u detej. M.: Medicinskoe informacionnoe agencstvo, 2015. 144 s.*

7. Геппе Н.А. *Бронхиальная астма у детей. Направления в совершенствовании ведения пациентов. Медицинский совет. 2013. № 11. С. 26-32.*

Geppe N.A. *Bronxial'naya astma u detej. Napravleniya v sovershenstvovanii vedeniya pacientov. Medicinskij sovet. 2013. № 11. S. 26-32.*

8. Болотских В.И. *Клинико-лабораторное обоснование использования дифференцированной иммунокоррекции в комплексном лечении бронхиальной астмы: автореф. дис. ... д. м. н. 2007. 48 с.*

Bolotskix V.I. *Kliniko-laboratornoe obosnovanie ispol'zovaniya differentsirovannoj immunokorrekcii v kompleksnom lechenii bronxial'noj astmy: avtoref. dis. ... d. m. n. 2007. 48 s.*



УДК: 616.16-008-092-053.2:616.248

Код специальности ВАК: 14.01.08

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ КАПИЛЛЯРНО-ТРОФИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Т.Г. Глазова, А.И. Рывкин, Н.С. Побединская, Р.М. Ларюшкина, И.В. Тентелова, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Глазова Татьяна Геннадьевна – e-mail: an230599@rambler.ru

Дата поступления
20.03.2018

Цель исследования. Проанализированы параметры микрогемодинамики и регионального кровотока с целью уточнения их значимости в формировании синдрома капиллярно-трофической недостаточности при бронхиальной астме у детей. **Материал и методы.** Обследовано 225 пациентов в возрасте от 6 до 14 лет, страдающих бронхиальной астмой. Изучены легочный и капиллярный кровоток, респираторная активность легких, морфофункциональные параметры тромбоцитов, эритроцитов и эндотелия в зависимости от особенностей течения заболевания. **Результаты.** Зарегистрированы снижение тканевой перфузии, низкая вазомоторная активность и застойно-стазические явления в системе микроциркуляции, накопление в кровотоке патологических форм клеток крови, их функциональная несостоятельность, изменение морфофункционального статуса эндотелиальных клеток. Сопряженность изучаемых параметров с активностью воспаления и респираторной дисфункцией при достижении контроля заболевания дают возможность рассматривать их в качестве маркеров капиллярно-трофической недостаточности, которые являются предикторами риска обострений и обосновывают необходимость персонализации схем терапии для этих пациентов.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, региональная гемодинамика, капиллярный кровоток, клетки крови, эндотелий, капиллярно-трофическая недостаточность.

Purpose of the study. The parameters of microhemodynamics and regional blood flow have been analyzed with the aim of clarifying their significance in the formation of capillary trophic insufficiency syndrome in children with bronchial asthma. **Material and methods.** 225 patients aged from 6 to 14 years with bronchial asthma were examined. Pulmonary and capillary blood flow, pulmonary respiratory activity, morphofunctional parameters of platelets, erythrocytes and endothelium were studied depending on the course of the disease. **Results.** A decrease in tissue perfusion, low vasomotor activity and stagnant stasis phenomena in the microcirculation system, accumulation of pathological forms of blood cells in the bloodstream, their functional inconsistency, a change in the morphofunctional status of endothelial cells were recorded. Conjugacy of the studied parameters with the activity of inflammation and respiratory dysfunction with the achievement of disease control makes it possible to consider them as markers of capillary trophic insufficiency, which are predictors of the risk of exacerbations and justify the need for personification of therapy schemes for these patients.

Key words: children; bronchial asthma; regional hemodynamics; capillary blood flow; blood cells; endothelium, capillarotrophic insufficiency.

Введение

Бронхиальная астма (БА) занимает одно из ведущих мест в структуре бронхолегочной патологии у детей, приобретая важное медико-социальное значение [1–4]. Несмотря на внедрение в клиническую практику рекомендаций и протоколов ведения больных, стандартизацию лечения, основанную на ступенчатом подходе, направленную на достижение контроля симптомов заболевания, минимизацию риска обострений и предупреждение развития необратимой структурной перестройки бронхов, темпы обратного развития воспалительного процесса в бронхо-легочной системе на фоне проводимой терапии часто не достигают ожидаемых результатов.

Обязательным компонентом воспалительного процесса при заболеваниях органов дыхания, наряду с респираторной дисфункцией, являются нарушения региональной микрогемодинамики [2]. Проведенные ранее нами исследования показали участие гемоциркуляторных нарушений в механизмах персистенции воспаления в респираторном тракте при бронхиальной астме у детей [5, 6]. Мы полагаем, что их сопряженность с изменениями морфофункционального статуса клеток крови, ее реологических свойств, эндотелия может составлять патогенетическую основу формирования синдрома капиллярно-трофической недостаточности и персистирующего течения заболевания с последующим ремоделированием

бронхов. Работ, касающихся комплексного рассмотрения этих вопросов и раскрывающих патогенетические аспекты формирования капиллярно-трофической недостаточности при бронхиальной астме у детей мы не встретили.

Цель исследования: раскрыть особенности изменений регионарного кровотока, микрогемодинамики, морфологических и функциональных параметров клеток крови и эндотелия для того, чтобы обосновать их значимость в формировании синдрома капиллярно-трофической недостаточности при БА у детей.

Материал и методы

В исследование включено 225 детей с бронхиальной астмой. Возраст больных составил 6–14 лет. Диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев заболевания [1, 2]. Контрольная группа включала 35 детей. Исследование проведено в пульмонологическом отделении для детей Ивановской областной клинической больницы. Применялись следующие критерии включения: установленный диагноз бронхиальной астмы различной степени тяжести и уровня контроля. Критерии исключения: сопутствующая соматическая патология у детей с бронхиальной астмой, отсутствие информированного согласия участия пациентов и их законных представителей в исследовании.

В возрасте 11–14 лет было 60,8%, 6–10 лет – 39,2% детей. Девочки составили 47%, мальчики – 53,0%. Легкая персистирующая астма зарегистрирована у 37,6%, среднетяжелая – у 31,1%, интермиттирующая – у 19,2%, тяжелая – у 12,1% больных. Длительность заболевания не превышала двух лет у 25,9% детей, три–четыре года – у 25,3%, более пяти лет – у 48,8%.

Были изучены: легочный кровоток и вентиляция по данным зональной реопульмонографии (РПГ) на реографе «Реоспектор-3» фирмы «Нейрософт», капиллярный кровоток при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате «ЛАКК-01» (НПП «Лазма», Москва). С помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока определяли значения тканевой перфузии (ПМ) и эффективности микроциркуляции (ИЭМ).

Морфометрия эритроцитов проводилась при помощи гематологического анализатора. Поверхностная цитоархитектоника красных клеток крови исследовалась с помощью фазово-контрастной микроскопии [7]. О реологических свойствах эритроцитов судили по показателю деформации – ПД [8, 9], среднему размеру агрегата (СРА), проценту неагрегированных эритроцитов (ПНЭ) и показателю агрегации (ПА).

Тромбоцитарные морфологические параметры изучены при помощи автоматического гематологического анализатора «Cobas Vega». Функционально-биохимические показатели тромбоцитов оценивали по их адгезивно-агрегационным свойствам (экспресс-методом с ристомисином) [10], внутриклеточному уровню катехоламинов и серотонина – флуоресцентно-гистохимическим методом [11], уровню нитрат-ионов NO_3^- – методом потенциометрического исследования, содержанию малонилдальдегида (МДГ) в мембранах по методу R. Yagi [12]. Липидный состав мембран тромбоцитов: общие фосфолипиды и холестерин определяли при помощи тонкослойной хроматографии.

О состоянии эндотелия судили по следующим параметрам плазмы: содержанию циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ)

[13], концентрации нитрит-ионов (NO_2^-) (при помощи реактива Griess [14]), уровню эндотелина-1, активности плазминовой системы – тканевого активатора пламиногена (t-PA), его ингибитора (PAI) и фактора Виллебранда (ФВ), определяемых методом иммуноферментного анализа. Уровень антитромбина III в плазме определяли амилалитическим методом при помощи хромогенных субстратов (прибор «STA Compact» фирмы «Diagnostika Stago»).

Концентрацию нитрит-ионов (NO_2^-) в легочном экспирате определяли с помощью реактива Griess [14].

Функцию внешнего дыхания исследовали с помощью компьютерной спирометрии (прибор «SPIROSIFT-3000»).

Статистическая обработка данных осуществлялась методом вариационной статистики. При соответствии параметров критериям нормального распределения оценку достоверности различий показателей осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У детей с бронхиальной астмой были выявлены изменения регионарного кровотока, детерминированные периодом, давностью, тяжестью заболевания и сопряженные с изменениями морфофункциональных параметров клеток крови.

При легкой БА зарегистрированы изменения региональной гемодинамики адаптационного характера: перераспределение интенсивности кровотока различных зон легких, направленное на поддержание эффективного газообмена. В периоде обострения среднетяжелой БА выявлены гипертонии малого круга кровообращения, обедненный кровоток в нижних отделах легких и повышение сосудистого тонуса. В ремиссию заболевания на фоне изоволемии отмечена сосудистая гипертензия и низкий уровень базального кровотока. Пролонгированное тяжелое течение заболевания сопровождалось формированием редукции сосудистого ложа: изменением апикально-базального градиента, гипокинетическими характеристиками местного кровотока и дефицитом перфузии в нижних зонах. Указанные сдвиги можно расценивать как дезадаптивные гемодинамические изменения в малом круге кровообращения.

В периоде ремиссии легкой астмы нарушения легочной гемодинамики нами не зарегистрированы. При среднетяжелой БА сосудистая дистония и уменьшение объема кровотока преимущественно в средних зонах легких сохранялись. При гипокинетическом варианте кровообращения регистрировались распространенная вазоконстрикция, выраженное обеднение малого круга кровообращения в средних и нижних отделах легких.

Нарушения циркуляции в ремиссию тяжелой астмы характеризовались повышением сосудистого тонуса, гипокинетическими расстройствами, приводящими к генерализованному обеднению кровотока.

БА у детей характеризовалась и преходящими изменениями капиллярного кровотока, которые зависели от тяжести и периода заболевания.

При обострении БА на фоне респираторных расстройств были выявлены снижение тканевой перфузии, неэффективность процессов регуляции тканевого кровотока и вазомоторной активности микрососудов, застойно-стазические микроциркуляторные процессы. Тяжелая астма характеризовалась прогрессированием микрогемодинамических нарушений, усугублением застойно-стазических явлений, артериолоспазмом, снижением резервных воз-

можностей капиллярного кровотока и продуктивности микроциркуляции.

В ремиссию БА характер выявленных отклонений сохранялся, но степень выраженности их была меньше.

Микрогемодинамические нарушения у детей с БА были сопряжены с изменением морфофункционального статуса красных клеток крови.

Анализ гемореологического профиля выявил зависимость его сдвигов от тяжести заболевания. Так, у детей с интермиттирующей БА способность эритроцитов к деформации (ПД – $0,14 \pm 0,02$ у.е.) и агрегационная активность (ПА – $1,2 \pm 0,04$ у.е.) не отличались от таковой у здоровых детей (ПД – $0,15 \pm 0,01$ у.е. и ПА – $1,24 \pm 0,04$ у.е.). Однако уже при легкой персистирующей БА наблюдались эритроцитометрические изменения, характеризующиеся снижением диаметра ($6,9 \pm 0,05$ мкм), объема эритроцитов ($78,9 \pm 0,8$ мм³) и общего количества дискоцитов ($83,0 \pm 1,4\%$) на фоне увеличения содержания измененных форм красных клеток крови (эхиноциты – $5,2 \pm 1,1\%$; стоматоциты – $7,3 \pm 0,4\%$; дискоциты с «гребнем» – $4,4 \pm 0,2\%$) в сравнении с контролем ($2,2 \pm 0,6\%$; $4,8 \pm 0,4\%$; $2,2 \pm 0,3\%$ соответственно).

Более значимые реологические и микродинамические изменения зарегистрированы при обострении среднетяжелой БА. Параллельно снижению среднего объема эритроцитов ($70,8 \pm 0,7$ мм³), увеличению содержания дискоцитов с «гребнем» ($5,4 \pm 0,1\%$), эхиноцитов ($5,9 \pm 0,2\%$), стоматоцитов ($13,3 \pm 0,2\%$), дегенеративных клеток ($4,5 \pm 0,2\%$) снижалась способность эритроцитов к деформации (ПД – $0,13 \pm 0,003$ у.е.) и нарастала их агрегационная активность (ПА – $1,4 \pm 0,01$ у.е.; CPA – $5,3 \pm 0,03$ у.е.; ПНЭ – $72,6 \pm 1,4\%$) в сравнении с легким течением заболевания.

При обострении тяжелой БА снижение показателя деформируемости (ПД – $0,11 \pm 0,003$ у.е.) и увеличение агрегации эритроцитов (ПА – $1,8 \pm 0,03$ у.е.; CPA – $5,8 \pm 0,04$ у.е.; ПНЭ – $68,0 \pm 2,1$ у.е.) достигали максимальных значений и были сопряжены со значительным увеличением дегенеративных форм красных клеток крови – $5,0 \pm 0,2\%$, выраженным микроцитозом (средний диаметр – $6,5$ мкм) и сфероуляцией эритроцитов (MCV – $71,7 \pm 1,1$ мм³).

В ремиссию заболевания характер нарушений исследуемых параметров сохранялся, свидетельствуя о пролонгировании гемореологических изменений.

В ремиссию легкой и среднетяжелой БА показатели агрегации и деформируемости красных клеток крови восстанавливались. Сохранялся высокий уровень эритроцитов с измененной citoархитектоникой (эхиноциты – $4,8 \pm 0,7\%$; стоматоциты – $7,3 \pm 0,1\%$; дегенеративные клетки – $2,9 \pm 0,1\%$). Значения тканевой перфузии (ПМ – $3,05 \pm 0,1$ ПЕ и $2,80 \pm 0,3$ ПЕ) и эффективности микроциркуляции (ИЭМ – $2,38 \pm 1,1\%$ и $1,9 \pm 0,1\%$) соответствовали уровню, близкому к значениям группы контроля (ПМ – $3,25 \pm 0,2$ ПЕ и ИЭМ – $2,46 \pm 1,13\%$).

В ремиссию тяжелой астмы сохранялась низкая деформирующая способность эритроцитов (ПД – $0,12 \pm 0,002$ у.е.) и высокая агрегационная активность (ПА – $1,8 \pm 0,03$ у.е.; CPA – $5,7 \pm 0,02$ у.е.; ПНЭ – $70,1 \pm 2,0\%$) на фоне измененной citoархитектоники эритроцитов (эхиноциты – $4,3 \pm 0,9\%$, дискоциты с выростом – $5,4 \pm 0,5\%$, стоматоциты – $9,8 \pm 0,5\%$).

Зарегистрированный синдром гиперагрегации эритроцитов был сопряжен с активацией тромбоцитов в виде статисти-

чески достоверного ($p < 0,01$) увеличения их агрегационной способности (время агрегации – $3,57 \pm 0,2$ с, контроль – $6,3 \pm 0,04$ с), внутриклеточной концентрации биоаминов: катехоламины – $2,8 \pm 0,02$ у.е. (контроль – $1,27 \pm 0,04$ у.е.), серотонин – $3,4 \pm 0,05$ у.е. (контроль – $1,0 \pm 0,04$ у.е.), NO₃ – $0,88 \pm 0,02$ ммоль/л (контроль – $0,370 \pm 0,019$ ммоль/л), МДА – $2,90 \pm 0,07$ нмоль/мл (контроль – $1,49 \pm 0,02$ нмоль/мл) и коэффициента холестерин/фосфолипиды – $2,7 \pm 0,3$ у.е. (контроль – $1,2 \pm 0,2$ у.е.). Повышение жесткости мембран тромбоцитов изменяет, по всей видимости, активность их ферментных и поверхностных рецепторных систем, усугубляя усиление адгезивных и агрегационных свойств клеток.

Активация тромбоцитов, на наш взгляд, потенцирует персистирующее образование тромбоцитарных микроагрегатов, выделение биологически активных веществ, вазоконстрикцию с последующим формированием синдрома капиллярно-трофической недостаточности.

Показатели морфофункционального статуса тромбоцитов в периоде обострения были детерминированы тяжестью БА. Максимальная выраженность гиперагрегационного синдрома нами отмечена у детей с тяжелой астмой.

Агрегация тромбоцитов и активное высвобождение из них биоаминов, обладающих вазоконстрикторным действием, способствует развитию ангиоспазма, увеличению внутрисосудистой проницаемости, формированию капиллярно-трофической недостаточности, потенцирует развитие эндотелиального дисбаланса, что подтверждается выявленным в этот период БА альтерацией интимы сосудов в виде достоверного ($p < 0,01$) повышения циркулирующих эндотелиоцитов до $19,9 \pm 0,5 \times 10^4$ /л (контроль – $5,1 \pm 0,01 \times 10^4$ /л). В периоде обострения БА зарегистрировано повышение активности ФВ ($186,5 \pm 21,0\%$), уровня эндотелина-1 ($1,4 \pm 0,01$ фм.), нитрит-ионов ($0,056 \pm 0,001$ ммоль/л), концентрации t-PA ($8,4 \pm 1,1$ нг/мл), подавление выработки эндотелием ингибитора активатора плазминогена ($8,28 \pm 2,0$ нг/мл) и антитромбина III ($62,7 \pm 10,2\%$).

Исследуемые эндотелиальные параметры варьировали в зависимости от степени тяжести БА.

Наименее значимые изменения были выявлены в период обострения интермиттирующей БА. Зарегистрировано повышение уровня NO₂ в плазме крови ($0,043 \pm 0,001$ ммоль/мл). Антитромбогенная и фибринолитическая активность эндотелия не отличались от контрольных значений.

Обострение астмы средней степени тяжести характеризовалось достоверным ($p < 0,01$) усилением деэндотелизации сосудов (ЦЭ – $21,70 \pm 0,5 \times 10^4$ /л), увеличением активности ФВ ($157,2 \pm 15,7\%$) и нарастанием уровня эндотелина-1 ($1,04 \pm 0,01$ фм.) по сравнению с аналогичными показателями при легкой БА ($10,8 \pm 0,01 \times 10^4$ /л, $138,4 \pm 13,3\%$, $0,49 \pm 0,02$ фм. соответственно).

При тяжелой астме отмечена наибольшая степень деэквамации интимы сосудов (ЦЭ – $27,0 \pm 0,2 \times 10^4$ /л) и активации вазорегулирующих медиаторов, синтезирующихся в эндотелии: эндотелина-1 ($1,39 \pm 0,01$ фм.) и эндотелиального фактора релаксации ($0,099 \pm 0,001$ ммоль/мл) в сравнении с легкой персистирующей БА и астмой средней степени тяжести.

При обострении тяжелой БА выявлено наиболее значимое увеличение активности ФВ ($176,6 \pm 14,3\%$), отражающего

высокую степень повреждения эндотелия и значимый риск внутрисосудистого тромбообразования, нарушающего капиллярно-трофические процессы.

При достижении контроля заболевания мы отметили тенденцию к нормализации параметров эндотелиальной системы, которые не достигали контрольных значений при среднетяжелой и тяжелой астме. У пациентов со среднетяжелой БА на фоне выравнивания содержания эндотелина-1 ($0,78 \pm 0,03$ фм.) удерживалась интенсивная десквамация эндотелия ($\text{ЦЭ} - 16,45 \pm 0,05 \times 10^4/\text{л}$) и активация ФВ ($143,4 \pm 10,0\%$) в сравнении с контролем (эндотелин-1 – $0,3 \pm 0,02$ фм.; $\text{ЦЭ} - 5,1 \pm 0,01 \times 10^4/\text{л}$ и ФВ – $102,9 \pm 19,3\%$).

У детей с тяжелой астмой изучаемые параметры также не достигали уровня контрольных значений: сохранялась усиленная десквамация эндотелия ($\text{ЦЭ} - 20,6 \pm 0,01 \times 10^4/\text{л}$), высокий вазопрессорный потенциал крови (эндотелин-1 – $0,95 \pm 0,01$ фм.) и сниженная плазминовая активность ($t\text{-PA} - 3,0 \pm 0,2$ нг/мл, $\text{PAI} - 10,4 \pm 1,2$ ед./мл).

По всей видимости, биологически активные субстанции, высвобождающиеся из активированных эндотелиальных клеток, в том числе эндотелин-1 и провоспалительные факторы, наряду с затрудненным кровотоком способствуют развитию синдрома капиллярно-трофической недостаточности и ремоделирования бронхов, с последующей резистентной бронхоконстрикцией и персистирующим течением патологического процесса.

Высокая сопряженность изменений параметров эндотелия, активности воспаления и респираторной дисфункции, сохраняющаяся при достижении ремиссии заболевания, позволяет рассматривать эндотелиальную дисфункцию в качестве патофизиологического маркера активности воспаления и капиллярно-трофической недостаточности, а также риска обострений и респираторной дисфункции независимо от уровня контроля БА.

Заключение

Таким образом, отмеченные нами у пациентов с бронхиальной астмой нарушения легочной гемодинамики, микроциркуляции, морфофункциональных показателей клеток крови и эндотелия, нитрит-ионов в конденсате вдыхаемого воздуха, сопряженные с респираторной дисфункцией, полностью не компенсирующиеся на фоне базисной терапии, могут приводить к перестройке и редукции сосудистого русла, стойкому снижению бронхиальной проходимости и, в конечном итоге, к значительным нарушениям транкапиллярного обмена и ремоделированию бронхолегочной системы, что обосновывает необходимость поиска дополнительных терапевтических подходов в системе наблюдения детей, больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2015. 148 с.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.

Nacional'naya programma «Bronxial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika». 5-ye izd., pererab. i dop. M.: Original-maket, 2017. 160 s.

3. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., Eigenmann P. A., Frischer T. et al. Diagnosis and-treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008. Vol. 63. № 1. P. 5-35.

4. Bisgaard H., Bonnelykke K. Long-term studies, of the1 natural history of asthma in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 2. 187-197 p.

5. Андрианова Е.Н. Бронхиальная астма у детей. Патогенетические механизмы вентилляционно-перфузионных нарушений, диагностика, прогнозирование, реабилитация / Е.Н. Андрианова, Н.А. Геппе, А.И. Рывкин. – Иваново: Иван. гос. мед. акад., 2002. 268 с.

Andrianova E.N. Bronxial'naya astma u detej. Patogeneticheskie mexanizmy ventillyacionno-perfuzionnyx narushenij, diagnostika, prognozirovaniye, reabilitaciya / E.N. Andrianova, N.A. Geppe, A.I. Ryvkin. – Ivanovo: Ivan. gos. med. akad., 2002. 268 s.

6. Рывкин А.И., Глазова Т.Г., Ларюшкина Р.М., Побединская Н.С. Структурно-метаболический статус и функциональные свойства эндотелия при бронхиальной астме у детей. *Медицинский альманах*. 2013. № 6 (30). С. 125-127.

Ryvkin A.I., Glazova T.G., Laryushkina R.M., Pobedinskaya N.S. Strukturno-metabolicheskij status i funkcional'nye svojstva endotelija pri bronxial'noj astme u detej. Medicinskij al'manax. 2013. № 6 (30). S. 125-127.

7. Иванникова А.С., Почивалов А.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей на фоне дисплазии соединительной ткани. *Российский педиатрический журнал*. 2015. Т. 18. № 1. С. 10-14.

Ivannikova A.S., Pochivalov A.V. Osobennosti techeniya bronxial'noj astmy u detej na fone displazii soedinitel'noj tkani. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2015. T. 18. № 1. S. 10-14.

8. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х, 1998. 480 с.

Kozinec G.I., Makarova V.A. Issledovanie sistemy krovi v klinicheskoy praktike. M.: Triada-X, 1998. 480 s.

9. Шилиев Р.Р. и др. Диагностика нарушений реологических свойств крови, центральной и мозговой гемодинамики у детей грудного возраста с осложненной пневмонией. *Педиатрия*. 1992. № 4. С. 24-29.

Shilyaev R.R. i dr. Diagnostika narushenij reologicheskix svojstv krovi, central'noj i mozgovoje gemodinamiki u detej grudnogo vozrasta s oslozhnenoj pnevmoniej. Pediatriya. 1992. № 4. S. 24-29.

10. Reid H.L., Barnes A.T., Lock P.I. A simple method for measuring erythrocyte deformability. *J. Clin. Patol.* 1976. Vol. 29. P. 858-885.

11. Берковский А.Л., Васильев С.А. Жердеева Л.В. и др. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. М. 2012. 30 с.

Berkovskij A.L., Vasil'ev S.A. Zherdeeva L.V. i dr. Posobie po izucheniju adgezivno-agregacionnoj funkcii trombocitov. M. 2012. 30 s.

12. Диндяев С.В. Биоаминопозитивные структуры матки крыс в процессе полового цикла. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2006. Т. 11. № 3-4. С. 25-30.

Dindyayev S.V. Bioaminopozitivnye struktury matki krys v processe polovogo cikla. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. 2006. T. 11. № 3-4. S. 25-30.

13. Yagi R., Omhawa H., Chishi N. *Analyt. Biochem.* 1979. Vol. 95. P. 351-358.

12. Петрищев Н.Н., Беркевич О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2001. № 1. С. 50-52.

Petrishhev N.N., Berkevich O.A., Vlasov T.D. i dr. Diagnosticheskaya cennost' opredeleniya deskvamirovannyx endotelial'nyx kletok v krovi. Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika. 2001. № 1. S. 50-52.

13. Флананган Р.Дж. и др. Основы аналитической токсикологии. Женева: ВОЗ, 1997. 7 с.

Flanagan R.Dzh. i dr. Osnovy analiticheskoy toksikologii. Zheneva: VOZ, 1997. 7 s.

АССОЦИАЦИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ И УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

К.С. Попов¹, А.В. Бурлуцкая¹, Р.Н. Бикушева¹, М.Г. Балюра¹, И.А. Ализаде¹, Е.В. Туш¹, Т.И. Елисеева¹, В.А. Булгакова², О.В. Халещкая¹, С.В. Кузнецова¹, Т.Е. Потемина¹, Л.В. Ошевенский³, А.В. Прахов¹,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Халещкая Ольга Владимировна – e-mail: ovh14@mail.ru

Дата поступления
12.03.2018

Актуальность. Нарушение вегетативной регуляции (ВР) является компонентом патогенеза бронхиальной астмы (БА), что подтверждается обилием вегетотропных препаратов, применяемых в лечении данных пациентов. Оценка вегетативной функции при ведении пациентов с БА в рутинной клинической практике не предусмотрена. Однако состояние ВР у пациентов с астмой продолжает интересовать исследователей, особенно в аспекте связи параметров ВР с показателями контроля БА. **Цель исследования:** определить взаимосвязь показателей ВР с параметрами уровня контроля БА у детей с использованием методов, доступных в широкой клинической практике. **Объект и методы исследования.** Обследовано 88 пациентов (54 мальчика и 34 девочки) в возрасте от 5 до 17 лет с atopической БА. Количественную оценку уровня контроля БА проводили с использованием опросников Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), Childhood Asthma control test (ACT-C) у детей младше 12 лет, и Asthma control test (ACT) у детей и подростков от 12 лет и старше. Всем детям было выполнено стандартное обследование с определением артериального давления, пульса, частоты дыхания (ЧД), с расчетом индексов Кердо и Хильдебрандта, характеризующих вегетативную регуляцию. Учитывая возрастзависимое изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС), нами был впервые использован относительный индекс пульса, равный отношению ЧСС пациента к медианным значениям ЧСС для данной возрастной группы. **Результаты.** Корреляция с ACQ-5 получена для индекса Хильдебрандта ($r=0,45$, $p=0,0003$), частоты дыханий ($r=-0,27$, $p=0,032$) и относительного индекса пульса ($r=0,40$, $p=0,0012$). Установлена ассоциация результатов оценки ВР по индексу Кердо со значениями ACT-C теста ($r=-0,32$, $p=0,045$). В группе пациентов с отсутствием контроля БА индекс Хильдебрандта был статистически значимо выше, чем у пациентов с достигнутым контролем болезни. У детей с неконтролируемой астмой он составил $5,23 \pm 0,25$ ед., что превышает нормальные значения и может отражать рассогласованность в работе сердечно-сосудистой и респираторной систем. **Заключение.** Установлена взаимосвязь изменений вегетативной регуляции и уровня контроля БА у детей, а также рассогласованность функционирования сердечно-сосудистой и респираторных систем у детей с отсутствием контроля БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, контроль бронхиальной астмы, вегетативная регуляция.

Relevance. Violation of vegetative regulation (VR) is a component of the pathogenesis of bronchial asthma (BA) which is confirmed by the abundance of vegetotropic drugs used in the treatment of these patients. Assessment of autonomic function in the management of patients with asthma in routine clinical practice is not provided. However, the state of VR in patients with asthma continues to be of interest to researchers, especially in the aspect of the relationship of VR parameters with the parameters of control of asthma. **Purpose of research.** Determine the relationship of VR parameters with the parameters of asthma control level in children using methods available in a wide clinical practice. **Object and methods of research.** 88 patients (54 boys and 34 girls) aged 5 to 17 years with atopical bronchial asthma were examined. Quantitative assessment of bronchial asthma control was carried out using questionnaires Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), Childhood Asthma control test (ACT-C) in children under 12 years old, and Asthma control test (ACT) in children and adolescents aged 12 years and older. All children underwent a standard examination with determination of blood pressure, pulse, respiratory rate, with the calculation of Kerdo and Hildebrandt indices, characterizing vegetative regulation. Taking into account the age-dependent changes in heart rate, we used for the first time a relative heart rate index equal to the ratio of the patient's heart rate to the median heart rate for this age group. **Results.** Correlation with ACQ-5 was obtained for the Hildebrandt index ($r=0,45$, $p=0,0003$), the respiratory rate ($r=-0,27$, $p=0,032$) and the relative pulse index ($r=0,40$, $p=0,0012$). The association of Kerdo index with ACT-C test values ($r=-0,32$, $p=0,045$) was established. In the group of patients with no BA control the Hildebrandt index was statistically significantly higher than in patients with control of the disease. In children with uncontrolled asthma it was $5,23 \pm 0,25$ units that exceeds normal values and may reflect a mismatch in the work of cardiovascular and respiratory systems. **The conclusion.** The interrelation of changes of vegetative regulation and the level of control of bronchial asthma in children is established, as well as the mismatch of the functioning of the cardiovascular and respiratory systems in children with uncontrolled asthma.

Key words: bronchial asthma, children, control of bronchial asthma, vegetative regulation.

Актуальность

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1]. Цель терапии БА на настоящем этапе – достижение контроля над симптомами, течением и факторами риска обострения болезни, реализуемое в ходе базисной противовоспалительной терапии [1]. Считается, что контроль БА может быть достигнут у всех пациентов, это акцентируется в международных согласительных документах, включая GINA 2017, тем не менее 56% больных не имеют должного уровня контроля [2]. Одна из возможных причин – недооценка иных (кроме воспаления) звеньев патогенеза, одним из которых является нарушение функционирования вегетативной нервной системы (ВНС). Важность данного звена патогенеза астмы иллюстрируется обилием вегетотропных препаратов (бета-агонистов, холинолитиков, комбинированных препаратов), применяемых в лечении данных пациентов. Оценка вегетативной функции при ведении пациентов с БА в рутинной клинической практике не предусмотрена [3]. Тем не менее, состояние вегетативной регуляции (ВР) у пациентов с астмой, в том числе с учетом уровня контроля болезни, продолжает интересовать исследователей.

В настоящее время установлено, что для БА свойственны изменения ВР респираторного тракта и вегетативного контроля в целом, дисбаланс между тормозящими и возбуждающими нервными влияниями [4, 5]. Патологические механизмы, определяющие изменения ВР при БА, являются комплексными, полностью еще не раскрыты, но во многом связаны с аллергическим воспалением [5]. Для БА характерно обнажение ирритантных рецепторов бронхов вследствие десквамации бронхиального эпителия, воздействие провоспалительных цитокинов на сенсорные окончания афферентных нервов, формирование межклеточного отека, влияющего на нервно-рефлекторную проводимость [4]. Активация сенсорных нервов под влиянием медиаторов воспаления провоцирует спазм гладкой мускулатуры бронхов и гиперсекрецию слизи в респираторном тракте, вазодилатацию и синтез оксида азота. В то же время и нейрогенные эффекты могут влиять на природу воспалительного ответа, редуцируя воспаление или усиливая его за счет провоспалительных трансмиссиверов. Вегетативная регуляция респираторного тракта осуществляется парасимпатическим и симпатическим отделами ВНС, их воздействие на дыхательные пути часто (но не всегда) бывает противоположным. ВНС регулирует тонус гладкой мускулатуры бронхов, бронхиальную секрецию, кровоток, микроваскулярную проницаемость, миграцию и функционирование клеток воспаления и другие процессы [6].

Вместе с тем сложность интерпретации, отсутствие согласованных позиций, трудоемкость выполнения многих исследований и необходимость специального оборудования затрудняют использование вегетативных параметров в клинической практике при ведении пациентов с астмой [7]. Кроме того, в настоящее время единичны исследования, посвященные изучению вегетативной функции у детей с БА при различном уровне контроля болезни [8]. Большинство исследо-

ваний по изучению ВНС у пациентов с БА выполнено до введения термина «контроль бронхиальной астмы» и до внедрения методов количественной оценки уровня контроля БА в рутинную клиническую практику.

Таким образом, несмотря на сохраняющийся интерес к исследованию вегетативных изменений у детей с БА, данная тема остается предметом дискуссий, и в настоящее время практически не изучены вопросы динамики параметров ВНС у пациентов с различным уровнем контроля БА, в том числе с привлечением методов, доступных в практическом здравоохранении на любом этапе оказания медицинской помощи.

Цель исследования: определить взаимосвязь показателей вегетативной регуляции с параметрами уровня контроля бронхиальной астмы у детей с использованием методов, доступных в широкой клинической практике.

Материал и методы

Обследовано 88 пациентов (54 мальчика и 34 девочки) в возрасте от 5 до 17 лет, наблюдающихся по поводу atopической БА в ГБОУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» (Н. Новгород). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом НижГМА. Информированное согласие получено от всех пациентов в возрасте 15–17 лет и от родителей пациентов, не достигших 15-летнего возраста, согласно Федеральному закону «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. № 5487-1. Диагноз БА устанавливали в соответствии с имеющимися отечественными и международными согласитель-

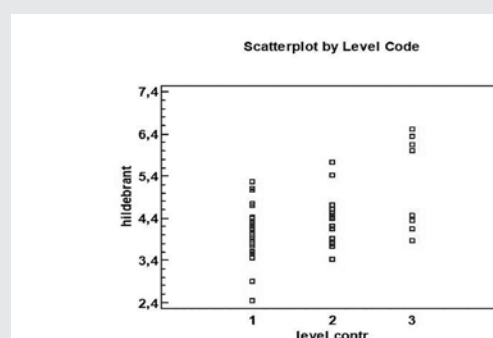


РИС.

Индивидуальные показатели индекса Хильдебрандта (ось ординат, у.е.) у детей с различным уровнем контроля БА (ось абсцисс): (1) – контроль БА полный, (2) – контроль БА частичный, (3) – отсутствие контроля БА.

ТАБЛИЦА 1.

Клиническая характеристика обследованных пациентов с бронхиальной астмой (n – количество пациентов)

Возраст, месяцы	Мальчики (n=54)	Девочки (n=34)
	114,54±6,78	93,70±8,78
Контроль бронхиальной астмы		
Полный, n	31	18
Частичный, n	17	10
Отсутствие, n	6	6

ными документами [1, 3]. Количественную оценку уровня контроля БА у пациентов проводили с использованием опросника Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5). При значениях теста ACQ-5 менее 0,75 балла уровень контроля БА считали полным, при значениях ACQ-5 от 0,75 до 1,5 балла уровень контроля расценивали как частичный, более 1,5 балла – как отсутствие контроля БА. [9] Кроме того, проведена оценка уровня контроля БА с использованием тестов Childhood Asthma control test (ACT-C) у детей младше 12 лет и Asthma control test (ACT) у детей и подростков от 12 лет и старше [10, 11]. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем детям было выполнено стандартное клиническое, аллергологическое и иммунологическое обследование с определением артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), с расчетом индексов Кердо и Хильдебрандта, характеризующих вегетативную регуляцию. Учитывая возрастзависимое изменений ЧСС, нами впервые был предложен и использован в данном исследовании относительный индекс пульса, равный отношению ЧСС пациента к медианным значениям ЧСС для данной возрастной группы (для определения медианных значений пульса использованы данные, приведенные в мета-анализе, опубликованном S. Fleming и соавт. в журнале «Ланцет», 2011 год) [12].

Кроме того, для всех пациентов был рассчитан и оценен в соответствии с критериями ВОЗ индекс массы тела (ИМТ) и предложенный нами относительный индекс массы тела (ОИМТ) [13, 14]. Оценка роста детей была проведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ с учетом результатов ранее выполненных нами исследований [15–17].

Индекс Кердо (ИК) – показатель, широко использующийся для оценки деятельности ВНС. Индекс вычисляется по формуле: $ИК = 100 \cdot (1 - DAD/Pulse)$, где DAD – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); Pulse – частота пульса (уд. в мин) [18]. Если значение этого индекса больше нуля, то говорят о преобладании симпатических влияний в деятельности вегетативной нервной системы, если меньше нуля, то о преобладании парасимпатических влияний, если равен нулю, то это говорит о функциональном равновесии ВНС.

ТАБЛИЦА 2.

Корреляционные взаимосвязи основных вегетативных показателей, морфометрических данных и уровня контроля бронхиальной астмы и коморбидных заболеваний. Данные представлены в виде R (p), где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости

Показатели	Индекс Кердо, ед.	Индекс Хильдебрандта, ед.	Шкала Вейна, баллы	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Пульсовое АД, мм рт. ст.	Частота дыханий, в мин.	ЧСС в мин.	Относительный пульс
Рост, см	-0,60 (<0,0001)	0,23 (0,07)	0,36 (0,001)	0,81 (<0,0001)	0,59 (<0,0001)	0,47 (<0,0001)	-0,72 (<0,0001)	-0,33 (0,008)	0,25 (0,04)
Z-score роста	0,12 (0,35)	0,03 (0,83)	-0,01 (0,96)	0,14 (0,28)	-0,08 (0,56)	0,27 (0,04)	0,05 (0,72)	0,06 (0,63)	0,01 (0,96)
Относит. рост	0,11 (0,41)	0,03 (0,79)	-0,01 (0,99)	0,15 (0,24)	-0,07 (0,60)	0,27 (0,03)	0,02 (0,86)	0,05 (0,71)	0,01 (0,98)
Вес, кг	-0,42 (0,0006)	0,33 (0,008)	0,39 (0,0004)	0,66 (<0,0001)	0,54 (<0,0001)	0,31 (0,014)	-0,53 (<0,0001)	-0,08 (0,53)	0,43 (0,0004)
BMI	-0,23 (0,07)	0,35 (0,005)	0,37 (0,0007)	0,43 (0,0004)	0,43 (0,0004)	0,09 (0,48)	-0,34 (0,006)	0,10 (0,43)	0,45 (0,0002)
OIMT	-0,04 (0,79)	0,29 (0,02)	0,37 (0,0009)	0,18 (0,16)	0,22 (0,08)	0,00 (1,0)	-0,16 (0,19)	0,18 (0,15)	0,34 (0,006)
Возраст, мес.	-0,61 (<0,0001)	0,23 (0,08)	0,39 (0,0004)	0,74 (<0,0001)	0,60 (<0,0001)	0,33 (0,01)	-0,72 (<0,0001)	-0,33 (0,007)	0,27 (0,03)
ACQ-5, баллы	0,05 (0,73)	0,45 (0,0003)	0,14 (0,22)	0,06 (0,63)	0,09 (0,49)	-0,01 (0,93)	-0,27 (0,032)	0,24 (0,0571)	0,40 (0,001)
ACT, баллы	0,12 (0,66)	-0,05 (0,83)	0,07 (0,77)	0,37 (0,15)	-0,45 (0,07)	0,54 (0,0259)	-0,04 (0,86)	-0,15 (0,56)	-0,16 (0,54)
ACT-C, баллы	-0,32 (0,0441)	-0,25 (0,11)	-0,26 (0,0573)	0,36 (0,0197)	0,36 (0,0198)	0,05 (0,76)	-0,04 (0,76)	-0,29 (0,0596)	-0,190,22
TNSS, баллы	0,07 (0,59)	0,14 (0,27)	0,23 (0,04)	-0,00 (0,99)	-0,23 (0,07)	0,21 (0,1)	-0,30 (0,015)	-0,07 (0,59)	-0,04 (0,76)
SNOT-20, баллы	0,19 (0,13)	0,05 (0,70)	0,34 (0,002)	-0,03 (0,82)	-0,38 (0,002)	0,36 (0,005)	-0,18 (0,16)	-0,06 (0,63)	-0,07 (0,57)

Индекс Хильдебрандта (ИХ) представляет из себя показатель межсистемных (кардиореспираторных) взаимоотношений и рассчитывается по формуле $ИХ = ЧСС/ЧДД$ [19]. Значения коэффициента в диапазоне 2,8–4,9 ед. свидетельствуют о нормальном межсистемном соотношении. Отклонение от этих значений позволяет говорить о рассогласованности в деятельности ССС и респираторной системы.

Кроме того, выполнялось тестирование для верификации вегетативных симптомов у детей с использованием укороченной шкалы Вейна самим пациентом либо исследователем [20]. При оценке по шкале Вейна принято считать, что сумма баллов <25 является признаком нормы, >25 свидетельствует о наличии вегетативных нарушений.

Дополнительно всем пациентам проводилась количественная оценка назальных симптомов с использованием тестов Sino-Nasal Outcome Test-20 (SNOT-20) и Total Nasal Symptom Score (TNSS), учитывая, что для БА в детском возрасте характерным является сочетание с патологией верхних дыхательных путей (ВДП), прежде всего, с аллергическим ринитом (АР) [21–24].

Статистический анализ. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]. Взаимосвязь между параметрами оценивали с использованием регрессионных линейных моделей, сравнение между величинами проводили, применяя анализ ANOVA (F) и Kruskal–Wolles test (KWT). Уровень различий считали значимым при $p < 0,05$. Статистические исследования были выполнены с помощью программы StatGraphics Centurion, trial version для Windows.

Результаты и их обсуждение

Нами были оценены корреляционные взаимоотношения между основными клиническими параметрами, косвенно характеризующими ВНС, и антропометрическими параметрами, а также параметрами, отражающими уровень контроля БА (тесты ACQ-5, ACT-C, ACT) и коморбидных заболеваний ВДП (тесты SNOT-20 и TNSS). В перечне показателей, косвенно отражающих состояние ВНС, проведена оценка частоты дыхания, пульса, уровня систолического и диастолического АД с расчетом пульсового АД, индексов Кердо и Хильдебрандта, относительного индекса пульса с параллельным заполнением опросника Вейна (таблица 2).

Установлена вполне ожидаемая корреляционная взаимосвязь основных вегетативных параметров с весовыми показателями и возрастом пациентов. При этом следует отметить, что значимый уровень ассоциаций установлен только с абсолютными линейными показателями веса, роста и индекса массы тела, при введении относительных показателей различия нивелировались, за исключением корреляции средней силы ОИМТ с индексом Хильдебрандта ($r=0,29$, $p=0,0198$), относительным пульсом ($r=0,34$, $p=0,0063$) и оценкой по шкале Вейна ($r=0,37$, $p=0,0009$). Несколько неожиданной представляется взаимосвязь пульсового давления и z-score роста ($r=0,27$, $p=0,04$).

Корреляция с результатами теста ACQ-5 получена для индекса Хильдебрандта ($r=0,45$, $p=0,0003$), частоты дыханий ($r=-0,27$, $p=0,032$) и относительного индекса пульса ($r=0,40$, $p=0,0012$). Установлена ассоциация результатов оценки BP по индексу Кердо со значениями АСТ-С теста ($r=-0,32$, $p=0,045$). Следует заметить, что как у пациентов младшей возрастной группы, так и у более старших детей наблюдается корреляционная связь между показателями долгосрочного контроля и артериального давления. Причины данных изменений (действие лекарственных препаратов, прямое или за счет активации симпатической нервной системы) не вполне ясны.

Показатели тестов, отражающих экспрессию назальных симптомов, коррелировали с оценкой по шкале Вейна (TNSS vs шкала Вейна $r=0,23$, $p=0,037$, SNOT-20 vs шкала Вейна $r=0,34$, $p=0,0024$) и показателями диастолического и пульсового АД (SNOT-20 vs ДАД $r=-0,38$, $p=0,0022$, SNOT-20 vs пульсовое АД $r=0,36$, $p=0,047$). Корреляция с уровнем диастолического давления, возможно, связана с созданием отрицательного присасывающего давления у пациентов с БА при наличии пролапса трикуспидального клапана и изменения давления в легочной артерии. Данные изменения требуют дальнейшего исследования.

При оценке вегетативных показателей с учетом уровня контроля БА было установлено, что по мере снижения уровня контроля БА имеет место прогрессивное увеличение индекса Хильдебрандта (с $4,11 \pm 0,12$ ед. до $5,23 \pm 0,25$ ед., $p=0,0006$), а также прослеживается тенденция к увеличению результатов оценки по шкале Вейна (с $12,25 \pm 1,49$ до $16,67 \pm 2,83$ баллов, $p=0,09$) (таблица 3). Кроме того, отмечено нарастание относительного индекса пульса по мере потери контроля за БА ($p=0,03$), и если для детей с полным и умеренным контролем характерна тенденция к парасимпатикотонии (медианные значения относительного индекса пульса меньше единицы), то у детей с неконтролируемым течением БА выявлены признаки симпатикотонии (медианные значения относительного индекса пульса превышают единицу). Однако окончательные выводы делать сложно, так как симпатикотония может быть связана не только с исходным состоянием организма у пациентов с отсутствием контроля БА, но и с действием применяемой лекарственной терапии, что четко продемонстрировано в исследованиях T. Jartti и соавторов.

Следует заметить, что в группе пациентов с отсутствием контроля БА индекс Хильдебрандта был статистически значимо выше, чем у пациентов с достигнутым контролем болезни. В группе пациентов с отсутствием контроля БА индекс Хильдебрандта был статистически значимо выше, чем у пациентов с достигнутым контролем болезни. У детей с неконтролируемой астмой он составил $5,23 \pm 0,25$ ед., что превышает нормальные значения и может отражать рассогласованность в работе сердечно-сосудистой и респираторной систем (рис.).

Нами также было проведено сопоставление вегетативных параметров у детей в соответствии с полом ребенка (таблица 4). Гендерных различий по индексам Кердо, Хильдебрандта, значениям шкалы Вейна в настоящем исследовании не установлено.

ТАБЛИЦА 3.

Уровни вегетативных показателей с учетом уровня контроля бронхиальной астмы. Полный контроль БА – ACQ-5 менее 0,75 баллов, частичный контроль БА – ACQ-5 более 0,75, но менее 1,5 баллов, отсутствие контроля БА – ACQ-5 более 1,5 баллов

Показатели	ACQ-5, баллы (уровень контроля БА)			Статистика			
	<0,75 (n=49)	0,75<ACQ-5<1,5 (n=27)	>1,5 (n=12)	F	p	KWT	P
Индекс Кердо	30,44±3,65 [25,28; 35,60]	24,64±5,08 [17,44; 31,84]	34,83±7,62 [24,04; 45,63]	0,73	0,48	1,72	0,42
Индекс Хильдебрандта, ед.	4,11±0,12 [3,94; 4,27]	4,22±0,17 [3,99; 4,46]	5,23±0,25 [4,88; 5,58]	8,38	0,0006	7,37	0,02
Шкала Вейна, баллы	12,25±1,49 [10,15; 14,36]	16,47±2,14 [13,46; 19,48]	16,67±2,83 [12,68; 20,65]	1,79	0,17	4,81	0,09
САД, мм рт. ст.	98,14±2,87 [94,08; 102,20]	97,28±3,99 [91,62; 102,94]	98,63±5,99 [90,13; 107,12]	0,02	0,97	0,32	0,84
ДАД, мм рт. ст.	60,40±2,30 [57,14; 63,66]	64,39±3,21 [59,85; 68,93]	62,75±4,81 [55,94; 69,56]	0,53	0,59	1,20	0,54
Пульсовое АД, мм рт. ст.	37,74±2,13 [34,73; 40,76]	32,89±2,97 [28,68; 37,10]	35,87±4,46 [29,56; 42,18]	0,88	0,41	1,37	0,50
Относительный пульс, отн. ед.	0,91±0,03 [0,87; 0,95]	0,94±0,04 [0,89; 0,99]	1,07±0,05 [0,99; 1,14]	3,58	0,034	3,14	0,21

ТАБЛИЦА 4.

Вегетативные параметры с учетом пола у детей с БА

Показатели	Мальчики (n=54)	Девочки (n=34)	Статистика			
			F	p	KWT	P
Индекс Кердо	26,94±3,25 [22,33; 31,53]	34,96±5,03 [27,85; 42,08]	1,8	0,19	2,50	0,11
Индекс Хильдебрандта, ед.	4,26±0,12 [4,09; 4,43]	4,33±0,19 [4,07; 4,60]	0,10	0,75	0,08	0,8
Шкала Вейна, баллы	14,98±1,43 [12,97; 16,99]	12,64±1,87 [10,01; 15,28]	0,98	0,32	0,88	0,34

Заключение

Получены четкие взаимосвязи индекса Хильдебрандта и уровня контроля астмы, что говорит о рассогласовании дыхательной и сердечно-сосудистой систем по мере потери уровня контроля БА. Нами не выявлено отчетливой корреляции данного параметра с возрастом и полом, что упрощает его использование в клинической практике. Однако следует учитывать, что данный параметр чувствителен к абсолютному и относительному весу пациента ($r=0,33$, $p=0,0084$ и $r=0,29$, $p=0,0198$ соответственно). С другой стороны, это позволит обратить особое внимание на детей с отклонениями физического развития, имеющими избыточную массу тела и ожирение [14]. Однако в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации, позволяющие использовать данный индекс напрямую для оценки функций ВНС. Требуются дальнейшие исследования с привлечением оценки вариабельности сердечного ритма как классической методики изучения состояния ВНС для определения информативности индекса Хильдебрандта в оценке вегетативной регуляции. Индекс Кердо в наших исследованиях показал преобладание симпатикотонии при всех уровнях контроля БА, однако он в нашем исследовании продемонстрировал зависимость от возраста, массы, роста детей. Это, по-видимому, будет ограничивать его применение для оценки вегетативной регуляции при различных заболеваниях у детей.

Не установлено корреляции экспрессии назальных симптомов с исследованными вегетативными параметрами, за исключением пульсового и диастолического давления, что требует проведения дальнейших исследований. Значимая корреляция, установленная между пульсовым и диастолическим давлением и значениями шкал TNSS и SNOT-20, обусловлена, возможно, влиянием назальной обструкции на некоторые гемодинамические параметры, что, несомненно, требует дополнительного исследования. Медианные значения относительного индекса пульса свидетельствуют о потенциальном ослаблении парасимпатических и росте симпатических влияний у пациентов по мере потери контроля БА, что требует уточнения с привлечением метода оценки вариабельности сердечного ритма как золотого стандарта изучения вегетативной регуляции.

Данная статья не содержит конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asthma G.I.f. GINA report, global strategy for asthma management and prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> 2017.
2. Braid F., Brusselle G., Guastalla D., Ingrassia E., Nicolini G. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe / The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respir Res.* 2016. № 17 (1). P. 51; <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0374-z>.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
Naciona'nayal programma «Bronxial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika». M.: Original-maket, 2017. 160 s.
4. Елисева Т.И., Балаболкин И.И., Ошевенский Л.В., Прахов А.В. Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой. Н. Новгород: Изд-во Нижегородского университета, 2009. 151 с.
Eliseeva T.I., Balabolkin I.I., Oshevenkij L.V., Praxov A.V. Vegetativnaya reguljacija i variabel'nost' serdechnogo ritma u detej s bronxial'noj astmoj. N. Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskogo universiteta, 2009. 151 s.
5. de Freitas Dantas Gomes E.L., Costa D. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma. *World J Clin Cases.* 2015. № 3 (3). P. 301-309; <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i3.301>.
6. Lewis M.J., Short A.L., Lewis K.E. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma. *Respir Med.* 2006. № 100 (10). P. 1688-1705; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.019>.
7. Лебедево А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., Касьян М.С., Носова Е.В. и др. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма – новый взгляд на проблему вегетативной дисфункции у детей с бронхиальной астмой. *Медицинский вестник Юга России.* 2013. № 1. С. 37-41. DOI:10.21886/2219-8075-2013-1-37-41
Lebedenko A.A., Tarakanova T.D., Kozyreva T.B., Kas'yan M.S., Nosova E.V. i dr. Spektral'nyj analiz variabel'nosti serdechnogo ritma - novyj vzglyad na problemu vegetativnoj disfunkcii u detej s bronxial'noj astmoj. 2013. № 1. С. 37-41. DOI:10.21886/2219-8075-2013-1-37-41
8. Lutfi M.F. Patterns of heart rate variability and cardiac autonomic modulations in controlled and uncontrolled asthmatic patients. *BMC Pulm Med.* 2015. № 15. 119 p. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0118-8>.
9. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006. № 100 (4). P. 616-621; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>.
10. Liu A.H., Zeiger R., Sorkness C., Mahr T., Ostrom N. et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2007. № 119 (4). P. 817-825; <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.662>.
11. Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T., Marcus P., Murray J.J. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006. № 117 (3). P. 549-556; <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.011>.
12. Fleming S., Thompson M., Stevens R., Heneghan C., Pluddemann A. et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet.* 2011. № 377 (9770). P. 1011-1018; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62226-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62226-X).
13. Natale V., Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ Open.* 2014. № 4 (1). 3735 p; <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003735>.
14. Eliseeva T.I., Geppe N.A., Ignatov S.K., Soodaeva S.K., Tush E.V. et al. Relative Body Mass Index as a New Tool for Nutritional Status Assessment in Children and Adolescents with Bronchial Asthma. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2017. № 9 (1). P. 135-148; <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.17691/stm2017.9.1.18>
15. Nazarova E., Kuzmichev Y. The height-, weight- and BMI-for-age of preschool children from Nizhny Novgorod city, Russia, relative to the international growth references. *BMC Public Health.* 2016. № 16. 274 p; <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2946-8>.
16. Eliseeva T.I., Geppe N.A., Tush E.V., Khaletskaya O.V., Balabolkin I.I. et al. Body Height of Children with Bronchial Asthma of Various Severities. *Can Respir J.* 2017. P. 876-1404; <https://doi.org/10.1155/2017/8761404>.
17. Туш Е.В., Елисева Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Халецкая О.В. и др. Особенности физического развития детей и подростков, больных бронхиальной астмой. *Медицинский альманах.* 2017. № 47 (2). С. 52-56.
Tush E.V., Eliseeva T.I., Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Xaleckaya O.V. i dr. Oso-bennosti fizicheskogo razvitiya detej i podrostkov, bol'nyx bronxial'noj astmoj. *Medicinskij al'manah.* 2017. № 2. С. 52-56.
18. Kerdo I. An index for the evaluation of vegetative tonus calculated from the data of blood circulation. *Acta Neuroveg (Wien).* 1966. № 29 (2). P. 250-268.
19. Doeltgen S.H., Ridding M.C. Behavioural exposure and sleep do not modify corticospinal and intracortical excitability in the human motor system. *Clin Neurophysiol.* 2010. № 121 (3). P. 448-452; <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.11.085>.
20. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 752 с.
Vejn A. M. Vegetativnye rasstrojstva. Klinika, lechenie, diagnostika. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2003. 752 s.
21. Piccirillo J.F., Merritt M.G., Jr., Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002. № 126 (1). P. 41-47; <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.121022>.
22. Downie S.R., Andersson M., Rimmer J., Leuppi J.D., Xuan W. et al. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy.* 2004. № 59 (4). P. 406-414.
23. Krasilnikova S.V., Eliseeva T.I., Shakhov A.V., Geppe N.A. Capabilities of Nasal Videendoscopy in Diagnostics of Pharyngeal Tonsil Condition in Children with Bronchial Asthma. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2016. № 8 (3). P. 126-136; <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.3.15>
24. Krasilnikova S.V., Tush E.V., Babaev S.Y., Khaletskaya A.I., Popov K.S. et al. Endonasal Infrared Thermometry for the Diagnosis of Allergic Inflammation of the Nasal Mucosa in Patients with Bronchial Asthma. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2017. № 9 (4). P. 201-208; <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.17691/stm2017.9.4.25>.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ

В.С. Верещагина¹, Е.О. Зауралов², Т.И. Раздолькина¹

¹ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, г. Саранск,

²ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», г. Саранск

Верещагина Вероника Сергеевна – e-mail: versver@mail.ru

Дата поступления
13.03.2018

Введение. Геморрагический васкулит – наиболее частое в детском возрасте заболевание из группы системных васкулитов, встречающееся с частотой 10–20,4 на 100 000 детского населения. **Цель исследования:** изучение особенностей течения геморрагического васкулита у детей Республики Мордовия за период с 2011 по 2016 г. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 33 историй болезни детей с геморрагическим васкулитом, проходивших лечение в отделении онкологии Детской республиканской клинической больницы г. Саранска. **Результаты и обсуждение.** Среди наиболее значимых причин у большинства детей преобладали вирусно-бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, клинические проявления начинались чаще всего с кожного синдрома с последующим преобладанием кожно-суставной формы. Из лабораторных показателей значимыми были наличие диспротеинемии и повышение активности печеночных трансаминаз. Комплексная терапия геморрагического васкулита у детей в 97% случаев приводила к выздоровлению. **Заключение.** В связи с достоверно частыми вирусно-бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей, которые предшествовали развитию геморрагического васкулита, необходимы адекватная профилактика и лечение инфекций респираторного тракта в детском возрасте. В целях эффективной терапии важно строгое соблюдение постельного режима, элиминационной диеты, дезагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: дети, геморрагический васкулит, анамнез, клинические синдромы, лечение.

Introduction. Hemorrhagic vasculitis is the most frequent childhood disease of the systemic vasculitis group, occurring at a frequency of 10–20,4 per 100 000 children. **Objective.** To study the features of the course of hemorrhagic vasculitis in the children of the Republic of Mordovia for the period from 2011 to 2016. **Material and methods.** A retrospective analysis was made of 33 case histories of children with hemorrhagic vasculitis treated in the department of oncology of the Children's Republican Clinical Hospital in Saransk. **Results and discussion.** Among the most significant causes in most children, viral bacterial infections of the upper respiratory tract predominated, the clinical manifestations began most often with the skin syndrome, followed by the predominance of the cutaneous-articular form. Of the laboratory parameters, the presence of dysproteinemia and increased activity of hepatic transaminases were significant. Comprehensive therapy of hemorrhagic vasculitis in children resulted in 97% of cases of recovery. **The conclusion.** In connection with the reliably frequent viral bacterial infections of the upper respiratory tract, which preceded the development of hemorrhagic vasculitis, adequate prevention and treatment of infections of the respiratory tract in childhood is necessary. For the purpose of effective therapy, it is important to strictly adhere to bed rest, elimination diet, disaggregant and anticoagulant therapy.

Key words: children, hemorrhagic vasculitis, anamnesis, clinical syndromes, treatment.

Введение

Геморрагический васкулит (ГВ) – болезнь Шенлейна-Геноха, капилляротоксикоз, аллергическая пурпура – заболевание из группы системных васкулитов с преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек [1].

Геморрагический васкулит – наиболее частое в детском возрасте заболевание из группы системных васкулитов, встречающееся с частотой 10–20,4 (средняя 13,5) на 100 000 детей [2].

По данным ряда исследователей в последнее десятилетие заболеваемость детей ГВ увеличивается во всех возрастных группах, кроме того, данное заболевание характеризуется более тяжёлым течением и изменением клинических вариантов болезни, что представляет собой серьёзную медико-социальную проблему [1, 2]. В связи с этим изучение особенностей течения и лечения геморрагического васкулита на современном этапе приобретает особую значимость.

Цель работы: изучить особенности геморрагического васкулита у детей, проходивших лечение в отделении онкологии детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) г. Саранска с 2011 по 2016 годы.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 33 детей в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших стационарное обследование и лечение по поводу геморрагического васкулита в ДРКБ г. Саранска.

В группе обследованных детей с ГВ проведен анализ данных анамнеза заболевания и характера клинических проявлений геморрагического васкулита у детей Республики Мордовия (РМ).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 10,0 с расчетом относительных величин и определения достоверности.

Результаты и их обсуждение

С 2011 по 2016 год в РМ отмечается снижение численности детского населения: с 138 223 до 136 175 детей. Заболеваемость ГВ у детей, неравномерная по годам, также имела отчетливую тенденцию к снижению с 2011 (7,2 на 100 тыс. детского населения) к 2014 (0,7 на 100 тыс.) году, наибольший подъем заболеваемости наблюдался в 2011 году (7,2 на 100 тыс.), наименьший уровень – в 2014 г. (0,7 на 100 тыс.). Средняя заболеваемость у детей республики за шесть лет составила 4,0 на 100 тысяч детского населения (рис. 1).

ТАБЛИЦА.

Лабораторные показатели у детей с геморрагическим васкулитом

Лабораторный показатель	Абсолютное число детей	Процент (%)
Лейкоцитоз	12	36%
Повышение СОЭ	10	30%
Тромбоцитоз	3	9%
Диспротеинемия	20	60%*
Повышение печеночных трансаминаз	16	48%*
Повышение D-димера	3	9%
Повышение РФМК	1	3%
Укорочение времени АЧТВ	3	9%

Примечание: * – $p < 0,05$.

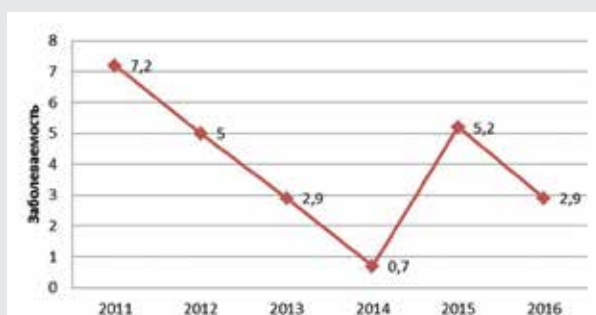


РИС. 1.

Динамика заболеваемости геморрагическим васкулитом у детей Республики Мордовия (2011–2016 гг.) на 100 тысяч детского населения.

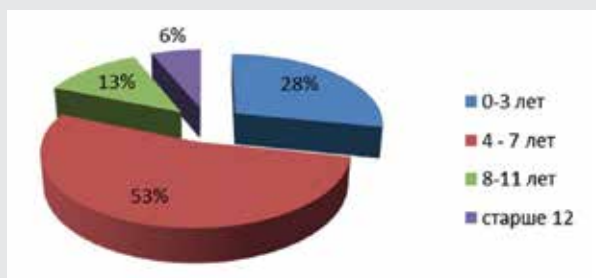


РИС. 2.

Возрастная структура больных с геморрагическим васкулитом (%).

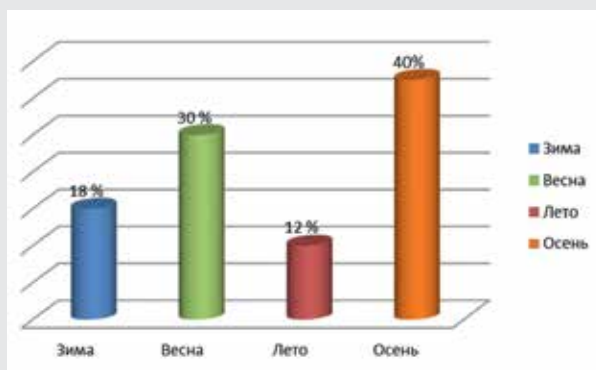


РИС. 3.

Распределение заболевших геморрагическим васкулитом в РМ по временам года в период с 2011 по 2016 год.

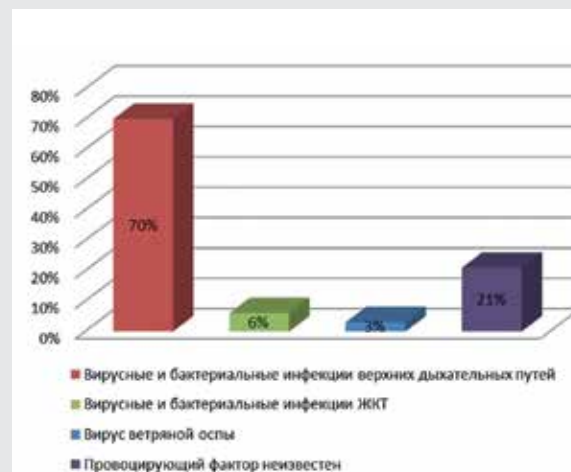


РИС. 4.

Причины, способствовавшие развитию заболевания (%).

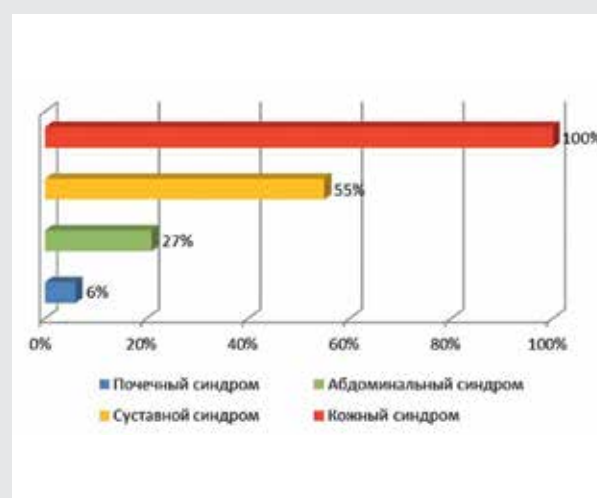


РИС. 5.

Частота встречаемости клинических синдромов при геморрагическом васкулите (%).

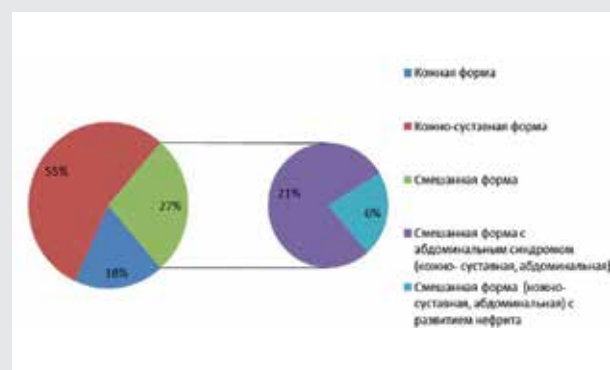


РИС. 6.

Частота встречаемости клинических форм при геморрагическом васкулите.

Несмотря на то, что по данным литературы в последнее десятилетие заболеваемость детей ГВ увеличивается [1, 2], данная тенденция к росту заболеваемости в РМ не наблюдается. Кроме того, она ниже (средняя 4,0 на 100 000), чем по данным литературы, которая составляет 10–20,4 (средняя 13,5) на 100 000 детей. При анализе возрастного состава установлено, что чаще болели дети в возрасте 4–7 лет (53%) и дети до 3 лет (28%), реже поступали дети 8–11 (13%) и старше 12 лет (6%). Около 73% детей болели ГВ в возрасте до 5 лет (рис. 2). Идентичные данные описаны большинством современных авторов [1–3].

Различия заболеваемости по половому признаку были следующие: чаще ГВ в РМ болели девочки (61%), реже мальчики (39%), хотя по данным литературы наблюдается противоположная ситуация [2]. Также было установлено, что городские дети составляют большую часть от общего числа обследованных (88%), что может быть связано с экологическим неблагополучием городов, с большей подверженностью стрессам [4].

У большинства детей (40%) начало заболевания отмечено в осенний период. Сравнительно реже поступали дети летом (12%). Зимой (18%) и весной (30%) отмечалось учащение случаев госпитализации детей с первичными проявлениями болезни (рис. 3), причем чаще дети болели в марте, сентябре и октябре. Таким образом, в большинстве случаев заболевание дебютирует в холодное время года [1, 2].

Анализ факторов, способствовавших развитию заболевания, показал, что достоверно чаще ($p < 0,05$) дебюту заболевания предшествовали вирусно-бактериальные инфекции верхних дыхательных путей (70%), аналогичные данные приводит большинство современных исследователей [1, 2, 5, 6]. У незначительного процента больных детей заболевание началось после кишечной инфекции – 6%, у 3% – после ветряной оспы. В анамнезе 21% детей не удалось установить причину заболевания (рис. 4). Аллергологический анамнез у большинства детей (88%) не был отягощен. У 12% детей в анамнезе удалось выявить склонность к аллергическим проявлениям: 6% имели проявления пищевой аллергии в младенческом возрасте, у одного больного (3%) отмечалась лекарственная аллергия и один ребенок (3%) страдал атопическим дерматитом.

Анализ клинической картины показал, что высыпания имели васкулитно-пурпурный вид – типичную локализацию – на нижних конечностях и присутствовали в клинике в 100% случаев [7]. Суставной синдром был в клинике у 18 детей (55%) и проявлялся одновременно с геморрагической сыпью. Особенностью современного течения геморрагического васкулита является более частая встречаемость абдоминального синдрома [1, 8, 9]. По нашим данным абдоминальный синдром был диагностирован у 9 детей (27%), почечный – у 2 детей (6%) (рис. 5). У одного ребенка на фоне геморрагического васкулита был диагностирован орхит (3%).

Самой частой клинической формой болезни была кожно-суставная форма (55%). Смешанной формой болели 27%, у 6% от общего числа заболевших был диагностирован капиллярно-токсический нефрит Шенлейн–Геноха. Исключительно кожная форма установлена у 18 детей (рис. 6). Наши данные согласуются с данными литературы о меньшей доле больных с исключительно кожной формой [10].

Тяжесть клинических проявлений зависела от выраженности кожного геморрагического синдрома, проявлений абдоминального синдрома и присоединения почечного син-

дрома. У большинства детей (82%) клинические проявления геморрагического васкулита были средней степени тяжести. У 15% больных детей заболевание протекало тяжело с упорным волнообразным течением кожной пурпуры, наличием некротических элементов, упорным абдоминальным синдромом, развитием нефрита. У трех детей (9%) заболевание проявлялось в легкой форме, с исключительно кожным, слабо выраженным геморрагическим синдромом.

Геморрагический васкулит достоверно чаще ($p < 0,05$) дебютировал кожным синдромом (90% случаев), абдоминальным – в 6% случаев, суставной синдром встречался у 3% детей.

При анализе результатов лабораторных методов исследования было установлено, что в общем анализе крови у 36% отмечался умеренный лейкоцитоз, у 30% повышенное СОЭ, что не является специфичным для геморрагического васкулита, однако может косвенно указать на возможный этиологический фактор: вирусную или бактериальную инфекцию [11]. У 9% детей отмечался тромбоцитоз.

У 60% детей достоверно чаще в биохимическом анализе крови отмечалось наличие диспротеинемии с увеличением α_2 - и γ -фракций глобулинов, у 48% больных ($p < 0,05$) имело место повышение активности печеночных трансаминаз, что также является неспецифическим маркером геморрагического васкулита.

Коагулограмма является обязательным диагностическим компонентом геморрагического васкулита, от показателей которого зависит терапевтическая тактика. Хотя изменение коагулологических тестов не является непременным условием для постановки диагноза геморрагического васкулита и эти параметры могут быть в пределах нормы [12]. Анализ результатов коагулограмм показал, что у 9% детей наблюдалось увеличение D-димера, и один ребенок (3%) показал повышение содержания растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ) (таблица). У 9% детей отмечалось изменение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в сторону укорочения, что свидетельствовало о процессах гиперкоагуляции в системе гемостаза.

Лечение геморрагического васкулита было комплексным, направленным на терапию фонового заболевания, купирование развившихся клинических синдромов, достижение ремиссии, профилактику обострений.

В острый период болезни всем детям (100%) назначалось ограничение двигательной активности (постельный режим) до стойкого исчезновения геморрагических высыпаний; через 5–7 дней после последних высыпаний режим постепенно становился менее строгим. При нарушении постельного режима возможны повторные высыпания, объясняемые как «ортостатическая пурпура». В среднем длительность такого режима составляла 2–4 недели. При нефрите длительность постельного режима зависит от его течения. Возобновление геморрагических высыпаний требует возврата к постельному режиму [10].

Очень важно исключить дополнительную сенсibilизацию больных, в т. ч. и пищевыми аллергенами, поэтому необходима элиминационная (гипоаллергенная) диета, которая назначалась в 100% случаев. Исключаются экстрактивные вещества, яйцо, шоколад, какао, кофе, цитрусовые, клубника, земляника, красные яблоки, сдоба, продукты промышленного консервирования, а также индивидуально непереносимые пищевые продукты. При абдоминальном синдроме назнача-

лась диета № 1, при тяжелом нефрите — диета № 7. Базисная терапия ГВ включает применение антиагрегантной, антикоагулянтной терапии, по показаниям ГК [1].

Учитывая тот факт, что в системе гемостаза у детей с геморрагическим васкулитом, как правило, развиваются процессы гиперкоагуляции, антиагрегантную терапию получали все пролеченные дети (100 %). Трем детям (9%) для купирования симптомов заболевания было достаточно назначения антиагрегантов и дополнительной патогенетической терапии, включающей назначение энтеросорбентов, антигистаминных препаратов и сосудистых средств (пентоксифиллина).

На купирование процесса гиперкоагуляции и тромбообразования было направлено также назначение антикоагулянтной терапии, которая проводилась 30 детям (90%) на фоне терапии антиагрегантами, из них 17 детям с кожно-суставной формой ГВ, 9 детям со смешанной формой, 4 — с кожной формой. Терапевтическая доза гепарина при ведении больных с кожной формой ГВ составляла в среднем 220 ЕД/кг/сут. (от 180 до 250 ЕД/кг/сут.), при кожно-суставной форме — 285 ЕД/кг/сут. (от 200 до 350 ЕД/кг/сут.), при смешанной — 345 (от 200 до 350 ЕД/кг/сут.). В 100% случаев для терапии ГВ использовали нефракционированный гепарин в виде внутривенных инфузий. Курсы терапии гепарином проводили от 14 дней до 1,5 месяца, отмену осуществляли постепенно.

Показаниями к назначению глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) при геморрагическом васкулите являются: упорное волнообразное течение кожной пурпуры, наличие некротических элементов, упорный абдоминальный синдром, нефрит [1]. В ходе нашего исследования ГКС получали 5 детей (15%), из них 3 ребенка (9%) со смешанной формой ГВ, 1 (3%) с кожно-суставной и 1 (3%) с рецидивирующим течением кожной формы ГВ. Терапия ГКС проводилась в сочетании с антикоагулянтами и дезагрегантами. Доза ГКС составляла в среднем 2 мг/кг/сутки.

Двум детям (6%) ввиду устойчивости к стандартному лечению использовали свежемороженную плазму. Данный метод способствует нормализации свойств крови, снимает спазм сосудов, улучшает микроциркуляцию, повышает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, повышает чувствительность больных к препаратам [13].

При лечении одного ребенка (3%) с тяжелым течением нефрита, абдоминального синдрома использовали плазмаферез. Применение плазмафереза показано с целью устранения из циркуляции токсинов и бактерий, воспалительных субстанций, продуктов нарушенного метаболизма, антител, иммунных комплексов, криоглобулинов. Плазмаферез способствует нормализации реологических свойств крови, снимает спазм сосудов, улучшает микроциркуляцию, повышает функциональную активность кроветворных и иммунокомпетентных клеток, стимулирует систему комплемента [14].

Антибактериальную терапию получали 84% детей, 16% детей получали противогельминтные препараты.

Комплексная терапия геморрагического васкулита в 97% случаев приводила к выздоровлению. Лишь один ребенок (3%) с тяжелым течением капиллярно-токсического нефрита был переведен в отделение нефрологии.

Заключение

Таким образом, наиболее часто дебюту геморрагического васкулита у детей в Республике Мордовии достоверно чаще предшествовали вирусно-бактериальные инфекции верхних дыхательных путей (70%). При этом заболевание в

большинстве случаев дебютирует кожным синдромом с преобладанием кожно-суставной формы болезни (55%).

По данным лабораторных анализов у большей части детей достоверно чаще в биохимическом анализе крови отмечалось наличие диспротеинемии с увеличением α_2 - и γ -фракций глобулинов и повышение активности печеночных трансаминаз у 60% и 48% соответственно.

Комплексная терапия геморрагического васкулита у детей в 97% случаев приводила к выздоровлению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лыскина Г.А. Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна-Геноха у детей. Педиатрия. 2011. № 6. С. 131-136.
Lyskina G.A. Nekotorye aspekty razvitiya, techeniya i lecheniya bolezni Shenlejna-Genoxa u detej. Pediatriya. 2011. № 6. S. 131-136.
2. Piram M., Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. Curr Opin Rheumatol. 2013. Vol. 25. P. 171.
3. Геппе Н.А. Руководство по детской ревматологии / под ред. Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 566-573.
Geppe N.A. Rukovodstvo po detskoj revmatologii / pod red. N.S. Podchernyayevoy, G.A. Lyskinoy. M.: GEOTAR-Media, 2011. S. 566-573.
4. Подчерняева Н.С. Предикторы развития нефрита при болезни Шейнлена-Геноха у детей. Лечение и профилактика. 2015. № 1. С. 5-6.
Podchernyayeva N.S. Prediktory razvitiya nefrita pri bolezni Shenlejna-Genoxa u detej. Lechenie i profilaktika. 2015. № 1. S. 5-6.
5. Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И., Юнусова Е.И. Васкулиты кожи. Дневник казанской медицинской школы. 2014. № 1. С. 54-59.
Yusupova L.A., Garaeva Z.Sh., Mavlyutova G.I., Yunusova E.I. Vaskulity kozhi. Dnevnik kazanskoy medicinskoj shkoly. 2014. № 1. S. 54-59.
6. Щегловитова О.Н., Миронченкова Е.В., Скланкина Н.Н., Болдырева Н.В. Вирусная инфекция сосудистого эндотелия: иммунологические аспекты. Медицинская иммунология. 2011. № 4-5. С. 415.
Shcheglovitova O.N., Mironchenkova E.V., Sklyankina N.N., Boldyreva N.V. Virusnaya infekciya sosudistogo endoteliya: immunologicheskie aspekty. Medicinskaya immunologiya. 2011. № 4-5. S. 415.
7. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск. 2014. С. 198-200.
Vojzexovskij V.V., Landyshev Yu.S., Celujko S.S., Zabolotskix T.V. Gemoragicheskij sindrom v klinicheskoy praktike. Blagoveshhensk. 2014. S. 198-200.
8. Hung S.P., Yang Y.H., Lin Y.T., Wang L.C. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children. Pediatr. Neonatol. 2012. Vol. 50. P. 162-168.
9. Kang Y., Park J., Kang M. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura. Korean Med. Sci. 2014. Vol. 29. P. 198-203.
10. Максимович Н.А., Лашковская Т.А., Гузаревиц В.Б., Кизелевич А.И., Малышко Н.А., Осипова Е.А. Особенности современного течения и лечебная тактика геморрагического васкулита у детей. Охрана материнства и детства. 2011. № 17. С. 39-41.
Maksimovich N.A., Lashkovskaya T.A., Guzarevich V.B., Kizelevich A.I., Malysheko N.A., Osipova E.A. Osobennosti sovremennogo techeniya i lecheniya gemoragicheskogo vaskulita u detej. Ohrana materinstva i detstva. 2011. № 17. S. 39-41.
11. Румянцев А.Г. Классификация, дифференциальная диагностика и лечение системных васкулитов у детей и взрослых. Доктор.ру. 2016. № 5. С. 6-14.
Rumyantsev A.G. Klassifikaciya, differencial'naya diagnostika i lechenie sistemnyx vaskulitov u detej i vzroslyx. Doctor.ru. 2016. № 5. S. 6-14.
12. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Проблемы диагностики и лечения тяжелого геморрагического васкулита. Медицинский алфавит. 2013. № 2. С. 28-31.
Skvorcov V.V., Tumarenko A.V. Problemy diagnostiki i lecheniya tyazhelogo gemoragicheskogo vaskulita. Medicinskij alfavit. 2013. № 2. S. 28-31.
13. Ефремова О.Д., Придатчина Л.С., Расторгуева Г.А., Данкова М.Д., Губарева Н.А. Эффективность применения свежемороженой плазмы при лечении геморрагического васкулита. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. № 4. С. 210-211.
Efremova O.D., Pridatchina L.S., Rastorgueva G.A., Dankova M.D., Gubareva N.A. Effektivnost' primeneniya svezhezamozrozennoj plazmy pri lechenii gemoragicheskogo vaskulita. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya. 2011. № 4. S. 210-211.
14. Болотова В.В. Опыт применения плазмафереза при геморрагическом васкулите. Гематология и трансфузиология. 2015. № 4. С. 62-63.
Bolotova V.V. Opyt primeneniya plazmofereza pri gemoragicheskom vaskulite. Gematologiya i transfuziologiya. 2015. № 4. S. 62-63.

ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ И МАРКЕРЫ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

П.С. Даричев¹, Н.В. Романова¹, А.А. Храмов¹, Д.А. Шукина¹, О.Н. Гуменюк¹, Е.В. Туш¹, Т.И. Елисеева¹, О.В. Халецкая¹, С.В. Кузнецова¹, Т.Е. Потемина¹, Л.В. Ошевенский², А.Б. Строганов¹,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Н. Новгород

Халецкая Ольга Владимировна – e-mail: ovh14@mail.ru

Дата поступления
16.03.2018

Актуальность. Результаты терапии расстройств мочеиспускания остаются неудовлетворительными примерно в 20% случаев. Одной из возможных причин является «недоучет» состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у данной категории пациентов. **Цель исследования:** изучение особенностей функционирования вегетативной нервной системы в зависимости от функции мочевого пузыря и взаимосвязи вегетативных параметров с дисплазией соединительной ткани у данных пациентов. **Материал и методы.** Было обследовано 32 девочки от 5 до 13 лет ($8,56 \pm 2,14$ года), находившихся на лечении в нефрологическом отделении МЛПУ ДГКБ № 1 г. Нижнего Новгорода в связи с расстройствами мочеиспускания. Всем детям было выполнено стандартное клиническое обследование, оценка расстройств мочеиспускания по Л.Е. Вишневному и урофлоуметрия, запись вариабельности сердечного ритма (ВСР), степень дисплазии соединительной ткани оценивали по таблице Т.Т. Милковской–Димитровой в модификации Л.Н. Аббакумовой. **Результаты и их обсуждение.** У 29 пациенток выявлены признаки дисплазии соединительной ткани, более выраженные у больных с гипорефлекторным мочевым пузырем ($3,81 \pm 1,45$ балла) по сравнению с гиперрефлекторным ($3,18 \pm 1,87$ балла), различия статистически недостоверны ($p=0,43$). Для пациентов с гиперрефлекторным вариантом характерно общее усиление активности вегетативной регуляции, и особенно ее парасимпатического звена, по сравнению с пациентами с гипорефлекторным вариантом. Пациенты с гипорефлекторным вариантом демонстрируют выраженную симпатикотонию. Данные изменения характерны как для частотного анализа ВСР, так и для статистического анализа сердечного ритма. **Заключение.** Выявленные особенности требуют обязательного учета и коррекции терапии.

Ключевые слова: расстройства мочеиспускания, дети, дисплазия соединительной ткани, вегетативная регуляция.

Relevance. The results of therapy for urination disorders remain unsatisfactory in about 20% of cases. One of the possible causes is underestimation of the autonomic nervous system (VNS) state in this category of patients. The aim of research is to study the peculiarities of the autonomic nervous system depending on the function of the bladder and the relationship of vegetative parameters with connective tissue dysplasia in these patients. **Material and methods.** The study surveyed 32 girls from 5 to 13 years (of $8,56 \pm 2,14$ years) that were treated in connection with urinary disorders at the Nephrology department of «Nizhny Novgorod Children's clinical hospital» № 1. All children underwent a standard clinical examination, assessment of disorders of urination according to Vishnevsky L.E. and uroflowmetry, recording of heart rate variability (HRV). The degree of connective tissue dysplasia was assessed by the table of T.T. Milkovskiy Dymytrova in the modification of L.N. Abbakumova. **Results and discussion.** In 29 patients signs of connective tissue dysplasia were revealed, more pronounced in patients with hyporeflexive bladder ($3,81 \pm 1,45$ points) compared to hyperreflexive ($3,18 \pm 1,87$ points); the differences are statistically unreliable ($p=0,43$). For patients with a hyperreflexive variant the general increase in the activity of vegetative regulation and especially of its parasympathetic compartment is characteristic in comparison with patients with a hyporeflexive variant. Patients with hyporeflexive variant demonstrate prevalence of sympathetic compartment tone. These changes are typical for the frequency analysis of HRV and statistical evaluation of heart rate. **Conclusion.** The revealed features require compulsory registration and correction of the therapy.

Key words: the urination disorders, the children, the connective tissue dysplasia, the vegetative regulation.

Актуальность

Несмотря на усилия исследователей, фармакологов, практических врачей, результаты терапии расстройств мочеиспускания остаются неудовлетворительными примерно в 20% случаев [1], при их распространенности в европейской популяции от 1,8 до 30,5% [2]. Одной из возможных причин этого является «недоучет» состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у данной категории пациентов. Еще в прошлом веке М.Д. Джавад-Заде указывал, что в патогенезе детрузорной гиперактивности у детей большую роль играет повышенная чувствительность детрузора к медиатору парасимпатической нервной системы ацетилхолину [3]. Однако

единого мнения о состоянии ВНС у данной когорты пациентов до настоящего времени не сформировано. Возможно, это связано с неоднородностью самих исследуемых групп.

Основным объективным методом оценки функционирования ВНС в настоящее время является метод вариабельности сердечного ритма (ВСР). Показано, что при гиперактивном мочевом пузыре у взрослых женщин общая мощность спектра ВСР выше, а также преобладает парасимпатическая активность по сравнению с мужчинами, имеющими тот же диагноз [4]. О преобладании активности парасимпатического звена ВНС у женщин с гиперактивным мочевым пузырем

свидетельствуют исследования Ф.И. Костева с соавт. [5]. В то же время нашей коллегой Е.С. Застело установлено, что при гиперрефлекторном мочевом пузыре у 70% пациентов отмечается преобладание симпатикотонических влияний, с усилением симпатикотонии при проведении клиноортостатической пробы. При гипорефлекторном мочевом пузыре у 83,3% пациентов отмечено преобладание ваготонии с усилением нейрогуморальных влияний при проведении клиноортостатической пробы [6]. В наших предыдущих исследованиях у пациентов с гипорефлекторным мочевым пузырем также была отмечена исходная парасимпатикотония, ассоциированная со снижением симпатической активации [8]. Ф.Ф. Антоненко указывает, что у детей с энурезом преобладает смешанный вариант расстройств вегетативной регуляции, а учет характера расстройств позволяет осуществлять дифференцированную терапию [7].

Кроме того, в последние годы пристальное внимание уделяется ассоциации нарушений мочеиспускания с синдромом дисплазии соединительной ткани. Так, например, в работе Т.А. Крыгановой показано, что у детей с тяжелой дисплазией соединительной ткани при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса чаще встречается гиперактивный мочевой пузырь [9]. При этом остается малоизученной взаимосвязь дисплазии соединительной ткани и вегетативного статуса у детей с нарушениями мочеиспускания [10, 11].

Цель настоящего исследования: изучить особенности функционирования вегетативной нервной системы в зависимости от функции мочевого пузыря и взаимосвязь вегетативных параметров с дисплазией соединительной ткани у данных пациентов.

Материал и методы

Для выяснения закономерностей изменения вегетативной регуляции у пациентов с нарушениями функции мочевого пузыря были обследованы 32 девочки препубертатного возраста от 5 до 13 лет ($8,56 \pm 2,14$ года), находившихся на лечении в нефрологическом отделении МЛПУ ДГКБ № 1 г. Н. Новгорода в связи с расстройствами мочеиспускания. В исследование не включались дети с активным микробно-воспалительным процессом в мочевых путях, а также с органической патологией мочевых путей, требующих хирургической коррекции. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом НижГМА. Информированное согласие получено от родителей пациентов, не достигших 15-летнего возраста, согласно Федеральному закону «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. № 5487-1. Всем детям было выполнено стандартное клиническое обследование.

Группы пациентов с различным типом функционирования мочевого пузыря были выделены клинически на основании опросника Е.Л. Вишневого [12] в сопоставлении с результатами урофлоуметрии, в группу 1 вошли 16 девочек с гипорефлекторным мочевым пузырем, в группу 2 – 16 девочек с гиперрефлекторным мочевым пузырем.

Исследование вегетативного гомеостаза проведено методом записи ВСР в положениях лежа и стоя (прибор «Поли-Спектр-8Е/8В») и анализом записей с использованием комплекса «Поли-Спектр © Нейрософт, 1996–2009». Большим исследовались следующие показатели [13].

Статистические:

1. RR (NN) – среднее значение кардиоинтервала, демонстрирует сложившийся на момент исследования баланс между парасимпатическим и симпатическим отделами ВНС.

2. SDNN (standart deviation of the NN interval) – стандартное отклонение величин нормальных RR-интервалов, отражает суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

3. RMSSD – квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных N-N интервалов, характеризует преимущественно активность парасимпатического отдела ВНС.

Спектральные:

1. TP (total power) – суммарная мощность спектра сердечного ритма, усиление симпатических воздействий приводит к уменьшению общей мощности спектра, активация вагуса приводит к обратному воздействию.

2. HF (high frequency) – мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц), отражает активность парасимпатического отдела ВНС, сопряженную с дыханием.

3. LF (low frequency) – мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц), т. е. вклад «медленных» колебаний, отражает, возможно, совокупную активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

4. VLF (very low frequency) – мощность в диапазоне сверхнизких частот (0,015–0,04 Гц, иногда 0,003–0,04 Гц). Отражает активность центральных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма.

5. Коэффициент LF/HF – отношение мощности низких частот к мощности высоких, коэффициент симпатовагального баланса.

ИН – индекс напряжения, или стресс-индекс (SI), характеризует активность симпатического отдела вегетативной нервной регуляции.

Степень дисплазии соединительной ткани оценивали по таблице Т.Т. Милковской–Димитровой в модификации Л.Н. Аббакумовой [14].

Статистический анализ. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, [Q1; Q3] – 95% доверительный интервал. Взаимосвязь между параметрами оценивали с использованием регрессионных линейных моделей, сравнение между величинами проводили, применяя статистические анализы ANOVA (F) и Kruskal–Wolles test (KWT), а также t-критерий Стьюдента. Уровень различий считали значимым при $p < 0,05$. Статистические исследования были выполнены с помощью программы StatGraphics Centurion, trial version для Windows.

Результаты и их обсуждение

У 29 девочек были выявлены признаки дисплазии 1-й степени, у 1 – средней степени, тяжелая дисплазия не была выявлена ни у одного ребенка, 2 человека признаков дисплазии не имели. Среди признаков дисплазии преобладали такие проявления, как гипермобильность суставов – у 5 (15%), приросшие мочки уха – у 6 (19%), сколиоз – у 6 (19%), клинодактилия мизинца – у 6 (19%), легкое возникновение гематом – у 9 (28%), бледность кожи – у 10 (31%), астеническое телосложение – у 11 (34%) пациентов. В группе детей с гипорефлекторным мочевым пузырем выраженность признаков дисплазии была выше ($3,81 \pm 1,45$ балла) по сравнению с гиперрефлекторным ($3,18 \pm 1,87$ балла), различия статистически недостоверны ($p = 0,43$).

ТАБЛИЦА 1.

Значения параметров спектрального анализа ВСР у детей с дисфункцией мочевого пузыря в зависимости от вида дисфункции

Часть спектра		Гипофункция (n=16)	Гиперфункция (n=16)	Статистика			
				F	p	KWT	P
TP, мс ²	покой	3479,33±1828,6 [1650,73; 5307,94]	6052,44±2220,77 [3831,66; 8273,21]	3,6	0,0679	5,81	0,0158
	ортостаз	3867,14±1551,2 [2315,96; 5418,34]	7436,21±4772,41 [2663,81; 12208,6]	2,36	0,1365	2,29	0,1294
	статистика	t=-0,35; p=0,7324	t=-0,59; p=0,5597	—	—	—	—
LF, мс ²	покой	1160,87±639,32 [521,55; 1800,18]	1856,06±706,65 [1149,41; 2562,71]	2,41	0,1315	3,02	0,0819
	ортостаз	1049,21±302,73 [746,48; 1351,95]	1968,93±992,33 [976,60; 2961,26]	3,67	0,0665	1,54	0,2147
	статистика	t=0,33; p=0,7431	t=-0,20; p=0,8408	—	—	—	—
HF, мс ²	покой	1437,53±941,55 [495,98; 2379,08]	2512,81±1201,2 [1311,61; 3714,02]	2,22	0,1466	4,39	0,0361
	ортостаз	513,5±223,68 [289,81; 737,18]	2967,0±2843,66 [123,34; 5810,66]	3,45	0,0745	3,99	0,0456
	статистика	t=1,98; p=0,0575	t=-0,33; p=0,7425	—	—	—	—
VLF, мс ²	покой	881,27±321,15 [560,12; 1202,42]	1683,0±557,32 [1125,68; 2240,32]	6,83	0,0140	6,6	0,0101
	ортостаз	2297,21±1321,93 [975,29; 3619,14]	2500,14±1269,5 [1230,65; 3769,64]	0,06	0,8128	0,33	0,5657
	статистика	t=-2,32; p=0,0282	t=-1,33; p=0,1952	—	—	—	—
LF/HF	покой	1,29±0,48 [0,81; 1,77]	1,12±0,61 [0,51; 1,73]	0,23	0,6366	2,08	0,1489
	ортостаз	2,98 +/- 1,07 [1,91; 4,05]	1,47 +/- 0,49 [0,97; 1,96]	7,58	0,0106	6,27	0,0122
	статистика	t=-3,16; p=0,0039	t=-0,94; p=0,3559	—	—	—	—

ТАБЛИЦА 2.

Корреляция параметров спектрального анализа ВСР у детей с дисфункцией мочевого пузыря в зависимости от проявлений дисплазии соединительной ткани. Данные представлены в виде R (p), где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости

	Дисплазия, баллы	
	покой	ортостаз
TP, мс ²	-0,32 (0,083)	-0,19 (0,33)
LF	-0,36 (0,0495)	-0,31 (0,11)
HF, мс ²	-0,23 (0,225)	-0,15 (0,4544)
VLF, мс ²	-0,36 (0,050)	-0,12 (0,5595)

ТАБЛИЦА 4.

Корреляция параметров ВСР у детей в состоянии покоя с дисфункцией мочевого пузыря в зависимости от проявлений дисплазии соединительной ткани. Данные представлены в виде R (p), где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости

	Дисплазия, баллы	
	покой	ортостаз
NN, мс	-0,19 (0,3082)	-0,31 (0,0816)
SDNN, мс	-0,37 (0,0371)	-0,26 (0,1525)
RMSSD, мс	-0,29 (0,1088)	-0,23 (0,2074)
ИН, y.e.	0,40 (0,0218)	0,40 (0,0229)

ТАБЛИЦА 3.

Статистические параметры ВСР у детей с дисфункцией мочевого пузыря в зависимости от вида дисфункции

Стат. параметр		Гипофункция (n=16)	Гиперфункция (n=16)	Статистика			
				F	p	KWT	P
NN, мс	покой	662,19±52,98 [609,20; 715,17]	727,94±56,16 [671,77; 784,1]	3,29	0,0795	2,44	0,1176
	ортостаз	546,06±18,32 [527,75; 564,38]	595,37±44,15 [551,22; 639,53]	4,84	0,0357	4,14	0,0418
	статистика	t = 4,42; p = 0,0001	t = 3,95; p = 0,0004	—	—	—	—
SDNN, мс	покой	48,87±12,63 [36,24; 61,51]	68,44±13,39 [55,04; 81,83]	5,13	0,0309	4,62	0,0360
	ортостаз	44,62±8,55 [36,07; 53,18]	69,56±22,38 [47,18; 91,94]	4,92	0,0342	4,38	0,0363
	статистика	t=0,59; p=0,5571	t=-0,09; p=0,9274	—	—	—	—
RMSSD, мс	покой	46,5±16,13 [30,37; 62,63]	67,25±18,09 [49,16; 85,34]	3,33	0,0780	2,87	0,0897
	ортостаз	25,87±8,89 [16,98; 34,77]	65,25±36,37 [28,88; 101,62]	5,02	0,0325	3,55	0,0593
	статистика	t=2,39; p=0,0235	t=0,10; p=0,9171	—	—	—	—
ИН, y.e.	покой	154,13±76,51 [77,62; 230,64]	80,22±35,21 [45,00; 115,43]	3,50	0,0712	2,75	0,0972
	ортостаз	157,01±53,84 [103,17; 210,86]	100,47±62,03 [38,45; 162,49]	2,15	0,1527	5,46	0,0194
	статистика	t=-0,06; p=0,9481	t=-0,61; p=0,5495	—	—	—	—

У детей из первой группы преобладающими жалобами были редкие мочеиспускания – в 8 (50%) случаях, дневное недержание мочи – в 10 (63%), а в 6 (38%) случаях – ночное недержание мочи, во второй группе – поллакиурия – 8 (50%) случаев, ночное недержание мочи – 8 (50%) случаев.

При изучении ВСП установлено следующее (таблица 1): у детей с гиперрефлекторным мочевым пузырем общая мощность спектра статистически значимо выше ($6052,44 \pm 2220,77$), чем у больных с гипорефлекторным вариантом дисфункции ($3479,33 \pm 1828,6$, $KWT=5,81$; $p=0,0158$). Мощность низкочастотной (LF) составляющей спектра в положении лежа ниже при гипорефлекторном варианте дисфункции мочевого пузыря, чем при гиперфункции ($1160,87 \pm 639,32$ против $1856,06 \pm 706,65$, $KWT=3,02$; $p=0,0819$). Мощность высокочастотной (HF) составляющей спектра ВСП в положении лежа у пациентов с гипорефлекторным вариантом ($1437,53 \pm 941,547$) статистически значимо уступает группе пациентов с гиперрефлексией ($2512,81 \pm 1201,2$; $p=0,0361$).

При переходе в ортостатическое состояние мощность HF снижается у больных с гипорефлекторным вариантом до $513,5 \pm 223,68$ мс² (и соответственно достоверно значимо меняется значение коэффициента LF/HF с $1,29 \pm 0,48$ до $2,98 \pm 1,07$, $p=0,0039$), а с гиперрефлекторным вариантом сохраняется выраженная парасимпатикотония, что согласуется с литературными данными [4] и с установленной М.Д. Джавад-Заде с соавт. гиперчувствительностью детрузора к ацетилхолину у данной категории больных [3]. Следует отметить также достоверное возрастание гуморально-метаболической составляющей (VLF) у пациентов с гипорефлекторным мочевым пузырем (с $881,27 \pm 321,15$ до $2297,21 \pm 1321,93$, $p=0,0282$) при переходе в положение ортостаза.

Таким образом, установлена взаимосвязь особенностей вегетативной регуляции с дисфункцией мочевых путей у детей. Для пациентов с гиперрефлекторным вариантом характерно общее усиление активности вегетативной регуляции и особенно ее парасимпатического звена по сравнению с пациентами с гипорефлекторным вариантом. В исследованиях М.Д. Джавад-Заде показал, что гипорефлекторный вариант дисфункции мочевого пузыря сопряжен с глубокими нарушениями метаболизма в стенке детрузора [3], с вероятным развитием ареактивности вегетативной нервной системы. Об этом косвенно может свидетельствовать и усиление гуморально-метаболических влияний при переходе в положение ортостаза.

При анализе корреляции состояния ВНС с выраженностью дисплазии соединительной ткани выявлены следующие изменения (таблица 2). В состоянии покоя отмечается достоверная отрицательная корреляция ($r=-0,36$, $p=0,0495$) выраженности дисплазии и мощности низкочастотной составляющей, отвечающей за симпатикотонию, при переходе в положение ортостаза данная зависимость сохраняется в виде тенденции ($r=-0,31$, $p=0,1096$). В целом получается, чем выше выраженность дисплазии, тем меньше исходный фон и вегетативное обеспечение деятельности.

При анализе вариабельности сердечного ритма (таблица 3) у больных с гиперрефлекторным мочевым пузырем

по сравнению с гипорефлекторным вариантом отмечают достоверно более высокие показатели SDNN в состоянии покоя ($68,44 \pm 13,39$ против $48,87 \pm 12,63$), а при переходе в вертикальное положение – SDNN ($69,56 \pm 22,38$ против $44,62 \pm 8,55$, $KWT=4,38$; $p=0,0363$), NN ($595,37 \pm 44,15$ против $546,06 \pm 18,32$, $KWT=4,14$; $p=0,0418$), RMSSD ($65,25 \pm 36,37$ против $25,87 \pm 8,89$, $KWT=3,55$; $p=0,0593$), а также более низкие показатели индекса напряжения ($100,47 \pm 62,03$ против $157,01 \pm 53,84$, $KWT=5,46$; $p=0,0194$). Данные изменения могут свидетельствовать о выраженной парасимптоматике у больных с гиперрефлекторным мочевым пузырем. А вот у пациентов с гипорефлекторным мочевым пузырем имеются признаки активации симпатического звена вегетативной нервной системы. Полученные при частотном анализе ВСП данные согласуются с результатами статистического анализа сердечного ритма.

Следует отметить достоверно значимое снижение показателя RMSSD в ортостазе с $46,5 \pm 16,13$ до $25,87 \pm 8,89$ ($p=0,0235$) у больных с гипорефлекторным мочевым пузырем, тогда как у больных с гиперрефлексией он остался практически неизменным. Это может свидетельствовать о повышении уровня симпатической регуляции у детей с гипорефлекторным мочевым пузырем.

При анализе взаимосвязи параметров ВСП и признаков дисплазии соединительной ткани (таблица 4) отмечается выраженная отрицательная корреляция SDNN ($r=-0,37$, $p=0,0371$) в состоянии покоя и положительная корреляция ($r=0,4$) индекса напряжения в обе фазы исследования, что может свидетельствовать о напряжении симпатического отдела вегетативной нервной системы у больных с дисплазией соединительной ткани по мере усиления проявлений дисплазии, более выраженной по нашим данным у пациентов 1-й группы.

Заключение

Для больных с гиперрефлекторным мочевым пузырем характерна парасимпатикотония как в положении лежа, так и в состоянии ортостаза. Одной из причин данного состояния является изначально высокая чувствительность к ацетилхолину, возможно, и обуславливающая течение заболевания. Для гипорефлекторного варианта дисфункции более характерна активация симпатического звена при очень высокой реактивности парасимпатического звена, и усиление гуморально-метаболических изменений при переходе в положение ортостаза. Для больных с сопутствующей дисплазией соединительной ткани характерно более низкое вегетативное обеспечение деятельности и активация симпатического отдела вегетативной нервной системы. Можно предположить, что сама дисплазия соединительной ткани является для организма причиной хронического стресса, отражением чего является симпатикотония. Выявленные особенности требуют обязательного учета и коррекции терапии.

Согласно популяционным исследованиям, пациенты с нарушениями мочеиспускания страдают от коморбидных состояний, в том числе бронхиальной астмы [14]. У детей с гиперрефлекторным мочевым пузырем общая мощность спектра сравнима с таковой у пациентов с частичным уровнем контроля бронхиальной астмы – 5970 ± 4874 мс². Мощность низкочастотной (LF) составляющей спектра при

гиперфункции сравнима с пациентами с частичным контролем активности бронхиальной астмы ($1580 \pm 1110 \text{ мс}^2$), тогда как дети с полным контролем имеют параметры, сходные с гипорефлекторным вариантом дисфункции ($960 \pm 641 \text{ мс}^2$). Таким образом, при анализе результатов предыдущих собственных исследований [14] выявлены синхронные изменения у больных бронхиальной астмой с плохим уровнем контроля и гиперрефлекторным моче-вым пузырем, что косвенно подтверждает возможность общего патогенеза этих состояний.

ЛИТЕРАТУРА

- Meijer E.F.J. et al. Central inhibition of refractory overactive bladder complaints, results of an inpatient training program. *Journal of Pediatric Urology*. 2015. Vol. 11 (1). P. 1-5.
- Milsom Ian et al. Global Prevalence and Economic Burden of Urgency Urinary Incontinence: A Systematic Review. *European Urology*. 2014. Vol. 65 (1). P. 79-95.
- Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневецкий Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина, 1989. 384 с.
Dzhavad-Zade M.D., Derzhavin V.M., Vishnevskij E.L. i dr. Nejrogennye disfunkcii mochevogo puzыrya. M.: Medicina, 1989. 384 s.
- Бердичевский В.Б., Казеко Н.И., Жмуров В.А. и др. Сравнительная характеристика вегетативной регуляции функции мочевого пузыря у мужчин и женщин с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. № 2. С. 20-22.
Berdichevskij V.B., Kazeko N.I., Zhmurov V.A. i dr. Sravnitel'naya xarakteristika vegetativnoj regulyaczii funkczii mochevogo puzыrya u muzhczhin i zhenshhin s id-iopaticheskim giperaktivn'm mochevym puzыrem. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2013. № 2. S. 20-22
- Костев Ф.И., Дехтярь Ю.Н., Чайка А.М. Диагностический мониторинг и выбор лечебной тактики при гиперактивном мочевом пузыре. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014. № 3 (47). С. 100-103.
Kostev F.I., Dextyar' Yu.N., Chajka A.M. Diagnosticheskij monitoring i vybor leczebnoj taktiki pri giperaktivnom mochevom puzыre. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2014. № 3 (47). S. 100-103.
- Застело Е.С., Халецкая О.В. Взаимосвязь вегетативных показателей и состояния уродинамики нижних мочевых путей при полисимптомном энурезе у детей. *Педиатр*. 2016. Т. 7. № 2. С. 194-195.
Zastelo E.S., Xaleczkaya O.V. Vzaimosvyaz' vegetativnyx pokazatelej i sostoyaniya urodinamiki nizhnix mochezvux putej pri polisimptomnom enureze u detej. Pediatr. 2016. T. 7. № 2. S. 194-195.
- Туш Е.В. с соавт. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и состояние вегетативной нервной системы // Новые подходы к диагностике и лечению заболеваний у детей: сб. статей / под ред. проф. О.В. Халецкой. Н. Новгород: Издательство НГМА, 2008. С. 202-207.
Tush E.V. s soavt. Nejrogennaya disfunkciya mochevogo puzыrya i sostoyanie vegetativnoj nervnoj sistemy. // Novye podhody k diagnostike i lecheniyu zabol-evanij u detej: sb. statej / pod red. prof. O.V. Xaleckoj. N. Novgorod: Izdatel'stvo NGMA, 2008. S. 202-207.
- Антоненко Ф.Ф., Косилов К.В., Кулиева М.Э. и др. Дифференцированный подход к лечению энуреза у детей в зависимости от уровня и характера поражения вегетативной регуляции. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2006. Т. 85. № 5. С. 21-27.
Antonenko F.F., Kosilov K.V., Kulieva M.E. i dr. Differencirovannyj podxod k lecheniyu enureza u detej v zavisimosti ot urovnya i xaraktera porazheniya vegetativnoj regulyaczii. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2006. T. 85. № 5. S. 21-27.
- Крыганова Т.А., Аксенова М.Е., Длин В.В. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и его осложнения у детей в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. Т. 61. № 4. С. 93-97.
Kry'ganova T.A., Aksenova M.E., Dlin V.V. Puzy'rno-mochetochnikovyj refluks i ego oslozhneniya u detej v zavisimosti ot stepeni vyrazhennosti displazii soedinitel'noj tkani. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016. T. 61. № 4. S. 93-97.
- Текутьева Н.А., Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф. с соавт. Клинические проявления и состояние вегетативного статуса у детей с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря и энурезом на фоне дисплазии соединительной ткани. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015. № 5. С. 39.
Tekut'eva N.A., Latyshev D.Yu., Lobanov Yu.F. s soavt. Klinicheskie proyavleniya i sostoyanie vegetativnogo statusa u detej s nervno-myshechnoj disfunkcziej mochevogo puzыrya i enurezom na fone displazii soedinitel'noj tkani. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. № 5. S. 39.
- Сидорович О.В., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю., Нестеренко О.В., Хижняк А.В. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение заболеваний органов мочевого выделения у детей. *Успехи современного естествознания*. 2015. № 9 (1). С. 84-86.
Sidorovich O.V., Goremykin V.I., Elizarova S.Yu., Nesterenko O.V., Xizhnyak A.V. Vliyanie nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani na techenie zabol-evanij organov mochezvdeleniya u detej. Uspexi sovremennogo estestvoznaniya. 2015. № 9 (1). S. 84-86.
- Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Вишневецкий А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: ТЕРРА, 2001. 96 с.
Vishnevskij E.L., Loran O.B., Vishnevskij A.E. Klinicheskaya ocenka rasstrojstv mocheispuskaniya. M.: TERRA, 2001. 96 s.
- Елисеева Т.И., Балаболкин И.И., Ошевенский Л.В., Прахов А.В. Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой. *Диагностические и прогностические аспекты*. Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2009. 151 с.
Eliseeva T.I., Balabolkin I.I., Oshevenskij L.V., Praxov A.V. Vegetativnaya regulyaciya i variabel'nost' serdechnogo ritma u detej s bronxial'noj astmoj. Diagnosticheskie i prognosticheskie aspekty. N. Novgorod: Izd-vo NNGU, 2009. 151 s.
- Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: уч. пособие. СПб. 2006. 25 с.
Abbakumova L.N. Klinicheskie formy displazii soedinitel'noj tkani u detej: uch. posobie. SPb. 2006. 25 s.
- Altman D., Nyman A.I., Lundholm C., Milsom I., Pedersen N.L. Somatic comorbidity in women with overactive bladder syndrome. *The Journal of urology*. 2016. № 196 (2). P. 473-477. doi:10.1016/j.juro.2016.02.076.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОБМЕННЫХ НЕФРОПАТИЙ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

О.В. Халещкая, Е.В. Туш, А.Н. Обухова,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Обухова Анна Николаевна – e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Дата поступления
19.04.2018

Цель исследования. Оценить факторы, способствующие формированию дисметаболической нефропатии в возрастной группе детей от 1 месяца до 3 лет включительно. **Материал и методы.** В исследование были включены 15 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, находившиеся на госпитализации в ГБУЗ НО «ДГКБ № 1» и обратившихся в консультативно-диагностический центр ГБУЗ НО «ДГКБ № 1». В исследование включены дети с мочевым синдромом, гипероксалурией и/или наличием изменений по данным ультразвукового исследования почек (очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы) в сочетании с острой инфекцией мочевыводящих путей или при ее отсутствии. **Результаты.** Проведена оценка факторов, способствующих развитию дисметаболической нефропатии у детей раннего возраста. В формировании дисметаболической нефропатии имеет значение характер питания детей: употребление в пищу продуктов с высоким содержанием оксалатов способствует развитию дисметаболической нефропатии. Большую роль в возникновении обменной нефропатии играет отягощенность наследственного анамнеза по заболеваниям мочевыделительной системы, в частности по мочекаменной болезни. Обсуждается роль антибактериальных препаратов в генезе дисметаболической нефропатии. **Заключение.** Установлена роль характера питания детей раннего возраста в развитии дисметаболической нефропатии, а также показано влияние отягощенного по заболеваниям мочевыделительной системы наследственного анамнеза на формирование данной патологии.

Ключевые слова: обменная (дисметаболическая) нефропатия, гипероксалурия, дети раннего возраста, факторы формирования дисметаболической нефропатии.

The aim of the investigation. To evaluate the factors contributing to the formation of dysmetabolic nephropathy in the age group of children from 1 month to 3 years inclusive. **Material and Methods.** The study included 15 children, ranging in age from 1 month to 3 years who were on hospitalization in Children's City Clinical Hospital № 1 and addressed in a consultative diagnostic centre Children's City Clinical Hospital № 1. The study included children with urinary syndrome, hyperoxaluria and/or changes according to the ultrasound examination of the kidneys (a focal increase in echogenicity of the renal parenchyma), in combination with acute urinary tract infection or in its absence. **Results.** The factors contributing to the development of dysmetabolic nephropathy in young children were assessed. In the formation of dysmetabolic nephropathy, the nature of children's nutrition is important: eating foods high in oxalates contributes to the development of dysmetabolic nephropathy. A major role in the emergence of exchange nephropathy plays burden hereditary history of diseases of the urinary system, in particular urolithiasis. The role of antibacterial drugs in the genesis of dysmetabolic nephropathy is discussed. **Conclusion.** The role of diet of children of early age in the development of dysmetabolic nephropathy and also shows the influence, aggravated by urinary system diseases, hereditary history on the formation of this disease.

Key words: metabolic (dysmetabolic) nephropathy, hyperoxaluria, children of early age, factors of formation dysmetabolic nephropathy.

Введение

В последние годы отмечается рост метаболических заболеваний, в том числе у детей. Среди них все большую распространенность приобретает обменная нефропатия [1]. В структуре заболеваемости мочевыделительной системы у детей на ее долю приходится от 27 до 64% [2].

Дисметаболическая нефропатия – группа заболеваний с различной этиологией и патогенезом, характеризующаяся интерстициальным процессом с поражением канальцев почек вследствие нарушения обмена веществ [3]. Она часто характеризуется субклиническим, малосимптомным течением и полиморфизмом, что затрудняет раннюю диагностику [1, 4, 5]. По мере прогрессирования дисметаболическая нефропатия приводит к формированию тубулоинтерстициального нефрита, мочекаменной болезни, а также способствует присоединению вторичной инфекции и развитию пиелонефрита [6, 7].

В подавляющем большинстве случаев выявляется дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальцевой кристаллурией (от 68 до 71% в структуре кристаллурии) [8]. Частота оксалатно-кальцевой кристаллурии составляет 160 на 1000 случаев, а дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальцевой кристаллурией – 32 на 1000 детского населения [9].

Согласно клиническим рекомендациям по детской урологии Европейской ассоциации урологов (ESPU) [9], гиперкальциемией называют суточную экскрецию более чем 4 мг/кг/сут. кальция у ребенка весом менее 60 кг. У грудных детей младше трех месяцев верхним пределом нормальной экскреции кальция считают 5 мг/кг/сут.

В литературе разнятся данные о возрасте дебюта обменных нефропатий. Ряд авторов отмечают, что признаки дисметаболической нефропатии чаще встречаются у детей

школьного возраста, чем до 7 лет [3]. Однако есть публикации, указывающие на более раннее формирование обменных нефропатий – 1–3 года [10]. Начальные признаки заболевания могут наблюдаться уже на первом году жизни в виде появления в моче оксалатов [11].

В настоящее время происходит смещение пика заболеваемости обменными нефропатиями в сторону более раннего возраста. Поэтому актуальным является вопрос о предрасполагающих факторах, действие которых приводит к развитию данного состояния в этой возрастной группе. Выделяют экзогенные и эндогенные предрасполагающие факторы [3]. К экзогенным факторам относятся: климатические (сухой и жаркий климат), особенности состава питьевой воды (высокая жесткость), содержание микро- и макроэлементов во внешней среде (недостаток магния, йода, избыток кальция, стронция), особенности пищевого режима (дефицит витаминов А, В6, РР, гипервитаминоз D, избыточное употребление продуктов, богатых белком, пуринами, щавелевой кислотой, недостаточное употребление продуктов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты), недостаточность питьевого режима.

Гипероксалурия может развиваться при избыточном приеме щавелевой кислоты с пищей, избыточном всасывании в кишечнике (например, при синдроме короткой кишки) либо вследствие врожденного нарушения обмена веществ [3]. Однако только 10–15% оксалата поступает в организм с пищей. Источник большей части оксалатов – эндогенные процессы. В норме из организма детей школьного возраста выводится менее 50 мг (0,57 ммоль)/1,73 м²/сут. этого вещества, в то время как у грудных детей его выводится в 4 раза больше [7, 12]. Цифры, выше приведенных, указывают на гипероксалурию.

Среди эндогенных факторов развития дисметаболической нефропатии выделяют: воспалительные процессы в почках и по ходу мочевых путей, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, особенно с нарушением оттока мочи, что приводит к повышению концентрации веществ, из которых образуются мочевые камни (оксалаты, кальций, мочевая кислота, молекулы цистина) [9].

В последнее время большое внимание в генезе дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией отводится кишечной микробиоте. Попавшие в просвет кишечника оксалаты могут разрушаться под воздействием некоторых микроорганизмов, в первую очередь *Oxalobacter formigenes* [13, 14].

Oxalobacter formigenes – грамотрицательный облигатный анаэроб. Данная бактерия проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме крови и моче. Колонизация толстого кишечника *O. formigenes* является защитным фактором, уменьшающим концентрацию оксалатов в плазме крови более чем в три раза и снижающим риск рецидива оксалатных камней. У людей, принимавших антибиотики, отмечается низкая колонизация *O. formigenes* и большая частота развития нефролитиаза [14].

Обсуждается потенциальная роль и других микроорганизмов в кишечной деградации оксалатов: *Eubacterium lentum*, *Enterococcus faecalis* и *Lactobacillus acidophilus* [12].

Цель исследования: оценить факторы, способствующие формированию дисметаболической нефропатии в возрастной группе детей от 1 месяца до 3 лет включительно.

Материал и методы

Проведено обследование группы детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет включительно (n=15), находящихся на лечении в отделении раннего возраста ГБУЗ НО «ДГКБ № 1» и обратившихся в консультативно-диагностический центр ГБУЗ НО «ДГКБ № 1». Участие в исследовании пациентов носило добровольный характер, с оформлением информированного согласия по единому протоколу законными представителями детей.

Всем больным проводились общий анализ крови и общий анализ мочи согласно стандартным методикам. Для исследования брали утреннюю порцию мочи. Перед взятием мочи пациенты осуществляли туалет наружных половых органов. Для сбора мочи использовали одноразовые стерильные мочесборники для грудных детей и стерильные стаканчики для детей более старшего возраста. Кроме того, всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы.

Критериями включения в исследование явились:

- 1) ранний возраст (от 1 месяца до 3 лет включительно);
- 2) оценка по шкале Апгар 8–10 баллов, отсутствие асфиксии в родах, врожденных аномалий развития, родовой травмы, синдрома дыхательных расстройств;
- 3) гестационный срок при рождении 38–42 недели;
- 4) изменения в анализах мочи (гематурия выше 5 эритроцитов в п. зр., насыщенный характер мочи и гиперстенурия, лейкоцитурия выше 4–6 в п. зр., оксалурия выше 20 мг/сут.) и/или наличие изменений по данным ультразвукового исследования почек (очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы) в сочетании с острой инфекцией мочевыводящих путей или при ее отсутствии;
- 5) среднее физическое развитие (оценка физического развития по центильным таблицам, показатель длины тела попадает в 4-й коридор (25–75 центилей включительно) и нормальное нервно-психическое развитие;
- 6) отсутствие поражения желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия, дисахаридазная энтеропатия, экссудативная энтеропатия, муковисцидоз).

Группу сравнения (n=20) составили дети раннего возраста (от 1 месяца до 3 лет включительно), без признаков дисметаболической нефропатии по результатам анализов и ультразвукового исследования почек, рожденные доношенными, с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов, имеющие нормальное физическое и нервно-психическое развитие, без врожденных пороков развития почек и мочевыводящих путей.

Проводилось анкетирование родителей по следующим вопросам:

1. Течение беременности у матери.
2. Прием во время беременности витаминно-минеральных комплексов.
3. Частота употребления в пищу продуктов, богатых витамином С, во время беременности.
4. Наличие хронических заболеваний в семье ребенка, в том числе заболеваний мочевыделительной системы.
5. Факт приема ребенком антибиотиков и давность последнего курса приема.
6. Прием пробиотиков и пребиотиков на фоне антибактериальной терапии.

Исходя из факторов риска формирования и патогенеза дисметаболической нефропатии, исследование велось в следующих направлениях: определение характера питания и питьевого режима детей, выявление отягощенности семейного анамнеза по заболеваниям органов мочевыделительной системы, установление факта приема детьми антибиотиков.

Рацион питания оценивали, заполняя рабочие таблицы с перечнем продуктов, входящих в меню детей раннего возраста.

Продукты питания были разделены на три группы по содержанию в них оксалатов (таблица 1 составлена на основании <https://rusamdiet.org/2013/04/02/таблица-содержания-оксалатов-в-продуктах/>, доработана авторами). По данному списку продуктов проводилось исследование.

Оценивалось наличие в рационе питания детей продуктов с высоким содержанием оксалатов: чай черный, чай шиповниковый, какао, картофель, морковь, кабачок, свекла, баклажан, виноград темный, апельсин, киви, греча, пшено.

Частота приема этих продуктов была разделена на пять групп, и каждой группе был присвоен балл:

1. Один раз в день или чаще – 5 баллов.
2. Почти каждый день – 4 балла.
3. Несколько раз в неделю – 3 балла.
4. Один раз в неделю – 2 балла.
5. Один или несколько раз в месяц – 1 балл.

Оценивая количество выпиваемой детьми жидкости в сутки, объем потребления был разделен на группы и каждой группе присвоен балл:

1. До 200 мл/сут. – 1 балл.
2. 200–400 мл/сут. – 2 балла.
3. 400 мл – 1 л/сут. – 3 балла.
4. Более 1 л/сут. – 4 балла.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2000, BIOSTAT (Primer of Biostatistics 4.03). Оценивался критерий хи-квадрат. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По результатам амбулаторного обследования детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, обратившихся в консультативно-диагностический центр ГБУЗ НО «ДГКБ № 1» в 2017 г. по пово-

ду заболеваний мочевыделительной системы, дисметаболическая нефропатия была диагностирована в 30% (484 из 1635) случаев.

В структуре диагнозов пациентов, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ НО «ДГКБ № 1» в 2017 г. с заболеваниями мочевыводящих путей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, распространенность дисметаболической нефропатии, как отдельной нозологической единицы, составила 5% (43 из 865) в структуре нефрологической патологии. Полученные результаты объясняются тем, что дисметаболическая нефропатия регистрируется как сопутствующая патология на фоне основного, часто микробно-воспалительного заболевания мочевыделительной системы [3].

В группе детей с дисметаболической нефропатией преобладали мальчики – 60% (9 из 15). Среди детей группы контроля соотношение мальчиков и девочек было 11 : 9.

В питании детей раннего возраста продукты, богатые щавелевой и аскорбиновой кислотами, являющиеся предшественниками оксалатов, представлены не широко. Меню данной возрастной группы достаточно ограничено. Вследствие чего формирующуюся у обследованных детей гипероксалурию нельзя считать алиментарной. Однако в рационе детей с дисметаболической нефропатией содержание высокооксалогенных продуктов выше, чем в группе контроля. Среднее количество баллов у детей с дисметаболической нефропатией – 16,2 балла, у детей группы контроля – 13,9 балла.

Недостаточность питьевого режима рассматривается как фактор риска развития дисметаболической нефропатии. Дети с обменной нефропатией и дети из группы контроля набрали приблизительно одинаковое количество баллов. Среднее количество баллов у детей с дисметаболической нефропатией – 2,6 балла, у детей группы контроля – 2,3 балла. Учитывая небольшое количество наблюдений, затруднительно судить о важности данного фактора в формировании дисметаболической нефропатии у детей раннего возраста.

Мочевой синдром у обследованных детей характеризовался лейкоцитурией у всех обследованных детей (от 4–6 в п. зр. и более), а также микрогематурией у 10 пациентов из 15 (67%) (эритроциты от 5–7 в п. зр. и более), у 1 – с протеинурией до 0,25 г/л. Гипероксалурия выявлена у 6 из 15 детей (40%).

ТАБЛИЦА 1.

Содержание оксалатов в продуктах питания

Низкая оксалатная плотность (менее 2 мг оксалатов на порцию)	Средняя оксалатная плотность (от 2 до 6 мг оксалатов на порцию)	Высокая оксалатная плотность (более 7 мг оксалатов на порцию)
Напитки		
ананасовый сок, яблочный сок, вода, чай травяной	апельсиновый сок, виноградный сок, морковный сок, томатный сок, чай зеленый	какао, чай черный, чай шиповниковый
Овощи		
белокочанная и цветная капуста, огурцы, тыква	брокколи, томаты	картофель, морковь, свекла, баклажан, кабачок
Фрукты		
банан, виноград зеленый, яблоки	ананас, груша, изюм, чернослив, мандарины	апельсин, виноград темный, киви
Крупы и продукты из них		
макаронные изделия, рис, хлеб	овсянка	греча, пшено
Мясо, рыба, птица, яйца		
говядина, свинина, птица, рыба, яйца	говяжья печень	нет
Молочные продукты		
молоко, кефир, сливочное масло, сыр, творог	йогурт	нет

Провоцирующим фактором формирования дисметаболической нефропатии могут быть различные интеркуррентные заболевания, в том числе инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевыводящих путей [6]. По результатам нашего исследования, у 53% (8 из 15) дисметаболические изменения на УЗИ почек были обнаружены случайно, на фоне инфекции мочевыводящих путей. Необходимо подчеркнуть, что инфекция мочевой системы, особенно возбудители которой продуцируют уреазу (*Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* группы D) и способны расщеплять мочевины, является активатором кристаллообразования [4]. В присутствии фермента уреазы образуются камни, в состав которых входит струвит. Уреаза превращает мочевины в аммиак и бикарбонат, тем самым подщелачивая мочу, далее превращая бикарбонат в карбонат. В щелочной среде тройные фосфаты, постепенно образующиеся в перенасыщенной среде из магния, аммония, фосфата и карбоната, приводят к образованию камней [9, 15]. По литературным данным 15% всех почечных камней имеют инфекционный генез [16]. У детей на долю инфекционных камней приходится примерно 5% от всех мочевых камней [9]. У 1 из обследованных детей по данным УЗИ были выявлены признаки двухстороннего микронефролитиаза. Врожденных пороков развития органов мочевыделительной системы у детей выявлено не было.

Согласно данным литературы, доля генетических факторов в развитии дисметаболической нефропатии составляет до 70–75% [6]. Исходя из этого, выявление наследственной предрасположенности представляет наибольшее значение. Оценка семейного анамнеза по заболеваниям органов мочевыделительной системы позволила установить, что наследственность отягощена у 11 из 15 детей (73%) с дисметаболической нефропатией и у 9 из 20 детей (45%) из группы контроля (χ^2 -критерий = 1,280, $p=0,258$). Мочекаменная болезнь в семье встречалась у пяти детей с дисметаболической нефропатией и у пяти из группы контроля. Среди родственников пробандов наиболее часто встречались мочекаменная болезнь – 5 из 15 (33%), хронический пиелонефрит – 3 из 15 (20%), хронический цистит – 4 из 15 (27%), заболевания органов пищеварения – 8 из 15 (53%), нарушения функции желчевыводящих путей – 4 из 15 (27%). Полученные данные согласуются с данными литературы [16, 17]. В группе контроля наследственная отягощенность по заболеваниям мочевыделительной системы наблюдалась значительно реже. Так, у родственников пробандов группы контроля, хронический пиелонефрит встречался у 3 из 20 (15%), хронический цистит – у 2 из 20 (10%).

Учитывая современные представления о патогенезе дисметаболической нефропатии, во внимание принимался факт антибиотикотерапии. Все дети с дисметаболической нефропатией в течение своей жизни получали антибактериальные препараты, причем 8 человек из 15 (53%) более двух месяцев назад от момента обследования, 7 человек из 15 (47%) – в течение предыдущих двух месяцев перед обследованием. Такое деление по давности приема обусловлено способностью кишечной микрофлоры восстанавливаться до исходного состояния в течение 30–60 дней после антибактериальной терапии. Все дети сопровождали прием антибиотиков курсом пробиотиков или пребиотиков. Из группы контроля антибактериальные препараты получали 17 чело-

век из 20 (85%). При этом шесть человек более двух месяцев назад от момента обследования, 11 человек – в течение предыдущих двух месяцев перед обследованием. Таким образом, можно предположить, что антибиотики угнетают микрофлору кишечника, несмотря на прием пре- и пробиотиков, результатом чего является нарушение кишечной деградации оксалатов. Однако полученные результаты статистически недостоверны (χ^2 -критерий = 3,532, $p=0,171$). Возможно, значимого эффекта от приема пробиотиков не наблюдалось вследствие отсутствия лекарственного препарата, восстанавливающего популяцию *Oxalobacter formigenes*. В то же время в литературе имеются данные о способности некоторых представителей нормальной флоры кишечника (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium breve*), содержащихся в пробиотических препаратах, участвовать в деградации оксалатов [16, 17]. Поэтому их применение может играть протективную роль у детей, не имеющих, несмотря на прием антибиотиков, обменных нарушений. Полученные данные требуют дальнейшего изучения роли микрофлоры в формировании гипероксалурии.

Выводы

1. Характер питания у детей раннего возраста способствует формированию дисметаболической нефропатии.
2. В развитии дисметаболической нефропатии важен семейный анамнез: вероятность дисметаболической нефропатии выше у детей, в семьях которых встречались заболевания мочевыделительной системы ($p=0,258$), в том числе мочекаменная болезнь.
3. Прием антибиотиков повышает риск формирования дисметаболической нефропатии у детей раннего возраста ($p=0,171$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2013. № 42. С. 8-17.
Dlin V.V., Osmanov I.M. Dismetabolicheskaya nefropatiya s oksalatno-kal'cievoj kristalluriyey. Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya. 2013. № 42. S. 8-17.
2. Жигунова А.К. Комплексная терапия при дисметаболической нефропатии различного генеза. Роль фитотерапии. Семейная медицина. 2013. № 4 (96). VII/VIII. С. 37-44.
Zhigunova A.K. Kompleksnaya terapiya pri dismetabolicheskoy nefropatii razlichnogo geneza. Rol' fitoterapii. Semejnaya medicina. 2013. № 4 (96). VII/VIII. S. 37-44.
3. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Князева Д.Л. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61. № 2. С. 28-34.
Yur'eva E.A., Dlin V.V., Kudin M.V., Novikova N.N., Vozdvizhenskaya E.S., Xarabadze M.N., Knyazeva D.L. Obmennyye nefropatii u detej: prichiny razvitiya, kliniko-laboratornyye proyavleniya. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016. T. 61. № 2. S. 28-34.
4. Новик Г.А., Ривкин А.М. Оксалатно-кальциевая кристаллурия – основа возникновения оксалатной нефропатии и уролитиаза. Лечащий врач. 2013. № 10. С. 73.
Novik G.A., Rivkin A.M. Oksalatno-kal'ciyevaya kristalluriya - osnova vozniknoveniya oksalatnoj nefropatii i urolitiyaza. Lechashij vrach. 2013. № 10. S. 73.
5. Попова Е.В., Храмова Е.Б., Лебедева К.А., Крамаренко В.В. Инфекция мочевой системы у детей с дисметаболической нефропатией: оценка

функционального состояния тубулоинтерстициального аппарата почек. Медицинская наука и образование Урала. 2013. Т. 14. № 3. С. 45-47.

Popova E.V., Xramova E.B., Lebedeva K.A., Kramarenko V.V. Infekcija mochevoj sistemy u detej s dismetabolicheskoj nefropatiej: ocenka funkcional'nogo sostoyaniya tubulointersticijal'nogo apparata pochk. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2013. T. 14. № 3. S. 45-47.

6. Степаненко В.М. Клинико-лабораторная характеристика обменной нефропатии у детей. Курортная медицина. 2017. № 3. С. 150-157.

Stepanenko V.M. Kliniko-laboratornaya charakteristika obmennoj nefropatii u detej. Kurortnaya medicina. 2017. № 3. S. 150-157.

7. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г. Динамика кристаллурии у детей в процессе лечения обострения хронического пиелонефрита. Фундаментальные исследования. 2013. № 2. С. 13-15.

Aver'yanova N.I., Balueva L.G. Dinamika kristallurii u detej v processe lecheniya obostreniya xronicheskogo pielonefrita. Fundamental'nye issledovaniya. 2013. № 2. S. 13-15.

8. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М. Дismetabolicheskie nefropatii u detej. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58. № 5. С. 36-45.

Dlin V.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M. Dismetabolicheskie nefropatii u detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2013. T. 58. № 5. S. 36-45.

9. Tekgöl S., Riedmiller H., Dogan H.S., Hoebeke P., Kocvara R. et al. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology. 2013.

10. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г., Иванова Н.В., Рудавина Т.И. Нарушения обмена щавелевой кислоты у детей. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 174-179.

Aver'yanova N.I., Balueva L.G., Ivanova N.V., Rudavina T.I. Narusheniya obmena shhavel'evoy kisloty u detej. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 3. S. 174-179.

11. Bartosh S.M. Medical management of pediatric stone disease. Urol Clin North Am. 2004. № 31 (3). P. 575-87, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313066>.

12. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Деркач И.А., Чечула Ю.В. Заболевания кишечника и почки. Гастроэнтерология. 2015. № 3 (57). С. 101-105.

Dorofeev A.E., Rudenko N.N., Derkach I.A., Chechula Yu.V. Zabolevaniya kishechnika i pochki. Gastroenterologiya. 2015. № 3 (57). S. 101-105.

13. Siener R., Bangen U., Sidhu H. et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. Kidney Int. 2013, Jun. № 83 (6). P. 1144-1149.

14. Mittal R.D., Kumar R., Bid H.K., Mittal B. Effect of antibiotics on Oxalobacter formigenes colonization of human gastrointestinal tract. J. Endourol. 2005, Jan-Feb. № 19 (1). P. 102-106.

15. Herve V., Junier T., Bindschedler S., Verrecchia E., Junier P. Diversity and ecology of oxalotrophic bacteria. World J Microbiol Biotechnol. 2016. № 32. P. 28.

16. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошак В.В., Бабкин П.А., Гулько А.М. Метаболизм оксалата и роль Oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология. 2016. № 2. С. 68-73.

Shestaev A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshak V.V., Babkin P.A., Gul'ko A.M. Metabolizm oksalata i rol' Oxalobacter formigenes v razvitií mochekamennoj bolezni. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2016. № 2. S. 68-73.

17. Ларцова Е.В., Спивак Л.Г., Морозова О.А. Бактериальная обсемененность мочи у пациентов с крупными и кораллоподобными камнями почек. Вестник урологии. 2015. № 2. С. 34-40.

Larcova E.V., Spivak L.G., Morozova O.A. Bakterial'naya obsemenennost' mochi u pacientov s krupnymi i korallovidnymi kamnyami pochk. Vestnik urologii. 2015. № 2. S. 34-40.

УДК: 616-056.5/7:616.61+616.34-008.6-053.2

Код специальности ВАР: 14.01.08

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА ПИТАНИЯ И НАСЛЕДСТВЕННОСТИ НА МОЧЕВУЮ ЭКСКРЕЦИЮ СОЛЕЙ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ

Т.С. Лазарева, Е.С. Застело, О.В. Халешкая,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Застело Елена Сергеевна – e-mail: dr_zastelo_e@rambler.ru

Дата поступления
23.02.2018

Целью данного исследования было проанализировать состояние нарушенной мочевой экскреции солей в зависимости от генетической предрасположенности и питания детей с синдромом мальабсорбции (СМА). **Материал и методы.** Осмотрено 92 ребенка с СМА в стадии обострения или неполной клинико-лабораторной ремиссии, имеющих изменения в моче, не связанные с заболеваниями мочевыделительной системы. **Результаты.** У 27,1% пациентов ближайшие родственники имели патологию мочевыделительной системы и болезни нарушенного обмена веществ. В этой группе детей оксалурия встречалась в 100%, а гиперуриатрия – в 77,8% случаев, т. е. риск развития нарушений обмена уратов возрастал в 1,2 раза ($p < 0,001$). Выявлена прямая корреляционная связь между заболеваниями обмена веществ у родственников и развитием оксалурии у ребенка ($r = 0,42$; $p = 0,01$). Сравнивая результаты суточной экскреции мочи в зависимости от характера вскармливания, установлены статистически значимые различия средних показателей уратов и коэффициента оксалат/креатинин у детей, отлученных от груди в первые 6 месяцев ($p < 0,05$) и более поздний срок. У детей, рано отлученных от груди, риск развития оксалурии увеличивается в 1,4 раза ($p = 0,003$). У детей, получавших мясо до 6-месячного возраста, статистически значимо выше были показатели суточной экскреции уратов, урат/креатининового и кальций/креатининового индексов. У детей, получавших кефир раньше 8 месяцев жизни, достоверно выше был уровень оксалатов в суточном анализе мочи. **Заключение.** Таким образом, у детей с наследственной предрасположенностью статистически значимо возрастал риск развития нарушений обмена уратов и оксалатов на фоне особенностей питания. Введение мясного прикорма до 6 мес. жизни приводит к избыточной секреции уратов с мочой. Прием кефира ранее 8 мес. повышает уровень оксалатов в суточной моче. Отлучение от груди ранее 6 мес. статистически значимо повышает риск развития гипероксалурии у детей с СМА.

Ключевые слова: синдром мальабсорбции, оксалурия, гиперуриатрия, дети.

The aim of this study was to analyze the state violated the urinary excretion of salts, depending on genetic predisposition and the nutritional status of children with malabsorption syndrome (AGR). **Material and methods.** 92 children in the acute stage or incomplete clinical and laboratory remission were examined. They had changes in the urine, not associated with diseases of the urinary system. **Results.** 27,1% of the patients next of kin had pathology of the urinary system and diseases of disturbed metabolism. In this group of children oxaluria met 100%. Hyperuricuria was found 77,8% of cases, respectively, the risk of developing metabolic abnormalities urate increased in 1,2 times ($p < 0,001$). The direct correlation between diseases of metabolism in relatives and development oxaluria the child was identified ($r = 0,42$; $\tau = 0,01$). The results of the daily excretion of urine, depending on the nature of feeding were compared. Statistically significant differences the average coefficient of urate and oxalate/creatinine in children weaned from the breast in the first 6 months ($p < 0,05$) and later was installed. In children, early separated from a breast, the risk of oxaluria increased by 1,4 times ($p = 0,003$). The children who ate meat until 6 months of age, indicators daily excretion of urate, urate/creatininemia and calcium/creatininemia indices were significantly higher. Children who ate yogurt before 8 months of life, the level of oxalates in the daily urine were significantly higher. **Conclusions.** Thus, in children with hereditary predisposition significantly increased the risk of developing metabolic abnormalities urate and oxalate on the background of dietary habits. Introduction the feeding of meat up to 6 months of life leads to excessive secretion of urate from the urine. The intake of yogurt earlier 8 months of life increases the level of oxalates in the urine daily. Weaning earlier than 6 months of life significantly increases the risk of hyperoxaluria in children with AGR.

Key words: malabsorption syndrome, oxaluria, hyperuricuria, children.

Введение

Одной из проблем, стоящей на пути совершенствования диагностического и лечебного процессов, является сложность выявления сочетанной патологии органов пищеварения и других систем, в частности мочевыделительной, на стадии функциональных нарушений. Работ, посвященных изучению патогенетической роли факторов, формирующих сочетанную патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек при синдроме мальабсорбции (СМА), недостаточно.

Так, актуальным представляется изучение патологических изменений со стороны мочевой системы у больных с СМА [1–4]. Это объясняется большим сродством функционирования плазматических мембран почки и тонкой кишки при транспорте различных элементов [1, 4, 5]. Образование оксалатных, уратных, фосфатных камней может быть связано с нарушенной реабсорбцией их из почечных канальцев, а также с повышенным всасыванием в кишечнике [2, 5–8]. Известно, что одномоментное изменение процессов абсорбции в кишечнике и почках может быть обусловлено повреждением цитоплазматических мембран с развитием их нестабильности, подавлением активности мембранных ферментов, осуществляющих транспортные функции [7–11].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется другим возможным механизмам вовлечения почек в патологический процесс при поражении кишечника, которые отражают естественные межсистемные отношения [6, 12–14]. Например, у детей с СМА наряду с нарушением экскреции оксалатов может изменяться и выведение уратов с мочой. Мочевая кислота (ураты) является конечным продуктом обмена пуринов. Следовательно, количество образующейся мочевой кислоты определяется количеством пуринов, поступивших с пищей, эндогенной продукцией и интенсивностью их перехода в мочевую кислоту.

Влияние характера питания у детей раннего возраста на функциональное состояние почек изучено в ряде работ. Исследования показывают, что при вскармливании коровьим молоком детей первых месяцев жизни поступает большое количество белка, натрия, калия, хлоридов, что приводит к повышению осмолярности мочи и почечной нагрузке. Это может способствовать увеличению риска водно-электролит-

ных нарушений, развитию обменных нефропатий. Неиспользуемые для синтеза белка аминокислоты при искусственном вскармливании аккумулируются в крови и способствуют развитию азотемии [15]. Их метаболизм в печени повышает уровень мочевины, а при экскреции с мочой повышает нагрузку на почки.

Решение этих вопросов позволило бы разработать методы ранней диагностики и обосновать подходы к профилактике развития сочетанной патологии органов пищеварения и мочевыделительной систем.

Все вышеизложенное стало основанием для проведения данного научного исследования.

Цель исследования: проанализировать состояние мочевой экскреции солей в зависимости от наследственной предрасположенности и питания детей с СМА.

Материал и методы

Данное исследование проводилось в ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, на базе ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (главный врач О.Ю. Кадников).

Было осмотрено 92 ребенка с синдромом мальабсорбции, ранее не обследованных и не леченных по поводу изменений со стороны мочевыделительной системы. Из них 42 (45,6%) больных целиакией, 43 (46,7%) – хроническим энтеритом (ХРЭ) и 7 (7,6%) детей с пострезекционным энтеритом (ПРЭ). Стадию обострения или манифестации основного заболевания имел 51 (65,2%) пациент, фазу неполной клинико-лабораторной ремиссии – 41 (34,8%) ребенок. Большинство обследованных (76%) имели среднюю степень тяжести и 24% – тяжелую степень основного заболевания. Средний возраст детей составил $28,75 \pm 1,6$ мес. (от 10 месяцев до 5 лет).

Критерии включения в исследование: наличие синдрома мальабсорбции любого генеза в период обострения или неполной клинико-лабораторной ремиссии с мочевым синдромом, возраст детей старше 10 месяцев. Критерии исключения: отсутствие СМА, возраст детей младше 10 месяцев, отсутствие добровольного информированного согласия родителей для участия в исследовании.

Обследование включало в себя анкетирование, изучение жалоб и анамнеза заболевания, анализ наследственной отягощенности, оценку пищевого рациона детей, клиническое обследование включало в себя обследование согласно стандартам основного заболевания, а также общий анализ мочи, суточный анализ мочи на оксалаты, ураты, фосфаты, кальций, ультразвуковое сканирование почек.

Статистический анализ осуществлялся на IBM PC-совместимом персональном компьютере на базе процессора Intel Pentium-IV в статистическом пакете прикладных программ STATISTICA 6.0, BIOSTAT, SPSS 13 Excel для Windows XP с использованием параметрических и непараметрических методов. Расчеты осуществлялись в соответствии с общепринятыми принципами статистики. Различия оценивали как значимое при $p < 0,05$.

Для выяснения взаимосвязи между изучаемыми признаками проводили корреляционный анализ по Спирмену с использованием коэффициента корреляции (R).

Установленный уровень статистической значимости $p \leq 0,05$. Результаты на уровне $p \leq 0,05$ рассматривали как статистически значимые, а с уровнем $p \leq 0,005$ или $p \leq 0,001$ – как высокозначимые.

Результаты и их обсуждение

При обследовании в общих анализах мочи почти у половины детей (44,6%) имелись изменения в виде кристаллурии (оксалаты, ураты).

При изучении суточной экскреции солей статистически значимых различий в биохимических показателях мочи у больных целиакией и энтеритами не выявлено (при 95% доверительном интервале), поэтому дети были объединены в общую группу – хронические диареи (ХД) (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Сравнительная характеристика биохимических показателей экскреции солей у детей в клинических группах

Уровень суточной экскреции солей в моче	Целиакия, n=42		Энтериты, n=50		P
	Фаза обострения $M \pm m$	Фаза неполной клин.-лаб. ремиссии $M \pm m$	Фаза обострения $M \pm m$	Фаза неполной клин.-лаб. ремиссии $M \pm m$	
Оксалаты, мг/кг/сут.	2,89±0,31	3,27±0,52	2,35±0,20	2,72±0,42	P>0,05
Мочевая кислота ммоль/сут.	2,0±0,23	2,09±0,43	1,84±0,21	1,78±0,37	
Кальций, ммоль/сут.	1,93±0,42	2,13±0,51	1,62±0,23	1,85±0,28	
Сут. диурез, мл	798±69	825±110	660±68	906±47	
pH мочи	6,6±0,2	6,5±0,2	6,6±0,4	6,4±0,3	

ТАБЛИЦА 2.

Показатели суточной мочи в зависимости от сроков отлучения от груди

Показатели суточной мочи	Время отлучения от груди		Норма
	до 6 мес. $M \pm m$; n=70	после 6 мес. $M \pm m$; n=22	
Оксалаты, мг/кг/сут.	2,90±0,24	2,33±0,21	до 1,0
Мочевая кислота, ммоль/сут.	2,25±0,19	1,61±0,25*	0,71-1,3
Кальций, ммоль/сут.	1,77±0,23	2,22±0,63	0,5-4,0
Кокс/кр	116±10	77±9**	до 100
Кур/кр	0,99±0,09	0,78±0,13	до 0,4
КСа/кр	0,75±0,12	0,79±0,19	до 0,51
pH	6,45±0,15	6,67±0,18	6-7

Примечание: * – статистически значимое различие между группами ($t=2,186$; $c.c=48$; $p=0,034$), ** – статистически значимое различие между группами ($t=2,747$; $c.c=29$; $p=0,01$).

По результатам суточного биохимического анализа мочи у 88 (95,7%) обследованных детей выявлена гипероксалурия. Средний уровень оксалатов составил $2,73 \pm 0,16$ мг/кг/сут., что статистически значимо отличалось от нормы (до 1 мг/кг/сут.; $p=0,0001$) (рис.).

У подавляющего числа (98,6%) детей с нарушенной экскреторной функцией почек генеалогический анамнез был отягощенным. Каждый четвертый имел сочетание отягощающих факторов. У 27,1% пациентов ближайшие родственники имели патологию мочевыделительной системы и болезни нарушенного обмена веществ (сахарный диабет, желчно- и мочекаменная болезнь). В этой группе детей оксалурия встречалась в 100%, а гиперуриемия – в 77,8% случаев. У детей с отягощенным анамнезом возрастал риск развития нарушений обмена уратов в 1,2 раза ($p < 0,001$).

Выявлена прямая корреляционная связь между заболеваниями обмена веществ у родственников и развитием оксалурии у ребенка ($r=0,42$; $p=0,01$).

Анализ вскармливания детей первого года жизни показал, что 70 (76%) больных были отлучены от груди к 6 месяцам, а 22 (24%) – после шести месяцев жизни. Лишь шестеро детей получали грудное молоко более одного года.

Сравнивая результаты суточной экскреции мочи в зависимости от сроков отлучения ребенка от груди, установлены статистически значимые различия средних показателей уратов и коэффициента оксалат/креатинин у детей, отлученных от груди в первые 6 месяцев ($p < 0,05$) и более поздний срок. Остальные показатели статистически не различались между собой (табл. 2).

Выявлена обратная умеренная корреляционная связь между уровнем оксалурии и временем отлучения ребенка от груди ($r=-0,504$, $p=0,003$). Установлено, что у детей, рано

ТАБЛИЦА 3.

Показатели суточной мочи в зависимости от сроков введения прикормов

Показатели мочи	Сроки введения мяса		Сроки введения кефира	
	до 6 мес. $M \pm m$	после 6 мес. $M \pm m$	до 8 мес. $M \pm m$	после 8 мес. $M \pm m$
Оксалаты, мг/кг/сут.	3,50±0,51	2,69±0,19	3,28±0,29	2,45±0,22*
Ураты, ммоль/сут.	2,91±0,49	1,78±0,16*	1,87±0,22	2,03±0,22
Кальций, ммоль/сут.	2,25±0,43	1,76±0,24	2,0±0,37	1,51±0,17
Кокс/кр	150±23	105±11	133±16	101±10
Кур/кр	1,20±0,12	0,83±0,09**	0,88±0,13	0,96±0,11
КСа/кр	1,22±0,33	0,72±0,09***	0,89±0,17	0,67±0,11
pH	6,5±0,14	6,5±0,21	6,6±0,2	6,4±0,14

Примечание: * – статистически значимое различие между группами ($t=2,605$; $c.c=16$; $p=0,01$), ** – статистически значимое различие между группами ($t=2,220$; $c.c=14$; $p=0,043$), *** – статистически значимое различие между группами ($t=1,977$; $c.c=31$; $p=0,037$).

отлученных от груди, риск развития оксалурии увеличивает- ся в 1,4 раза ($p=0,003$). Даже при небольшом повышении количества оксалатов в моче вследствие их высокой ионной силы велика вероятность выпадения кристаллов оксалата кальция [15]. Прогрессирование оксалатной нефропатии может привести к формированию мочекаменной болезни, развитию тубулоинтерстициального нефрита или пиелонефрита при наложении бактериальной инфекции.

Анализ сроков введения прикормов показал, что у детей, получавших мясо до 6-месячного возраста, были статисти- чески значимо выше показатели суточной экскреции уратов, урат/креатининового и кальций/креатининового индексов (таблица 3). Данный факт можно объяснить повышенной нагрузкой на почки продукта с высоким содержанием пури- нов (свыше 50 мг / 100 г) и морфофункциональной незрело- стью мочевыделительной системы у детей раннего возраста.

Назначение кефира ранее 8-месячного возраста влияло на уровень оксалатов в моче. У этих детей достоверно выше был уровень оксалатов в суточном анализе мочи (таблица 3), что можно объяснить кислой реакцией продукта, усиливаю- щей кристаллообразующую функцию мочи.

Выводы

1. Причинно значимыми для формирования гипероксалу- рии и гиперуратурии при СМА у детей являются как эндоген- ные, так и экзогенные факторы.

2. Важной предпосылкой для развития нарушения метабо- лизма солей у детей с СМА является генетическая отягощен- ность по болезням обмена и заболеваниям почек. У детей с отягощенным анамнезом статистически значимо возрастает риск развития нарушений обмена уратов и оксалатов.

3. Факторами риска развития обменных нарушений у де- тей с СМА является характер и особенности питания в ран- нем возрасте. Так, введение мясного прикорма до 6 месяцев жизни приводит к избыточной секреции уратов с мочей. Прием кефира ранее 8-месячного возраста повышает уро- вень оксалатов в суточной моче.

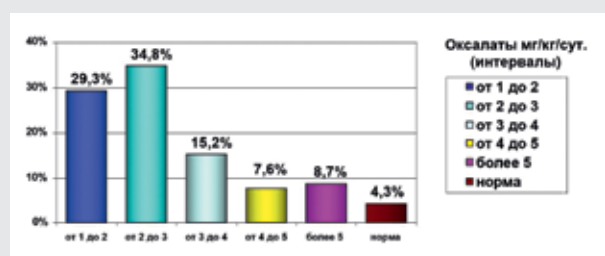
4. Отлучение ребенка от груди ранее 6 месяцев статисти- чески значимо повышает риск развития гипероксалурии у детей с СМА.

Заключение

Проведенные исследования убедительно доказали нали- чие функциональных изменений со стороны мочевыдели- тельной системы у детей с СМА. Несомненно, имеющие ме- сто сдвиги у этих больных усугубляют течение основного заболевания, являясь патогенетическим звеном развития процесса, и требуют целенаправленных терапевтических мероприятий.

РИС.

Частота гипероксалурии у детей с СМА.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Почки и кишечник – морфофункциональное и клиническое сопоставление. Практическая нефрология. 1998. № 2. С. 44-48.
Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Pochki i kishechnik – morfofunkcional'noe i klinicheskoe sopostavlenie. Prakticheskaya nefrologiya. 1998. № 2. S. 44-48.
2. Белмер С.В., Гасилина Т.В. Системы органов пищеварения и органов мочевого выделения: морфофункциональная и клиническая общность. Лечащий врач. 2013. № 6. С. 20-24.
Belmer S.V., Gasilina T.V. Sistemy organov pishhevareniya i organov mochevydeleniya: morfofunkcional'naya i klinicheskaya obshhnost'. Lechashhij vrach. 2013. № 6. S. 20-24.
3. Целиакия у детей: современный взгляд на проблему: учеб. пособ. для вра- чей. М.: РМАПО, 2013. 90 с.
Celiakiya u detej: sovremennyy vzglyad na problem: ucheb. posob. dlya vrachey. M.: RMAPO, 2013. 90 s.
4. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В. и др. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинко-лабораторные проявления. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61. № 2. С. 28-34.
Yur'eva E.A., Dlin V.V., Kudin M.V. i dr. Obmennye nefropatii u detej: prichiny razvitiya, kliniko-laboratornye proyavleniya. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016. T. 61. № 2. S. 28-34.
5. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г., Иванова Н.В., Рудавина Т.И. Нарушение обмена щавелевой кислоты у детей. Современные проблемы науки и обра- зования. 2015. № 3. С. 174.
Aver'yanova N.I., Balueva L.G., Ivanova N.V., Rudavina T.I. Narushenie obmena shhavel'evoy kisloty u detej. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 3. S. 174.
6. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М. и др. Дисметаболические не- фропатии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. Т. 57. № 5. С. 36-44.
Dlin V.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M. i dr. Dismetabolicheskie nefropatii u detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012. T. 57. № 5. S. 36-44.
7. Изачик Ю.А. Синдром мальабсорбции у детей. М.: РИФ «Корона-принт», 1991. 304 с.
Izachik Yu.A. Sindrom mal'absorbicii u detej. M.: RIF «Korona-print», 1991. 304 s.
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста: рук-во для врачей. СПб: «Левша. Санкт-Петербург», 2008. С. 580-591.
Papayan A.V., Savenkova N.D. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta: ruk-vo dlya vrachej. SPB: «Levsha. Sankt-Peterburg», 2008. S. 580-591.
9. Khan S.R., Glenton P.A., Byer K.J. Dietary oxalate and calcium oxalate nephrolithiasis. J. Urology. 2007. Vol. 178. № 5. P. 2191-2219.
10. Miftsioplu N., Vejdani K., Lee O. et al. Association between Randalls plaque and calcifying nanoparticles. Int J Nanomed. 2008. Vol. 3. № 1. P. 105-115.
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Нетребенко О.К. и др. Функциональное состояние почек у детей при различных видах вскармливания. Детская гастро- энтерология и нутрициология. 2005. Т. 13. № 3. С. 133-136.
Korovina N.A., Zaxarova I.N., Netrebenko O.K. i dr. Funkcional'noe sostoyanie pochek u detej pri razlichnyx vidax vskarmlivaniya. Detskaya gastroenterologiya i nutriciologiya. 2005. T. 13. № 3. S. 133-136.
12. Manz F., Kehrt R. et al. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. Pediatr. Nephrol. 1999. Vol. 13. № 9. P. 891-893.
13. Hoppe B., von Unruh G.E., Blank G., Rietschel E., Sidhu H., Laube N. et al. Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk for urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis. Am. J. Kidney Dis. 2005. Vol. 46. № 3. P. 440-445.
14. Haschke-Becker E., Fazzolari A., Minoli L. et al. Plasma amino acids of infants fed modified whey formulas with protein-energy ratio of 1,8 g / 100 kcal. World Congress Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutritiol. Boston. 2000.
15. Малкоч А.В., Бельмер С.В. Мочекаменная болезнь у детей. Лечащий врач. 2005. № 7. С. 10-15.
Malkoch A.V., Bel'mer S.V. Mochekamennaya bolezni u detej. Lechashhij vrach. 2005. № 7. S. 10-15.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА С СИНДРОМОМ ГИПЕРАММОНИЕМии И ДЕБЮТОМ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

О.В. Халецкая¹, М.А. Сулова^{1,2}, А.В. Апенкина², А.С. Забродина², Л.А. Бакунова²,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

²ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», г. Н. Новгород

Халецкая Ольга Владимировна – e-mail: ovh14@mail.ru

Дата поступления
26.02.2018

Наследственные болезни обмена – моногенная патология, при которой мутация генов влечет за собой определенные патохимические нарушения. Для наследственных болезней обмена характерна полиморфная клиническая картина, что не позволяет поставить диагноз, основываясь исключительно на клинических проявлениях. Гипераммониемия – первая ступень в диагностике наследственных нарушений обмена веществ. Гипераммониемия может быть первичной, обусловленной врожденным дефицитом/дефектом/отсутствием одного из специфических ферментов, участвующих в обезвреживании аммиака за счет превращения его в мочевины в ходе ряда реакций, называемых циклом мочевины, и вторичной, вследствие поражения печени при других врожденных нарушениях обмена, а также при ряде других патологических состояний. Свободный аммиак, накапливающийся в организме больного, обладает сильным токсическим действием на ЦНС. Остро развившийся синдром гипераммониемии требует экстренной терапии во избежание тяжелых последствий со стороны ЦНС. В статье представлены диагностический алгоритм и тактика ведения пациентов с синдромом гипераммониемии, выявленной в неонатальном периоде, на примере клинического случая редкой наследственной болезни обмена аминокислот – некототической гиперглицинемии. Представлены данные по особенностям течения, клиническим формам некототической гиперглицинемии, а также информация по выработке стратегии терапии и тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена, синдром гипераммониемии, новорожденные дети, гиперглицинемия.

Hereditary metabolic diseases are a monogenic pathology in which the mutation of genes entails certain pathological abnormalities. For hereditary metabolic diseases, a polymorphic clinical picture is typical, which does not allow diagnosis based solely on clinical manifestations. Hyperammonemia is the first step in the diagnosis of hereditary metabolic disorders. Hyperammonemia may be primary, due to a congenital deficiency / defect / absence of one of the specific enzymes involved in neutralizing ammonia by converting it into urea in a series of reactions called the urea cycle and secondary, due to liver damage at other congenital metabolic disorders, and at a number of other pathological conditions. Free ammonia, accumulating in the body of the patient, has a strong toxic effect on the central nervous system. The acute development of hyperammonemia syndrome requires emergency therapy in order to avoid serious consequences from the CNS. The article presents the diagnostic algorithm and tactics of managing patients with hyperammonemia syndrome, revealed in the neonatal period, on the example of the clinical case of a rare hereditary metabolic disease – nonketogenic hyperglycinemia. Data on flow characteristics, clinical forms of nonketotic hyperglycinemia, and information on the development of a strategy of therapy and patient management are presented.

Key words: hereditary metabolic diseases, hyperammonemia syndrome, newborn children, hyperglycinemia.

Наследственные болезни обмена – моногенная патология, при которой мутация генов влечет за собой определенные патохимические нарушения. Проявления наследственных болезней обмена могут широко варьировать в зависимости от особенностей генных мутаций, экспрессивности и пенетрантности гена, действия факторов внешней среды. Различная степень тяжести заболевания может быть в пределах одной нозологической формы [1].

Одним из маркеров наследственных болезней обмена является гипераммониемия – состояние, при котором повышается уровень аммиака в плазме крови. Уровень аммиака в среднем достигает 200 мкМ (при норме менее 35 мкМ). Аммиак обладает выраженными нейротоксичными свойствами, а повышение его содержания в крови и тканей организма способно индуцировать развитие энцефалопатии [2]. Гипераммониемия может быть первичной, обусловленной врожденным дефицитом/дефектом/отсутствием специфического фермента, и вторичной, вследствие поражения печени [1, 2].

При распаде аминокислот образуется свободный аммиак, обладающий сильным токсическим действием на ЦНС. Он обезвреживается за счет превращения в мочевины в ходе ряда реакций, называемых циклом мочевины. Синтез мочевины протекает с участием 5 ферментов: карбамилфосфатсинтетазы, орнитинтранскарбамилазы, аргинин-сукцинатсинтетазы, аргининсукцинатлиазы, аргиназы. Шестой фермент, N-ацетилглютаминсинтетаза, необходим для образования активатора карбамилфосфатсинтетазы – N-ацетилглютамата [1–3].

Недостаточность ферментов цикла мочевины встречается с частотой 1:30000 и служит одной из наиболее частых причин гипераммониемии в неонатальном и грудном возрасте [1].

Однако высокий уровень аммиака наблюдается не только при недостаточности ферментов цикла мочевины, но и при других врожденных нарушениях обмена веществ: органические ацидемии (пропионовая, метилмалоновая, изовалериановая, недостаточность β-кетотиолазы, множественная недостаточность карбоксилаз, недостаточность дегидрогеназы

среднецепочечного ацил-КоА, глутаровая ацидемия типа II, 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия), а также другие генетические причины (лизинурическая непереносимость белка, транзиторная гипераммониемия новорожденных, врожденная гиперинсулинемия с гипераммониемией и др.) [1, 2].

Гипераммониемия у новорожденных проявляется в виде симптомов нарушения функции головного мозга. Клинические симптомы появляются в первые дни после начала белкового питания. Отказ от груди, рвота, одышка и заторможенность быстро переходят в глубокую кому, могут наблюдаться судороги. В более поздние сроки в клинической картине преобладают рвота, атаксия, спутанность сознания, возбуждение, раздражительность и агрессивное поведение. Гипераммониемию у новорожденных необходимо дифференцировать с сепсисом. У каждого ребенка, тяжелое состояние которого нельзя отнести на счет явной инфекции, необходимо определять уровень аммиака в плазме [4].

Основной диагностический критерий – повышение уровня аммиака в плазме, концентрация которого обычно превышает 200 мкМ (норма <35 мкМ). У детей с недостаточностью того или иного фермента цикла мочевины отмечается повышение уровня органических кислот (цитруллина, орнитина, аргинина, глутамин и др.). ТМС в качестве первого этапа диагностики применяется для выявления нарушения обмена аминокислот, органических кислот, дефектов митохондриального β -окисления [5].

Лечение острой гипераммониемии включает в себя: достаточное высококалорийное питание, минимальное количество белка (0,25 г/кг/сут.), лучше в виде смеси незаменимых аминокислот, введение жидкости, электролитов (10% глюкоза, липиды 1 г/кг/сут.). Есть рекомендации по использованию бензоата натрия, фенилацетата натрия [1, 2, 6].

Если данные меры не помогают, необходимо начать перитонеальный диализ или гемодиализ.

Длительная терапия предполагает ограничение белка (не более 1–2 г/кг/сут.). При нарушении цикла мочевины нормальный уровень аммиака в крови поддерживается хроническим введением бензоата (250–500 мг/кг/сут.), фенилацетата (250–500 мг/кг/сут.) и аргинина (200–400 мг/кг/сут.) или цитруллина (в случаях недостаточности орнитинтранскарбамилазы 200–400 мг/кг/сут.). Рекомендовано добавлять к диете карнитин, поскольку бензоат и фенилацетат снижают его содержание в организме. Также необходима профилактика любых состояний, усиливающих катаболические процессы.

В качестве примера заболевания, протекающего с гипераммониемией, мы приводим описание случая наследственной болезни обмена веществ – некототической гиперглициемии.

Больной М., д. р. 11.04.2017. Диагноз основной: Наследственная болезнь обмена аминокислот. Некототическая гиперглицинемия.

Сопутствующий диагноз: Метаболическая энцефалопатия. Симптоматическая эпилепсия с распространенными миоклониями, фармакорезистентная. МАРС: ОО 3,4 мм с левым сбросом. Незрелость коркового слоя почек. Деформация желчного пузыря. ИВЛ с 17.04.2017 по 21.04.2017, НСРП с 21.04.2017 по 26.04.2017.

Находился на лечении в ДГКБ № 1 (г. Нижний Новгород) с 14.04.2017 по 11.07.2017.

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность – срочные оперативные роды), 2-ых оперативных родов на сроке 39 недель гестации, в головном предлежании. Беременность протекала на фоне анемии легкой степени, соматических заболеваний у матери: МАРС с ПМК 1-й степени; синдром вегетативной дистонии по гипотоническому типу; диффузно-узловой зоб щитовидной железы 1-й степени, эутиреоз. Несостоятельность послеоперационного рубца на матке. Проведено плановое кесарево сечение в нижнем сегменте. Околоплодные воды светлые, плацента, пуповина без особенностей. Отмечено двукратное обвитие пуповины вокруг шеи ребенка.

Вес ребенка при рождении 3050 г, рост 52 см, окружность головы 35 см, окружность груди 34 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. При рождении состояние удовлетворительное. Аллергологический анамнез: проявлений пищевой и лекарственной аллергии мама не отмечает. Наследственность неотягощена.

За время наблюдения в роддоме состояние ребенка прогрессивно ухудшается. К 4-ым суткам жизни нарастает синдром угнетения ЦНС – гиподинамия, гипотония, гипорефлексия. Соску сосет плохо, кормится через зонд по 25 мл, питание удерживает. На осмотр реакция снижена. БР 0,5х0,5 см, не напряжен. Кожа и слизистые чистые, розовые, с субиктеричным оттенком. Дыхание самостоятельное. ЧД 36 в мин. Гемодинамика стабильна. ЧСС 138 в мин. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

На 5-й день жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей ДГКБ № 1 (Нижний Новгород) в тяжелом состоянии в связи с нарастающим синдромом угнетения. При поступлении в отделение состояние тяжелое, реакция на осмотр резко снижена. Глаза практически не открывает. Реакция зрачков на свет сохранена. Плавающие движения глазных яблок. БР 0,5х0,5 см, не напряжен. Крик слабый. Черепно-мозговая иннервация не нарушена. Двигательная активность резко снижена. Диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия. Окружность головы 34 см, окружность груди 32 см. По внутренним органам без патологии.

Таким образом, тяжесть состояния ребенка была обусловлена неврологической симптоматикой в виде прогрессирующего синдрома угнетения ЦНС неясного генеза.

В первые дни нахождения в отделение патологии новорожденных состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться: отмечалось нарастание синдрома угнетения до уровня комы 1-й степени; присоединились генерализованные клонические, а затем миоклонические судороги. Появились симптомы дыхательной недостаточности; отмечены эпизоды депрессии дыхания, в связи с чем 17.04.2017 ребенок переведен в ОРИТ, где находился на ИВЛ до 21.04.2017, НСРП до 26.04.2017, затем переведен на самостоятельное дыхание.

Результаты обследования пациента.

Клинический анализ крови и мочи неоднократно в динамике – без клинически значимых отклонений.

Биохимические исследования крови в динамике согласно стандартам – без клинически значимых отклонений.

КОС неоднократно в динамике – ацидоз отсутствует.

Исследование ликвора (дважды в динамике) – без патологии.

Исследование крови ребенка и матери методом ИФА (парные сыворотки) к ВУИ (ЦМВИ, ВПГ-1, 2, токсоплазмоз) – данных за текущую инфекцию не выявлено.

Данные рентгенографии грудной клетки и брюшной полости от 14.04.2017: легочные поля воздушные без очаговых и инфильтративных изменений. Границы сердца не расширены. Кишечник пневматизирован на всем протяжении, свободного газа и уровней жидкости не определяется. Видимая костная система без особенностей.

УЗИ ОБП и почек от 14.04.2017: признаки деформации желчного пузыря, уплотнение коркового слоя почек.

УЗИ ОБП и почек от 16.05.2017: признаки холестаза, перегиба желчного пузыря в средней трети, пиелоэктазии слева, уплотнения коркового слоя почек.

ЭХО КГ от 14.04.2017: дискоординация сокращения МЖП, ООО 3,4 мм с лево-правым сбросом.

НСГ от 14.04.2017, 17.04.2017: выраженные постгипоксические изменения вещества головного мозга. IR ПМА – 0,67, скорость в вене Галена 8,4 см/с. Размеры боковых желудочков мозга: левый – 2,3 мм, правый – 2,3 мм.

НСГ от 27.04.2017 - эхографические признаки асимметрии боковых желудочков головного мозга, гипоксически-ишемических изменений головного мозга. Размеры боковых желудочков мозга: левый – 12 мм, правый – 13,5 мм. IR ПМА – 0,73, скорость в вене Галена 8,3 см/с.

Видео-ЭЭГ-мониторирование от 18.04.2017: исследование проводилось во время сна. Общий амплитудный фон снижен до 13 мкВ. Зональные различия сглажены. Основные корковые ритмы не выражены. Регистрируется дельта-ритм частотой до 2,47 Гц. На этом фоне зарегистрирована эпилептиформная активность в виде нерегулярно повторяющихся разрядов волн тета-дельта-диапазона с остроподобным компонентом альтернирующей локализации с акцентуацией по отведениям левой гемисферы длительностью от 2 до 4 сек, амплитудой свыше 300 мкВ, с предшествующей разрядом альфаподобной активностью с региональным преобладанием по отведениям левой гемисферы. Межвысшечный интервал от 8 до 15 сек. Периодически у ребенка короткие общие вздрагивания – сопровождаются икательными эпилептиформными изменениями на ЭЭГ (аналогичные разряды зарегистрированы во время покоя).

С учетом клиники и данных видео-ЭЭГ-мониторирования установлен диагноз: Симптоматическая эпилепсия с миоклоническими приступами.

Приведено исследование уровня аммиака крови 17.04.2017: аммиак крови 243 мкмоль/л (натошак), 147 мкмоль/л (через 40 мин после еды) (норма до 90 мкмоль/л).

Таким образом, на 3-й день пребывания ребенка в стационаре выявлен синдром гипераммониемии, заподозрена наследственная болезнь обмена веществ (нарушения цикла мочевины? метилмалоновая аминокислота? метилмалоновая аминокислота?).

Проведено обследование: исследование крови методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС), исследование мочи на органические кислоты.

Учитывая выявленный у больного синдром гипераммониемии, начата неотложная терапия, направленная на снижение уровня аммиака в крови до получения результатов исследований, направленных на установление характера метаболических нарушений. Тактика ведения пациента включала в себя: ограничение белка до 0,25 г/кг/сут. в течение трех

суток с последующим постепенным увеличением количества белка до 1 г/кг/сут.; полное парентеральное питание с использованием препаратов 10% глюкозы, Смоллид, Вита-липид, Солувит, с последующим постепенным переходом на энтеральное питание смесью «Нутрилон 1»; антибактериальная терапия; внутривенное введение пиридоксина и цианокобаламина в максимально допустимых дозах, карнитина в дозе 100 мг/кг, цитофлавина; антиэпилептическая терапия – фенобарбитал, левитирацетам в возрастных дозировках. Проводилась респираторная поддержка: ИВЛ с 17.04.2017 по 21.04.2017, NCPAP с 21.04.2017 по 26.04.2017.

На фоне терапии отмечалась положительная динамика в состоянии ребенка, а также снижение уровня гипераммониемии, уровень аммиака крови (натошак): от 17.04.2017 – 243 мкмоль/л; от 19.04.2017 – 90 мкмоль/л; от 21.04.2017 – 148,5 мкмоль/л; от 24.04.2017 – 242 мкмоль/л; от 27.04.2017 – 79,2 мкмоль/л; от 03.05.2017 – 198,5 мкмоль/л; в дальнейшем колебания уровня аммиака составили от 90 до 200 мкмоль/л.

Исследование крови методом ТМС от 20.04.2017 (Медико-генетический научный центр, г. Москва, № исследования 053224855): по результатам исследования выявлено повышение концентрации глицина.

Исследование мочи на органические кислоты 03.05.2017 (Медико-генетический научный центр, г. Москва, № исследования 053225134): концентрация органических кислот в пределах нормы.

Исследование уровня глицина крови в сухом пятне от 20.04.2017 (Медико-генетический научный центр, г. Москва, № исследования 053224855): глицин крови – 1468,541 мкмоль/л (норма до 100–1060 мкмоль/л).

Исследование ТМС плазмы и церебральной жидкости от 15.05.2017 (Медико-генетический научный центр, г. Москва, № исследования 053228127): по результатам исследования выявлено повышение концентрации глицина. Концентрация глицина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) до 74,15 мкмоль/л (норма до 21 мкмоль/л), соотношение глицин ЦСЖ/плазма – 0,149 (норма 0,06).

Заключение: на основании биохимических данных (повышение уровня глицина в крови и ЦСЖ, повышение соотношения глицин ЦСЖ/плазма, а также отсутствие кетоза, ацидоза, органических кислот в моче) диагноз некототической гиперглицинемии подтвержден.

У пациента проведен поиск патогенных мутаций в генах GLDC, GCSH, AMT, ассоциированных с гиперглицинемией (секвенирование ДНК, панель «Секвенирование клинически значимых генов GLDC, GCSH, AMT», Лаборатория молекулярной патологии, «Геномед», г. Москва). В результате проведенного исследования выявлена ранее описанная гомозиготная мутация в 8-ом экзоне гена AMT, приводящая к замене аминокислоты в 320-й позиции белка. Мутация описана в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме вместе с другими мутациями у пациентов с глициновой энцефалопатией. Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0,0075%. По совокупности сведений мутацию следует расценивать как патогенную. Других значимых изменений не обнаружено.

На основании клинико-биохимических и молекулярно-генетических данных был установлен диагноз: Наследственная болезнь обмена аминокислот. Некототическая гиперглицинемия.

Метаболическая энцефалопатия. Симптоматическая эпилепсия с распространенными миоклониями, фармакорезистентная.

Ребенку продолжена терапия: ограничение естественного белка до минимально допустимых значений; введение пиридоксина и цианокобаламина постоянно в максимально допустимых дозах; введение большого количества жидкости.

Состояние пациента в динамике: сохраняются приступы судорог, в настоящее время приступы по типу экстензорных спазмов изолированных и серийных, до 5 раз в день длительностью по 5 минут, протекают в виде приступов со вскидыванием рук, вскрикиванием, отведением глазных яблок влево и нистагмом S>D. Единичные приступы клонических судорог, до 1 минуты. В неврологическом статусе – двигательные нарушения, задержка психоречевого и моторного развития.

По данным ЭЭГ от 26.06.2017 – регистрируется продолжительная эпилептиформная активность. ЭЭГ картина модифицированной гипсаритмии с наличием редуцированного супрессивно-взрывного паттерна.

Осмотр окулиста: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие.

MPT головного мозга от 09.08.2017: признаки незавершенной миелинизации вещества головного мозга

Клинический диагноз: Некетотическая гиперглицинемия. Метаболическая энцефалопатия. Симптоматическая фокальная эпилепсия с полиморфными приступами, фармакорезистентная. Задержка психоречевого и моторного развития.

Лечение в настоящее время: низкобелковая диета, левитирацетам 200 мг/стуки, фенобарбитал 15 мг/сутки. Проводится контроль за уровнем аммиака в крови, уровень аммиака крови не превышает 80 мкмоль/л (норма до 60 мкмоль/л) на специальной диете.

Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия, гиперглицинемия, шифр по МКБ-10 E 72.5) – генетически гетерогенное заболевание, обусловленное мутациями в трех разных генах:

1. Мутации гена GLDC, кодирующий белок P (GLDC, MIM 238300) (ген кодирован на коротком плече 9-й хромосомы (локус 9p22) – 70–75% случаев.

2. Мутации гена GCST, кодирующий белок T (GCST, MIM 238310) (ген кодирован на коротком плече 3-й хромосомы (локус 3p21.2-p21.1) – около 20% случаев.

3. Мутации гена GCSH, кодирующий белок H (GCSH, MIM 238330) (ген кодирован на коротком плече 16-й хромосомы (локус 16q24)) – менее 1% случаев.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный, заболевание более всего распространено в Финляндии, частота встречаемости 1:55 000 живых новорожденных.

Патогенез заболевания обусловлен снижением активности митохондриальной глицин-расщепляющей системы, в которую входят четыре компонента:

- белок P (пиридоксаль фосфат зависимая декорбаксилаза глицина),
- белок T (тетрагидрофолат зависимая аминотетилтрансфераза),
- белок H (белок переносчик водорода, содержащий липовую кислоту),
- белок L (липоамид дегидрогеназа).

Вследствие нарушения расщепления глицина в печени, почках и головном мозге и нарушения утилизации происхо-

дит его накопление в биологических жидкостях и тканях организма. Развивается клиническая картина заболевания в виде мышечной гипотонии, апноэ, миоклонической эпилепсии, при этом по данным биохимических исследований выявляется гипераммониемия и отсутствует ацидоз или кетоз. До настоящего времени причина развития гипераммониемии при данном заболевании остается не ясной.

Клиническая картина представлена несколькими формами заболевания.

Неонатальная (классическая) форма – манифестирует в первые часы жизни – угнетение вплоть до комы, мышечная гипотония, миоклонические приступы, апноэ, требующие перевода ребенка на ИВЛ, неукротимая рвота. Характерно быстрое прогрессирование болезни. У подавляющего большинства детей отмечается спонтанное возвращение дыхания в течение первых трех недель жизни. В последующем формируется грубая задержка психомоторного развития, спастический тетрапарез, судороги. Неблагоприятный исход в возрасте до года.

Поздние формы (нетипичные) – судороги манифестируют после шести месяцев, характерна умственная отсталость. На втором году жизни выявляется атрофия дисков зрительных нервов. Нетипичные формы могут развиваться как у младенцев, так и у взрослых лиц. Они быстро прогрессируют и имеют тяжелые последствия для больных.

Также в литературе описаны единичные случаи более поздней манифестации.

Степень тяжести нарушений при данном заболевании также может быть различна. В литературе представлено описание тяжелых и нетяжелых форм болезни.

Тяжелые формы характеризуются тем, что дети, как правило, не добиваются значительного прогресса в развитии (IQ<20). Чаще всего они способны самостоятельно сидеть. Их взаимодействие с окружающей средой ограничено. В течение первого года жизни у них появляются резистентные к терапии судороги, для которых, как правило, требуется применение нескольких противосудорожных препаратов. Также большинство детей развивают раннюю и прогрессирующую спастичность в возрасте до шести месяцев. Они имеют тенденцию к развитию сколиоза и проблемы с глотанием.

Нетяжелые формы характеризуются тем, что большинству детей удается ходить самостоятельно, они способны осваивать язык жестов и взаимодействовать с воспитателями (IQ от 20 до 60). Большинство из них способны посещать специальные учебные занятия. В одном из исследований, в которое были включены 65 пациентов, было показано что до 20% выживших детей с нетяжелой формой могли ходить и говорить. У детей также отмечается спастичность, но уже более легкая. Что касается судорог, то они относительно легко контролируются противосудорожными препаратами. Дети с нетяжелой формой, как правило, гиперактивны. Они могут проявлять хореические движения, что является хорошим прогностическим признаком.

Мягкие формы болезни встречаются очень редко, часто начинают проявляться в возрасте от одного года. IQ детей с мягкой формой составляет свыше 60, некоторые дети могут посещать обычную школу. Очень часто отмечается дефицит внимания и гиперактивность.

В литературе также описана транзиторная неонатальная гиперглицинемия, которая манифестирует в первые дни жизни

типичными клиническими и лабораторными признаками, которые купируются к возрасту 2–8 недель. Дальнейшее развитие пациентов протекает благоприятно. В настоящее время для постановки диагноза транзиторной глициновой энцефалопатии требуется подтверждение нормальных уровней глицина ЦСЖ и в плазме крови. Дети с транзиторной формой болезни являются не гомозиготными, а гетерозиготными носителями мутантных аллелей генов GLDC или GCSH.

Новорожденные с гипотонией, необъяснимыми комами, судорогами и дети, страдающие эпилепсией, мышечной гипотонией и задержками в развитии, должны подозреваться на глициновую энцефалопатию.

Диагностика состоит из проведения следующих обследований: исследование крови методом ТМС; определение органических кислот в моче для исключения кетоновых гиперглицинемий; определение уровня глицина в плазме крови и спинномозговой жидкости (соотношение уровня глицина в ЦСЖ к плазме крови более чем 0,06 подтверждает диагноз); молекулярно-генетическое тестирование генов GLDC, GCST, GCSH (при отсутствии мутаций, все внимание должно быть уделено поиску делеций, у 5% пациентов мутации в любом из этих трех генов отсутствуют); измерение активности фермента в образцах тканей печени (биопсия); ЭЭГ-обследование (паттерн вспышка-угнетение, трансформация в мультифокальные спайки и гипсаритмию); проведение МРТ головного мозга (задержка миелинизации и корково-подкорковая атрофия, часто агенезия мозолистого тела).

Пренатальная диагностика достигается определением уровня глицина и серина в амниотической жидкости.

Специфическое лечение глициновой энцефалопатии не разработано. Согласно данным литературы, ограничение приема глицина с пищей, назначение бензоата натрия или фолата не меняли характера неврологических изменений. Использовались лекарственные средства, препятствующие влиянию глицина на нервные клетки (стрихнин и диазепам), при этом эффект наступал у некоторых больных с легкими формами заболевания. Однако, существуют косвенные доказательства того, что у пациентов с мутациями, связанными с остаточной ферментативной активностью, раннее и агрессивное лечение (бензоат натрия и антагонисты NMDA-рецепторов) приводит к улучшению психомоторного развития. Противопоказано назначение вальпроевой кислоты, которая является ингибитором метаболизма глицина.

Таким образом, гипераммониемия – первая ступень в диагностике наследственных нарушений обмена веществ.

Для наследственных болезней обмена характерна сходная клиническая картина, что не позволяет поставить диагноз, основываясь исключительно на клинических проявлениях. Остро развившаяся гипераммониемия требует экстренной коррекции во избежание тяжелых последствий со стороны ЦНС. Обнаружение повышения концентрации аммиака в плазме крови позволяет специалистам быть настороженными в плане возможной наследственной патологии, что обеспечивает постепенное сужение области диагностического поиска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 2-е изд., перераб. и доп. Серия «Практические руководства». М.: Литтерра, 2017. 368 с.
Mixajlova S.V., Zaxarova E.Yu., Petruxin A.S. Neyrometabolicheskie zabolevaniya u detej i podrostkov: diagnostika i podxody k lecheniyu. 2-ye izd., pererab. i dop. Seriya «Prakticheskie rukovodstva». M.: Litterra, 2017. 368 s.
2. Берман Р.Э., Клигман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. / под ред. А.А. Баранова. Т. 2. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. 992 с.
Berman R.E., Kligman R.M., Dzhenson X.B. Pediatriya po Nel'sonu: v 5 t.: per. s angl. / pod red. A.A. Baranova. T. 2. M.: OOO «Rid Elsilver», 2009. 992 s.
3. Багомедова Ж.Ш., Котов А.С., Борисова М.Н., Пантелеева М.В., Журкова Н.В. и др. Недостаточность орнитинтранскарбамиллазы – истинная причина «родового проклятия». Описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии. 2016. № 1 (11). С. 29–35.
Bagomedova Zh.Sh., Kotov A.S., Borisova M.N., Panteleeva M.V., Zhurkova N.V. i dr. Nedostatochnost' ornitintranskarbamilazy – istinnaya prichina «rodovogo proklyatiya». Opisanie klinicheskogo sluchaya. Russkij zhurnal detskoj neurologii. 2016. № 1 (11). S. 29–35.
4. Горбань Т.С., Дегтярева М.В., Бабак О.А., Воронцова Ю.Н., Дуленков А.Б. Содержание аммиака в плазме крови у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Анестезиология и реаниматология. 2012. № 1. С. 55–59.
Gorban' T.S., Degtyareva M.V., Babak O.A., Voroncova Yu.N., Dulenkov A.B. Soderzhanie ammiaka v plazme krovi u nedonoshennyx detej v rannem neonatal'nom periode. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2012. № 1. S. 55–59.
5. Adaway J.E., Keevil B.G., Owen L.J. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. Annals of Clinical Biochemistry. 2015. Vol. 52 (1). P. 18–38.
6. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот. Вопросы современной педиатрии. 2015. № 14 (1). С. 95–107.
Litvitskij P.F., Mal'ceva L.D. Narusheniya obmena belkov, aminokislot i nukleinovyx kislot. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2015. № 14 (1). S. 95–107.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

О.В. Халецкая¹, М.А. Сулова^{1,2}, А.С. Погодина², Е.Е. Яцышина¹,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

²ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», г. Н. Новгород

Халецкая Ольга Владимировна – e-mail: ovh14@mail.ru

Дата поступления
23.01.2018

Цель исследования: изучить состояние здоровья детей на первом году жизни в зависимости от срока инфицирования цитомегаловирусом. **Материал и методы.** В исследование были включены 75 детей и их матери, находившиеся под наблюдением с рождения и весь первый год жизни. Были включены дети с нетяжелыми клиническими вариантами врожденной и/или ранней постнатальной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). **Результаты.** Проведена оценка показателей состояния здоровья, включающая в себя анализ показателей нервно-психического развития, физического развития и резистентности у детей на первом году жизни в зависимости от срока инфицирования цитомегаловирусом. Анализ корреляции нервно-психического развития и резистентности показал достоверное ухудшение показателей у детей с врожденной, интранатальной и ранней постнатальной ЦМВИ по сравнению с пациентами, не имеющими серологических признаков инфицирования ЦМВ при рождении и в первые три месяца жизни. **Заключение.** Установлено значительное влияние ЦМВ на показатели нервно-психического развития и резистентности у детей с нетяжелыми клиническими вариантами врожденной и/или ранней постнатальной цитомегаловирусной инфекцией.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, нервно-психическое развитие, физическое развитие, резистентность организма, внутриутробное и раннее постнатальное инфицирование.

The aim of the investigation was to study the state of health of children in the first year of life, depending on the nature of the infectious process and the duration of infection with CMV. **Material and Methods.** The study involved newborn and their mothers who were admitted to the department of pathology of newborns and premature babies. The study included children with light clinical variants of fetal and/or early postnatal cytomegalovirus infection. **Results.** The estimation of the health indicators, which includes analysis of indicators of neuropsychic development, physical development and resistance in children in the first year of life, depending on the nature of the infectious process caused by cytomegalovirus, and for a period of infection. Analysis of the correlations of the neuropsychic development and resistance showed reliable dependence of the period of cytomegalovirus infection and further development and the frequency and severity of morbidity of the child. **Conclusion.** A significant effect of CMV on the neuropsychological development and resistance was found in the case of mild forms of congenital or early acquired infection in children.

Key words: cytomegalovirus infection, mental development, physical development, the resistance of the organism, prenatal and early postnatal infection.

Введение

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – актуальная проблема перинатологии, так как является одной из наиболее частых врожденных инфекций и встречается у 0,2–2,5% новорожденных детей [1–4]. Врожденная ЦМВИ может протекать как в тяжелой форме, при которой возможен летальный исход, так и в виде малосимптомных и бессимптомных вариантов течения [2, 4–7]. Малосимптомные и бессимптомные формы зачастую протекают под «масками» различных заболеваний. Этим обуславливается и сложность их диагностики, и несвоевременность назначения терапии [5, 6, 8–11]. Таким образом, интересно изучить влияние персистенции цитомегаловируса (ЦМВ) на состояние здоровья детей первого года жизни при нетяжелых формах врожденной или ранней постнатальной инфекции.

Цель исследования: изучить состояние здоровья детей на первом году жизни в зависимости от срока инфицирования ЦМВ.

Материал и методы

В исследование были включены 75 детей и их матери, находившиеся под наблюдением с рождения и весь пер-

вый год жизни. Критерии включения: период новорожденности; дети с гестационным возрастом более 30 недель; малосимптомные формы ЦМВИ или наличие риска реализации ЦМВИ по данным анамнеза без явных клинических проявлений на момент включения в исследование. Наличие подозрения на врожденные пороки развития нервной системы, наследственную патологию, болезни обмена веществ, признаки токсико-метаболического или травматического поражения нервной системы, а также признаки внутриутробной инфекции любой другой этиологии послужили критериями исключения из исследования.

Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе в неонатальном периоде при поступлении в стационар детям были проведены: оценка жалоб и анамнеза; оценка соматического и неврологического статуса по стандартной методике; лабораторно-инструментальное обследование согласно стандартам лечения основного заболевания; лабораторное обследование на ЦМВИ методом ПЦР и ИФА-диагностики с определением Ig M и Ig G с определением авидности.

На втором этапе исследования в возрасте 3 месяцев на основании полученных клинико-лабораторных данных все дети

были разделены на две группы. I группу (n=39) составили дети, имеющие лабораторно подтвержденную ЦМВИ в период новорожденности и/или в первые три месяца жизни. Критерии включения в I группу (наличие одного из признаков): 1) наличие Ig M при первичном исследовании; 2) появление Ig M в динамике; 3) появление Ig G в динамике у ранее серонегативных детей; 4) снижение индекса avidности (ИА) Ig G и появление Ig G с низким и переходным ИА к 3 месяцам; 5) нарастание титра Ig G в 4 и более раза; 6) выделение ДНК возбудителей хотя бы в одной биологической жидкости.

Ко II группе (n=36) были отнесены дети, не имеющие лабораторных признаков ЦМВИ в период новорожденности и в первые три месяца жизни. Критерии включения во II группу (наличие одного из признаков): 1) сохранение серонегативности; 2) сохранение в динамике Ig G с высоким ИА без нарастания титра; 3) сохранение в динамике Ig G с переходным ИА при отсутствии тенденции к снижению ИА и без нарастания титра в динамике; 4) ДНК возбудителей не была выделена.

Третий этап исследования включал в себя динамическое наблюдение за детьми обеих групп в течение первого года жизни. Проводились оценка соматического, неврологического статусов, нервно-психического и физического развития, резистентности организма (частота повторных острых респираторных заболеваний на протяжении первого года жизни). В возрасте 3, 6 и 12 месяцев проводилась повторная оценка серологического статуса детей с анализом антителообразования к ЦМВ.

Оценка резистентности проводилась по частоте и тяжести острых заболеваний, перенесенных на первом году жизни (Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., 1986). Степень тяжести заболевания оценивалась по выраженности клинической симптоматики, длительности течения, наличия осложнений, необходимости назначения антибактериальной терапии при вирусных инфекциях, а также с учетом временного интервала между эпизодами острых заболеваний. Дети с высокой резистентностью имели: частоту острых респираторных заболеваний менее 4 раз в год; длительность острого заболевания менее 7 дней; использование только симптоматической терапии при остром заболевании; интервал между эпизодами острых заболеваний не менее 2 месяцев. Дети со средней резистентностью имели частоту острых респираторных заболеваний 4–6 раз в год; длительность заболевания до 7–10 дней; необходимость подключения противовирусных препаратов. Дети, имеющие низкую резистентность, имели: частоту острых респираторных заболеваний более 6 раз в год; течение заболеваний с присоединением вторичной микрофлоры, возникновением осложнений; длительность заболевания более 10–14 дней; необходимость назначения антибактериальной терапии, часто в условиях стационара.

Методика исследования получила одобрение и утверждена Этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (Протокол № 12 от 28.12.2010). Исследование проведено с письменного информированного согласия родителей пациента.

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel, лицензионных статистических программ Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение

Среди включенных в исследование детей преобладали мальчики – 57,3% (43 пациента), девочки составили 42,7% (32 пациента), доношенными родились 64% (48 детей); 36% (27 пациентов) были недоношенными. Гестационный возраст составил $38,17 \pm 2,43$ недели. У 12% (9 детей) отмечалась задержка внутриутробного развития. Масса тела при рождении варьировала от 1200 до 4310 г и составила в среднем $2988,39 \pm 585,98$ г. Средний показатель роста составил $49,76 \pm 3,14$ см.

Клинические проявления в неонатальном периоде у детей исследуемой группы отличались разнообразностью, а также имели неспецифический характер. Среди клинических синдромов на первом месте по частоте встречаемости находились изменения центральной нервной системы (100% пациентов), на втором месте – патология сердечно-сосудистой системы в виде малых аномалий развития сердца (90,67%) и аномалий закрытия межпредсердной перегородки (открытое овальное окно) (76,0%), на третьем месте – наличие желтухи конъюгационного генеза (77,33%). Обращало на себя внимание отсутствие тяжелых генерализованных форм ВУИ. Все клинические проявления имели стертый и малосимптомный характер.

Оценка нервно-психического развития показала, что в возрасте 3 месяцев дети второй группы достоверно чаще имели нормальные показатели развития ($\chi^2=5,18$; $p=0,02$). У 35 пациентов (89,70%) первой и 22 (61,11%) второй группы отмечались изменения мышечного тонуса и тенденция к нарушению формирования двигательных навыков.

В возрасте 6 месяцев отмечалось достоверное ухудшение в развитии в первой группе пациентов, так, нормальные показатели нервно-психического развития имели 2 (5,13%) ребенка первой и 17 (47,22%) детей второй группы ($\chi^2=10,6$; $p=0,001$). Также среди детей второй группы достоверно чаще встречались нарушения в формировании моторных навыков с задержкой на один эпикризный срок ($\chi^2=4,00$; $p=0,04$), тогда как среди детей первой группы преобладали дети с формированием задержки на два и три эпикризных срока.

Данная тенденция динамики показателей нервно-психического развития у детей обеих групп сохранялась и в возрасте года. Нормальные показатели в развитии имели 4 (10,26%) пациента первой группы и 17 (47,22%) пациентов второй группы ($\chi^2=7,20$; $p=0,007$). Задержка в развитии достоверно чаще выявлена у детей второй группы по сравнению с первой группой ($\chi^2=8,56$; $p=0,003$). Формирование грубых нарушений у детей второй группы не было выявлено, напротив, 25 (64,10%) пациентов первой группы имели задержку развития в пределах 3 месяцев от возрастных нормативов, и 6 (15,38%) пациентов первой группы имели задержку развития в пределах от 3 до 6 месяцев от возрастных нормативов.

Анализ физического развития в трехмесячном возрасте не показал достоверных различий между двумя группами детей ($\chi^2=0,01$; $p=0,90$). В возрасте 6 месяцев также не выявлено достоверно значимых отклонений физического развития ($\chi^2=0,37$; $p=0,54$). В возрасте года, как в первой, так и во второй группе, также преобладали пациенты с нормальными показателями физического развития – 82,05% и 61,11% соответственно ($\chi^2=0,67$; $p=0,42$). Таким

образом, инфицирование ЦМВ в первые три месяца жизни имеет меньшее влияние на показатели физического развития.

Анализ резистентности у детей в возрасте одного года показал, что дети первой группы достоверно чаще болели на первом году жизни. Так, в первой группе детей лишь 2 (5,13%) ребенка имели высокие показатели резистентности, тогда как во второй группе – 13 пациентов (36,11%) ($\chi^2=7,54$; $p=0,006$). Средний уровень резистентности был зарегистрирован у 8 (20,51%) пациентов первой и у 12 (33,33%) пациентов второй группы. Достоверно чаще низкие показатели резистентности отмечались среди детей первой группы ($\chi^2=4,50$; $p=0,03$). Так, 29 (74,36%) детей первой и 11 (30,56%) детей второй группы имели низкие показатели резистентности.

Обсуждение

Изучение показателей состояния здоровья у детей на первом году жизни с лабораторно доказанной нетяжелой формой врожденной и /или ранней постнатальной ЦМВИ показало достоверное ухудшение показателей нервно-психического развития и резистентности у этих детей по сравнению с пациентами, не имеющими серологических признаков инфицирования ЦМВ при рождении и в первые три месяца жизни. Показатели физического развития оказались менее зависимыми от срока инфицирования ЦМВ, что позволяет предположить большее влияние других факторов на этот показатель (характер вскармливания, конституциональные особенности).

Таким образом, внутриутробное, интранатальное и раннее постнатальное в первые три месяца жизни инфицирование ЦМВ является одной из значимых причин задержки нервно-психического развития и иммунных нарушений у детей на первом году жизни. Полученные результаты подтверждаются данными литературы. Известно, что ЦМВ способен вызывать морфологические изменения в нервной ткани благодаря нейротропности и способности к персистенции, что становится особенно актуальным в раннем возрасте, когда происходят наиболее интенсивные процессы роста. Данные морфологические изменения проявляются в виде нарушения процессов миелинизации нервных волокон, особенно коры, некроза отдельных нейронов, пролиферации глии. Также рядом авторов доказана способность ЦМВ влиять на состояние мозговых сосудов, что, вероятно, связано с эпителиотропностью вируса цитомегалии. Негативное влияние ЦМВ на мозговые сосуды в свою очередь способно усилить действие других повреждающих факторов, действующих на нервные клетки, например гипоксии, что может также оказывать влияние на развитие ребенка в будущем.

Выводы

1. Раннее инфицирование цитомегаловирусом (внутриутробное, интранатальное и постнатальное в первые три месяца жизни) имеет достоверную взаимосвязь с последующим нарушением нервно-психического развития у детей на первом году жизни в виде задержки в формировании различных навыков.

2. Показатели физического развития в меньшей степени зависят от срока инфицирования ЦМВ. На ростовые показатели имеют большее влияние конституциональные факторы, характер вскармливания и др.

3. Раннее инфицирование ЦМВ (внутриутробное, интранатальное и постнатальное в первые три месяца жизни) имеет достоверную взаимосвязь с нарушением резистентности организма на первом году жизни. Дети, имеющие серологические признаки активной цитомегаловирусной инфекцией до трехмесячного возраста, достоверно чаще и тяжелее болели острыми заболеваниями на первом году жизни.

4. Дети с лабораторно доказанной внутриутробной, интранатальной и ранней постнатальной в первые три месяца жизни цитомегаловирусной инфекцией даже при малосимптомных и бессимптомных формах нуждаются в динамическом контроле клинических показателей и показателей состояния специфического гуморального иммунитета к цитомегаловирусу. При установлении активности инфекционного процесса есть необходимость в индивидуальном подходе к назначению терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / под ред. К.В. Орехова. М.: Медпрактика, 2002. 252 с.
2. *Vnutriutrobnye infekcii i patologiya novorozhdennykh / pod. red. K.V. Orekhova. M.: Medpraktika, 2002. 252 s.*
3. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 104 с.
4. *Protokoly diagnostiki, lecheniya i profilaktiki vnutriutrobnnykh infekcij u novorozhdennykh detej. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: GOU VUNMC MZ RF, 2002. 104 s.*
5. Исаков В.А., Архипова У.И. Герпесвирусные инфекции человека: пособие для врачей. СПб.: Спецлит, 2006. 304 с.
6. *Isakov V.A., Arxipova U.I. Gerpessvirusnye infekcii cheloveka: posobie dlya vrachej. SPb: SpecLit, 2006. 304 s.*
7. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev. Med. Virol. 2007. Vol. 17. № 4. P. 253-276.
8. Чикина Т.А. Ранние и поздние неврологические осложнения у детей с латентной формой цитомегаловирусной инфекции. Вопросы практической педиатрии. 2007. № 2 (3). С. 18-20.
9. *Chikina T.A. Rannie i pozdnie nevrologicheskie oslozhneniya u detej s latentnoj formoj citomegalovirusnoj infekcii. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2007. № 2 (3). S. 18-20.*
10. Pass R.F. et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection symptoms at birth and outcome. J. Clin. Virol. 2006. Vol. 35. № 2. P. 216-220.
11. Dollard S.C., Grosse S.D., Ross D.S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev. in Medical Virology. 2007. Vol. 17. № 5. P. 355-363.
12. Noyol D.E. et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J. Pediatr. 2001. Vol. 138. № 3. P. 325-331.
13. Федяева А., Халецкая О., Шуткова А., Захарова К., Суслова М. Indices of psychomotor development of children in the first year of life depending on the state of specific immunity to herpetic infections. 4th Europaediatrics, 3-6 July 2009. М.: Abstracts. 238 p.
14. Федяева А.С., Халецкая О.В., Шуткова А.Ю., Захарова К.В. Состояние специфического иммунитета к герпетическим инфекциям и показатели физического и нервно-психического развития у детей раннего возраста. Медицинский альманах. 2009. № 3 (8). С. 156-159.
15. *Fedyayeva A.S., Xaleckaya O.V., Shutkova A.Yu., Zaxarova K.V. Sostoyanie specifičeskogo immuniteta k gerpetičeskim infekcijam i pokazateli fizičeskogo i nervno-psixičeskogo razvitiya u detej rannego vozrasta. Medicinskij al'manax. 2009. № 3 (8). S. 156-159.*
16. Федяева А.С., Халецкая О.В., Шуткова А.Ю. Комплексная оценка состояния здоровья детей раннего возраста, инфицированных герпетическими вирусами в первом полугодии жизни. Медицинский альманах. 2010. № 2 (11). С. 84-88.
17. *Fedyayeva A.S., Xaleckaya O.V., Shutkova A.Yu. Kompleksnaya ocenka sostoyaniya zdorov'ya detej rannego vozrasta, inficirovannykh gerpetičeskimi virusami v pervom polugodii zhizni. Medicinskij al'manax. 2010. № 2 (11). S. 84-88.*

ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

М.В. Краснов, М.Г. Боровкова, Л.А. Николаева,

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Боровкова Марина Георгиевна – e-mail: borovkovam@list.ru

Дата поступления
12.02.2018

Введение. Вакцинация – важнейшее направление профилактической педиатрии. Иммунизация значительно снизила заболеваемость вакцинуправляемыми инфекциями, но в современных условиях увеличивается количество отказов от прививок. **Цель:** изучить отношение родителей к иммунизации детей. **Материал и методы:** проведено анонимное анкетирование 100 родителей детей в возрасте до 5 лет включительно методом случайной выборки и 109 студентов 5-го курса медицинского факультета. **Результаты:** опрос выявил положительное отношение к вакцинации у подавляющего большинства родителей (84%) и студентов (80%). Основным источником информации в отношении вакцинопрофилактики и для родителей (77%), и для студентов (81%) являются медицинские работники, но информированность родителей о вакцинации, как и внимание к вакцинируемому ребёнку со стороны медицинских работников, недостаточна. Большинство опрошенных как в группе родителей, так и в группе студентов (61% и 74% соответственно) осознают риск инфекционного заболевания при отсутствии вакцинации. Большинство родителей знакомы с графиком вакцинации своих детей (68%), делают все рекомендуемые прививки преимущественно в поликлинике по месту жительства. **Выводы:** в целом отношение к вакцинации как у родителей, так и студентов-медиков положительное, но недостаточная и, возможно, искажённая информация способствует формированию небольшой группы родителей, отказывающихся от иммунизации детей. Целесообразно повысить уровень просветительской работы как в поликлинике, так и в средствах массовой информации, отражающей положительный эффект вакцинации.

Ключевые слова: вакцинация, дети, родители, студенты, инфекционные болезни.

Introduction. Vaccination is the most important area of preventive pediatrics. Immunization significantly reduced the incidence of vaccine preventable infections, but in modern conditions, the number of vaccine failures increases. **Purpose:** to study parents' attitudes towards immunizing children. **Material and methods:** an anonymous survey was conducted 100 parents of children aged up to 5 years inclusive by random sampling and 109 fifth year students of the medical faculty. **Results:** the survey revealed a positive attitude towards vaccination in the overwhelming number of parents (84%) and students (80%). The main source of information regarding vaccine prevention and for parents (77%) and for students (81%) are medical workers, but awareness of parents' vaccination, as well as attention to the vaccinated child by health workers, is insufficient. The majority of respondents, both in the group of parents and in the group of students (61% and 74%, respectively), are aware of the risk of an infectious disease in the absence of vaccination. Most parents are familiar with the schedule of vaccination of their children (68%), they do all the recommended vaccinations and mainly in the polyclinic at the place of residence. **Conclusions:** in general, the attitude towards vaccination both for parents and medical students is positive, but insufficient, and, possibly, distorted information contributes to the formation of a small group of parents who refuse to immunize children. It is advisable to raise the level of educational work both in the polyclinic and in the media, which reflects the positive effect of vaccination.

Key words: vaccination, children, parents, students, infectious diseases.

Введение

Вакцинация – одно из важнейших профилактических направлений в медицине [1]. Благодаря успехам вакцинопрофилактики значительно снизилась заболеваемость такими инфекциями, как оспа, полиомиелит, дифтерия, коклюш, столбняк, корь, паротит, пневмококковая инфекция и др., а также инвалидность после осложнённого их течения [2–9]. Вакцинация имеет значение для профилактики цирроза печени, гепатокарциномы, рака шейки матки [10, 11]. Антипрививочное движение, зародившись около двухсот лет назад в начале массового оспопрививания на основе страха перед поствакцинальными реакциями и осложнениями, в настоящее время приобрело необыкновенную широту, а наша страна по результатам международного опроса заняла третье место по его масштабу [11]. Результатами антипрививочной пропаганды стали увеличивающееся число отказов от прививок, снижение охвата вакцинацией и, как следствие, участвова-

ся случаи вспышек управляемых инфекций с самыми различными исходами в России и за рубежом [2–4, 13–16]. В связи с этим мы посчитали актуальным выяснить отношение родителей к вакцинации детей.

Целью исследования является изучение отношения родителей и студентов – будущих врачей, к специфической профилактике инфекционных заболеваний.

Задачи исследования:

1. выяснить информированность о вакцинации;
2. выявить уровень доверия к медицинским работникам в вопросах вакцинопрофилактики;
3. уточнить обстоятельства вакцинации собственных детей респондентов.

Материал и методы

Для проведения исследования использовалась анкета, состоящая из 39 вопросов. В соответствии с поставленными задачами в анкету были включены вопросы для изучения

информированности о вакцинопрофилактике (источниках получения информации, в том числе о пользе и вреде прививок; знаниях о прививках, в том числе графика прививок, национального календаря, существующих обязательных и дополнительных прививок от инфекций; возрасте начала вакцинации и месте проведения прививки; понятии об осложнениях и «обычной реакции на введение вакцины»), уровне доверия к медицинским работникам, вакцинации собственных детей (информировании перед проведением прививки, наблюдении после вакцинации). Было проведено анонимное анкетирование 100 родителей детей в возрасте до 5 лет включительно методом случайной выборки и 109 студентов 5-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова».

Для статистической обработки данных исследования использован параметрический метод с определением доверительных границ средних величин и относительных показателей генеральной совокупности, а также достоверности различия с использованием t -критерия.

Результаты и их обсуждение

Среди родителей основную массу опрошенных (94%) составили женщины, 48% родителей были в возрасте от 21 года до 30 лет, 45% – от 31 года до 40 лет, 6% – от 41 года до 50 лет. Среди опрошенных студентов 25% составили юноши и 75% – девушки, возраст студентов в подавляющем большинстве случаев (97%) колебался в пределах 21–30 лет. Большинство анкетированных, 99% родителей и 75,2% студентов, являются городскими жителями. Больше половины (56%) родителей имеют высшее, 34% – среднее профессиональное, 10% – основное общее образование. По виду профессиональной деятельности 10% опрошенных родителей были медицинскими работниками, 6% – педагогическими работниками, 17% – домохозяйками, 67% респондентов имели иной род занятий. Анкетированные родители имели одного (45%), двух (41%) или трёх (14%) детей.

Опрос выявил положительное отношение к вакцинации у подавляющего количества родителей (84%) и студентов (80%), что согласуется с данными, полученными в ходе аналогичного исследования, проведённого в Архангельске в 2015 году [17]. Основным источником информации в отношении вакцинопрофилактики и для родителей (77%), и для студентов (81%) являются медицинские работники. Из средств массовой информации получают сведения 21% родителей, из интернет-пространства – 30%, на работе, учёбе – 14%, от знакомых – 13%. Студенты в соответствии с характером своей деятельности в 50% случаев получают информацию также на учебных занятиях, другими источниками информации для них в 32% явились СМИ (теле- и радиопередачи, газеты, рекламная продукция), в 17% – интернет, в 11% – знакомые.

О пользе прививок родители и студенты узнают преимущественно от медицинских работников (72% и 80% соответственно), а также из СМИ (15% и 14% соответственно), от педагога (6% и 16% соответственно), от знакомых (7% и 5% соответственно), в религиозной организации (1% из студенческой группы), из прочих источников (8% и 7% соответственно), небольшая часть опрошенных (4% и 5% соответственно) не информирована о пользе прививок.

О вреде вакцинопрофилактики родители и студенты узнают чаще из СМИ (23% и 27% соответственно), а также от знакомых (19% и 26% соответственно), от медицинских работников (8% и 23% соответственно), от педагога (3% студентов), в религиозной организации (1% из студенческой группы), из прочих источников (11% и 13% соответственно), часть респондентов не имеют информации по этому вопросу (16% и 20% соответственно).

В соответствии с законодательством Российской Федерации отсутствие профилактических прививок предусматривает некоторые ограничения при выезде в зарубежные страны, приёме в образовательные организации и на работу [18]. Кроме того, ряд специалистов предлагают повысить ответственность за отказ от профилактических прививок и уйти от формального подхода к процедуре информированного согласия на вакцинацию или отказа от неё [19]. Примерно половина опрошенных родителей и студентов (55% и 48% соответственно) знают, что без прививок ребенка могут не принять в дошкольное образовательное учреждение, о возможных проблемах с трудоустройством и выездом в некоторые страны без прививки родители осведомлены меньше, чем будущие врачи (6% и 23%, 12% и 31% соответственно, $p < 0,001$). В то же время большинство опрошенных как в группе родителей, так и в группе студентов (61% и 74% соответственно) осознают риск инфекционного заболевания при отсутствии вакцинации. Одинаковая доля родителей и студентов (38% и 41% соответственно) считают, что нельзя допускать детей, не имеющих прививок, в дошкольные организации. В то же время не хотели бы видеть непривитых детей рядом со своими в группе детского сада 64% родителей.

Как показывают результаты нашего исследования, абсолютное большинство опрошенных родителей и студентов (81% и 93% соответственно) в вопросах вакцинации доверяют медицинским работникам, 2/3 респондентов (64% родителей и 70% студентов) хотели бы знать больше о прививочном деле. Для повышения уровня знаний о вакцинопрофилактике большинство анкетированных, но студенты чаще (41% родителей и 72% студентов, $p < 0,001$), предлагают повысить уровень санитарно-просветительской работы и активно использовать с этой целью средства массовой информации (83% родителей и 84% студентов), организовать горячую линию чаще предлагают родители (37% против 19%, $p < 0,02$), а проводить обучение школьников – студенты (14% и 34%, $p < 0,001$).

Менее половины респондентов (42%) уверены в эффективности вакцинации, 18% родителей и 25% студентов считают, что вакцины не создают надёжной защиты от инфекции, а 40% родителей и 33% студентов не имеют определённого мнения. В то же время почти 3/4 участников исследования (72% родителей и 75% студентов) считают, что частота осложнений выше после инфекционного заболевания по сравнению с прививкой.

Осведомленность родителей об инфекционных заболеваниях, против которых существует специфическая профилактика, составляет 15–75% (в среднем $43,6 \pm 9,9\%$), лучше родители знают о существовании прививок, давно входящих в Национальный календарь ($57,6 \pm 9,9\%$), нежели о вакцинах, не обязательных для введения ($26,8 \pm 8,9\%$, $p < 0,001$), а часть родителей считают, что

прививкой можно защитить ребёнка от вирусного гепатита С и чесотки (37% и 5% соответственно). Известно, что иммунная система ребёнка способна адекватно отвечать на введение некоторых видов антигенов с момента рождения, что и является аргументом в пользу раннего начала иммунизации [20]. Большинство родителей и студентов – будущих врачей (72% и 81% соответственно), убеждены, что вакцинацию следует начинать с рождения, но имеют место и другие мнения: с 1-го года предпочитают иммунизацию 12% и 14%, с 2 лет – 6% и 1%, с 3 лет – 2% и 3%, с 5 лет – 3% и 1% родителей и студентов соответственно.

В процессе обработки данных проведённого исследования выяснилось, что из группы анкетированных родителей 8% матерей категорически отказываются от вакцинации своих детей. По данным исследования, проведённого в Архангельске, об отказе от всех прививок сообщили 3,7% опрошенных [17]. Причиной отказа в большинстве случаев (62,5%) служил страх возможных осложнений, а также недоверие к самой вакцине (25%), в одном случае (12,5%) отказ был мотивирован «реакцией» на ранее введённую вакцину. Большинство отказывающихся от вакцинации были молодыми родителями в возрасте до 30 лет (62,5%), имели высшее образование (87,5%), постоянное место работы (75%), но не являлись медицинскими и педагогическими работниками, воспитывали одного ребёнка (62,5%). Данные литературы и практика показывают, что родители предпочитают болезнь ребёнка проведённой вакцинации, главным образом, вследствие укоренившегося мнения о меньшем количестве осложнений после перенесённой инфекции. На самом же деле риск осложнений после перенесённых инфекций в сотни и тысячи раз выше, чем после соответствующей вакцинации [2]. Кроме того, современные комбинированные вакцины, всё более внедряемые в практику здравоохранения, по данным исследований, отвечают требованиям безопасности, снижают инвазивность проводимых процедур и позволяют эффективно расширять национальный календарь [8, 21–24].

Среди опрошенных родителей большинство (68%) знакомо с графиком вакцинации своих детей, и 84% согласных с иммунизацией способны утверждать, что сделали все рекомендуемые прививки, а 15% из них дополнительно сверх обычного графика иммунизируют своих малышей (против вирусного гепатита А, ветряной оспы, клещевого энцефалита, менингококковой и гемофильной инфекций).

Большинство родителей считают, что вакцинацию лучше проводить в поликлинике (83%), а также можно это сделать в центре вакцинопрофилактики (16%), на дому (14%), в дошкольной организации (8%), в коммерческом медицинском центре (1%). На практике в поликлинике была проведена иммунизация в 95%, в дошкольной организации – в 25%, в коммерческом центре – в 1% случаев. Менее половины родителей (39%) вакцинируемых детей могут утверждать, что врач перед вакцинацией подробно информирует родителей о вакцине и профилактируемом заболевании, в 45% случаев врач только называет прививку и заболевание, в 11% случаев врач не предоставляет никакой информации, 5% родителей не могут определённо ответить на данный вопрос. Только 30% детей наблюдались в течение 30 минут после прививки в медицин-

ском учреждении, ещё около половины (43%) детей посещались медсестрой через несколько дней, в части случаев (7%) врач справлялся о самочувствии ребёнка через несколько дней по телефону, 12% родителей неизвестно, что после вакцинации ребёнок должен наблюдаться медицинскими работниками, 8% родителей затруднились ответить определённо.

Более половины родителей (61%) заявили, что знакомы с понятием «обычная реакция на прививку», тогда как на практике оказалось, что при благополучном течении поствакцинального периода в 100% случаев 21% родителей приняли обычную реакцию на прививку либо начало острого заболевания за осложнение после вакцинации.

Выводы

1. Около 80% респондентов положительно относятся к вакцинации, но 8% родителей отказываются от прививок из-за страха осложнений и недоверия к вакцине.

2. Основным источником информации о вакцинопрофилактике являются медицинские работники.

3. В подавляющем большинстве случаев родители и студенты доверяют медицинским работникам в вопросах вакцинопрофилактики и предпочитают осуществлять ее в условиях поликлиники.

4. Информированность о вакцинации родителей, как и внимание к вакцинируемому ребёнку со стороны медицинских работников, недостаточна. Большинство анкетированных желали бы больше знать о вакцинации и считают, что в этом поможет повышение уровня просветительской работы, объективно отражающей реальную ситуацию в области прививочного дела.

5. Большинство родителей знакомы с графиком вакцинации своих детей (68%), делают все рекомендуемые прививки преимущественно в поликлинике по месту жительства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Программа Российской Федерации от 15.04.2014 № 294 «Развитие здравоохранения».

Programma Rossijskoj Federatsii ot 15.04.2014 № 294 «Razvitie zdравоохранeniya».

2. Мац А.Н. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ. Педиатрическая фармакология. 2009. № 6. С. 1-24.

Mats A.N. Vracham ob antiprivivochnom dvizhenii i ego vymyslax v SMI. Peditricheskaya farmakologiya. 2009. № 6. S. 1-24.

3. Зверев В.В., Юминова Н.В. Вакцино-профилактика вирусных инфекций от Э. Дженнера до настоящего времени. Вопросы вирусологии. 2012. Прил. 1. С. 33-43.

Zverev V.V., Yuminova N.V. Vaksino-profilaktika virusnyx infektsij ot Eh. Dzhennera do nastoyashhego vremeni. Voprosy virusologii. 2012. Pril. 1. S. 33-43.

4. Яковлева Т.В. Вакцинопрофилактика: достижения и проблемы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. № 6 (49). С. 36-38.

Yakovleva T.V. Vaksinoprofilaktika: dostizheniya i problemy. Ehpide-miologiya i vaksinoprofilaktika. 2009. № 6 (49). S. 36-38.

5. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Родионов В.А., Леженина С.В. Первые результаты вакцинации против пневмококковой инфекции в Чувашской Республике. Педиатрия. 2016. Т. 95. № 5. С. 129-133.

Andreeva N.P., Petrova T.I., Rodionov V.A., Lezenina S.V. Pervye rezul'taty vaksinat-sii protiv pnevmokokkovoj infektsii v Chuvashskoj Respublike. Peditriya. 2016. T. 95. № 5. S. 129-133.

6. Селькова Е.П., Алешкин В.А., Гренкова Т.А., Катлинский А.В., Полежаева Н.А., Суранова Т.Г., Лапцкая А.С. Итоги иммунопрофилактики гриппа в эпидемическом сезоне 2015/2016 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 1. С. 20-28.

Sel'kova E.P., Aleshkin V.A., Grenkova T.A., Katlinskij A.V., Polezhaeva N.A., Suranova T.G., Lapitskaya A.S. Itogi immunoprofilaktiki grippa v ehpidemicheskoy sezone 2015/2016 gg. Ehpide-miologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2017. № 1. S. 20-28.

7. Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Сухова В.В., Герасимов А.Н., Полибин Р.В. и др. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 5 (96). С. 16-21.

Briko N.I., Tsapkova N.N., Suxova V.V., Gerasimov A.N., Polibin R.V. I dr. Ehpide-miologicheskaya otsenka pervykh rezul'tatov natsional'noy programmy immunizatsii detej rannego vozrasta protiv pnevmokokkovoy infektsii v Rossii. Ehpide-miologiya i vaksino-profilaktika. 2017. T. 16. № 5 (96). S. 16-21.

8. Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 2 (93). С. 4-9.

Briko N.I., Fel'dblyum I.V. Immunoprofilaktika infektsionnykh bolezney v Rossii: sostoyaniye i perspektivy sovershenstvovaniya. Ehpide-miologiya i vaksino-profilaktika. 2017. T. 16. № 2 (93). S. 4-9.

9. Краснов М.В., Григорьева М.Н., Боровкова М.Г., Николаева Л.А., Акимова В.П., Андреева Л.В., Стекольников И.А. Вакцинопрофилактика: учеб. пособие. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2017. 68 с.

Krasnov M.V., Grigor'eva M.N., Borovkova M.G., Nikolaeva L.A., Akimova V.P., Andreeva L.V., Stekol'shnikov I.A. Vaksino-profilaktika: ucheb. posobie. Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2017. 68 s.

10. GLOBOCAN 2010. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. Accessed on 09/09/2012. Доступно на: www.who.int/hpvcentre.

11. Chunfeng Q., Taoyang C., Chunsun F., Qimin Z., Yuting W., Jianhua L. et al. Efficacy of Neonatal HBV Vaccination on Liver Cancer and Other Liver Diseases over 30-Year Follow-up of the Qidong Hepatitis B Intervention Study: A Cluster Randomized Controlled Trial. PLoS Med. 2014. Vol. 11. № 12. e1001774.

12. Heidi J., Alexandre de Figueiredo, Zhao X., William S., Pierre V., Iain G., et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. EbioMedicine. 2016. № 12. P. 295-301.

13. Михеева И.В. Эпидемиологическая ситуация по эпидемическому паротиту в Российской Федерации в 1995-2016 гг. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 6 (97). С. 47-53.

Mixeeva I.V. Epidemiologicheskaya situatsiya po ehpidemicheskomy parotitu v Rossijskoy Federatsii v 1995-2016 gg. Ehpide-miologiya i vaksino-profilaktika. 2017. T. 16. № 6 (97). S. 47-53.

14. Букова В., Мельник А., Цуркан Л., Чебан А., Гуцу В. Анализ эпидемической вспышки коклюша в Республике Молдова. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 3 (94). С. 96-100.

Bukova V., Mel'nik A., Tsurkan L., Cheban A., Gutsu V. Analiz ehpidemicheskoy vspyshki koklyusha v Respublike Moldova. Ehpide-miologiya i vaksino-profilaktika. 2017. T. 16. № 3 (94). S. 96-100.

15. de Cell s M.D., Felicia M.G. Magpantay, A.A. King, Rohani P. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. Proc., Biol., Sci. 2016. Jan. 13. P. 283 (1822):20152309. PMID: PMC4721090 DOI: 10.1098/rsbp.2015.2309.

16. Palazzo R., Carollo M., Bianco M., Fedele G., Schiavoni I., Pandolfi E. et al. Persistence of T-cell immune response induced by two acellular pertussis vaccines in children five years after primary vaccination. New Microbiol. 2016. Jan. № 39 (1). P. 35-47.

17. Кригер Е.А., Самодова О.В., Рогущина Н.Л., Борисова Т.А. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок. Педиатрия. 2016. Т. 95. № 2. С. 91-95.

Kriger E.A., Samodova O.V., Rogushina N.L., Borisova T.A. Otnoshenie roditelej k vaksinat-sii detej i faktory, svyazannye s otkazom ot privivok. Pedi-atriya. 2016. T. 95. № 2. S. 91-95.

18. Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ (ред. от 31.12.2014, с изм. от 19.12.2016) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

Federal'nyj zakon ot 17.09.1998 № 157-FZ (red. ot 31.12.2014, s izm. ot 19.12.2016) «Ob immunoprofilaktike infektsionnykh bolezney».

19. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В. Правовые и этические основы информированного согласия на вакцинацию в России: необходимость изменения подхода. Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13. № 2. С. 116-130.

Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V. Pravovye i ehlicheskie osnovy informirovannogo soglasiya na vaksinat-siyu v Rossii: neobxodimost' izmeneniya podxoda. Pediatricheskaya farmakologiya. 2016. T. 13. № 2. S. 116-130.

20. Краснов М.В., Боровкова М.Г., Николаева Л.А. Анатомо-физиологические особенности детского организма: учеб. пособие. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. 132 с.

Krasnov M.V., Borovkova M.G., Nikolaeva L.A. Anatomo-fiziologicheskije osobennosti detskogo organizma: ucheb. posobie. Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2012. 132 s.

21. Костинов М.П., Костинова А.М. Комбинированные вакцины – будущее профилактики инфекционных заболеваний. Педиатрия. 2017. Т. 96. № 4. С. 135-139.

Kostinov M.P., Kostinova A.M. Kombinirovannye vaksiny – budushhee profilaktiki infektsionnykh zabolevanij. Pediatriya. 2017. T. 96. № 4. S. 135-139.

22. Шамшева О.В. Пути реализации национального календаря профилактических прививок. Педиатрия. 2016. Т. 95. № 2. С. 83-90.

Shamsheva O.V. Puti realizatsii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok. Pediatriya. 2016. T. 95. № 2. S. 83-90.

23. Харит С.М., Иоозефович О.В., Рулева А.А., Фридман И.В., Крайнова Т.И. Оценка безопасности и реактогенности комбинированной вакцины «Пентаксим». Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 2. С. 62-66.

Harit S.M., Iozefovich O.V., Ruleva A.A., Fridman I.V., Krajnova T.I. Otsenka bezopasnosti i reaktogennosti kombinirovannoy vaksiny «Pentaksim». Ehpide-miologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2017. № 2. S. 62-66.

24. Шакова Х.Х., Иванова М.Р., Шакова А.Х. Опыт применения комбинированных вакцин у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 3. С. 72-76.

Shakova X.X., Ivanova M.R., Shakova A.X. Opyt primeneniya kombinirovannykh vaksin u detej. Ehpide-miologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2016. № 3. S. 72-76.

КРИСТАЛЛОГЕННЫЕ СВОЙСТВА РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ДЕТЕЙ ПРИ СИСТЕМНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

А.К. Мартусевич^{1,2}, А.М. Козлова², Е.А. Фалалеева²,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»

Мартусевич Андрей Кимович – e-mail: cryst-mart@yandex.ru

Дата поступления
27.02.2018

Цель исследования: сравнительный анализ кристаллогенных свойств мочи, сыворотки крови и слюны здоровых детей и детей с мочекаменной болезнью. **Материал и методы.** Проведено открытое сравнительное проспективное исследование, включавшее 65 детей (3–7 лет), распределенных на две группы: группа сравнения (n=30), представители которой были отнесены к I–II группам здоровья; основная группа (n=35), состоявшая из пациентов с клинически и инструментально верифицированным диагнозом «мочекаменная болезнь». У детей обеих групп однократно получали три биологических жидкости: кровь, мочу и слюну. Высушенные микропрепараты оценивали морфологически и визуаметрически. Результаты морфологической и визуаметрической оценки микропрепаратов мочи дополнительно верифицировали с применением спектроскопии фаций. **Результаты.** Выявлено, что кристаллогенные свойства мочи, сыворотки крови и слюны детей с мочекаменной болезнью активируются и трансформируются по сравнению с практически здоровыми обследуемыми лицами аналогичного возраста. Показано, что данные тенденции в разных биологических жидкостях сопряжены. **Выводы.** Установлено, что уролитиаз у детей сопровождается увеличением кристаллогенной активности не только мочи, но и других биологических сред (сыворотки крови и слюны), причем эти сдвиги достаточно существенны.

Ключевые слова: моча, сыворотка крови, слюна, кристаллизация, мочекаменная болезнь, биокристалломик.

The purpose of the study was comparative analysis of crystallogenic properties of urine, blood serum and saliva in healthy children and children with urolithiasis. **Material and methods.** Our study included the evaluation of 65 children (3–7 years old). Main group included 30 children with urolithiasis, and control group consist of 35 healthy children. We were collected samples of urine, blood and saliva from all tested persons. These samples were studied with classical crystalloscopy. Crystalloscopic facias was evaluated by visuametric and spectrometric parameters. **Results.** We fixed that crystallogenic properties of urine, blood serum and saliva are stimulated and transformed as comparison with healthy persons. It is important that these tendencies are co directed in different biological fluids. **Conclusion.** It was stated that urolithiasis in children are associated with increasing of crystallogenic activity not only urine, but other biological fluids (blood serum, saliva) too. These shifts are quite significant.

Key words: urine, blood serum, saliva, crystallization, urolithiasis, biocrystallogenics.

Введение

Мочекаменная болезнь является одним из классических примеров заболеваний, связанных с накоплением в организме соединений–активаторов кристаллообразования [1–5], т. е. кристаллопатологией [6]. Изучение механизмов развития и прогрессирования данного заболевания проводится уже на протяжении длительного времени [1–4], однако основные усилия специалистов, работающих в данной области, сконцентрированы на удалении либо разрушении самого уролита [1, 2, 7, 8]. В то же время существенно меньше внимания уделяется тем метаболическим сдвигам, которые формируют благоприятные условия для образования последнего [1, 9–11], тогда как пренебрежение этим обстоятельством с высокой вероятностью приведет к рецидивированию патологии с повторным формированием камня. С позиции оценки системности метаболических нарушений, обеспечивающих повышенную прокристаллогенную способность мочи [5–7, 9, 12], целесообразно изучение особенностей дегидратационной структуризации различных биологических жидкостей организма [12–16].

Целью исследования послужил сравнительный анализ кристаллогенных свойств мочи, сыворотки крови и слюны здоровых детей и детей с мочекаменной болезнью.

Материал и методы

Нами проведено открытое проспективное исследование, включавшее 65 детей, распределенных на две группы: группа сравнения (n=30), представители которой по результатам углубленного обследования были отнесены к I–II группам здоровья; основная группа (n=35), состоявшая из пациентов с клинически и инструментально верифицированным диагнозом «мочекаменная болезнь». Возраст детей обеих сформированных групп был сопоставим и находился в пределах от 3 до 7 лет. Половая структура групп также была идентичной. Верификация диагноза у лиц основной группы производилась по стандартному алгоритму [1–4].

Все дети были включены в исследование после подписания их законными представителями информированного согласия.

У детей обеих сформированных групп однократно получали три биологических жидкости: кровь, мочу и слюну, в количестве 2 мл каждая. Кровь забирали из локтевой вены, мочу – в утренние часы после проведения тщательного туалета, а смешанную слюну – путем сплевывания в чистые сухие пробирки после двукратного промывания полости рта дистиллированной водой. Далее из образцов

цельной крови получали плазму методом центрифугирования (в течение 20 мин при 1500 об./мин).

Для каждой биологической жидкости изучали собственные кристаллогенные свойства методом кристаллической кристаллоскопии [17, 18]. Результат дегидратационной структуризации оценивали морфологически и визуаметрически (с применением собственной системы полуколичественных параметров). Основными визуаметрическими показателями, оцениваемыми в балльной шкале, служили кристаллизуемость (отражает количественную сторону кристаллизации – плотность кристаллических элементов в фации), индекс структурности (характеризует сложность структуропостроения), степень деструкции фации (представляет собой индикатор качественной стороны процесса – правильности образования структур) и выраженность краевой зоны микропрепарата [17].

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 6.1 for Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли Н-критерий Краскала–Уоллеса.

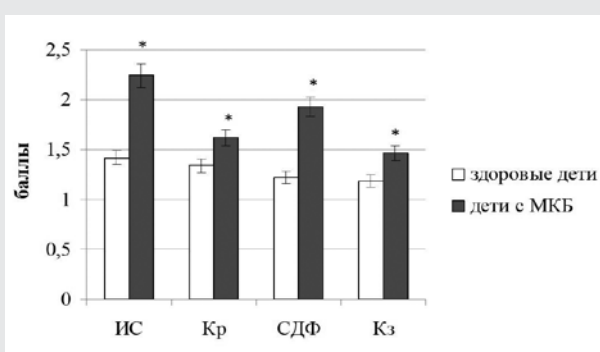


РИС. 1.

Результаты параметрического описания кристаллоскопических фаций мочи здоровых детей и детей с мочекаменной болезнью (МКБ). Примечание: здесь и на рисунках 2, 3: ИС – индекс структурности, Кр – кристаллизуемость, СДФ – степень деструкции фации, Кз – выраженность краевой зоны; * – различия с уровнем показателя, характерным для здоровых детей, статистически значимы, $p < 0,05$.

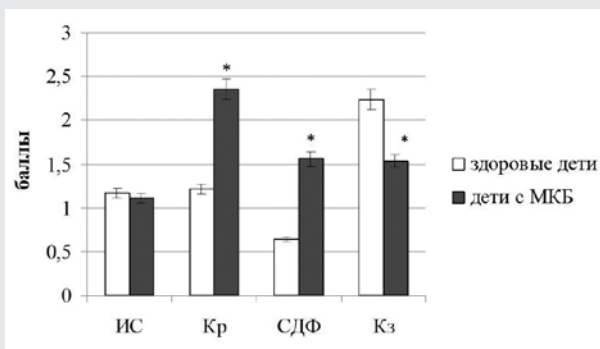


РИС. 2.

Результаты параметрического описания кристаллоскопических фаций сыворотки крови здоровых детей и детей с мочекаменной болезнью (МКБ).

Результаты и их обсуждение

Характер патологии, имеющей место у детей основной группы – мочекаменной болезни, предопределил выбор мочи в качестве первого анализируемого биосубстрата, указывающего на состояние Locus morbi. Установлено, что у пациентов данной группы кристаллогенные свойства мочи существенно повышены по сравнению с представителями группы сравнения (рис. 1), что подтверждает ранее полученные нами и другими исследователями результаты. Так, кристаллизуемость, указывающая на количественную сторону процесса структуризации, в микропрепаратах мочи детей с мочекаменной болезнью возрастает на 23% относительно здоровых сверстников ($p < 0,05$).

Индекс структурности, характеризующий сложность структуропостроения элементов образца, сопряженно увеличивается, но эта тенденция выражена в большей степени (+61% по сравнению с лицами группы сравнения; $p < 0,05$).

О патологическом характере выявленных сдвигов свидетельствует динамика степени деструкции фации, указывающая на резкое нарастание у детей с мочекаменной болезнью (на 57% относительно детей I–II групп здоровья; $p < 0,05$).

С учетом того, что патогенез изучаемого заболевания включает дизурические нарушения, в том числе по типу

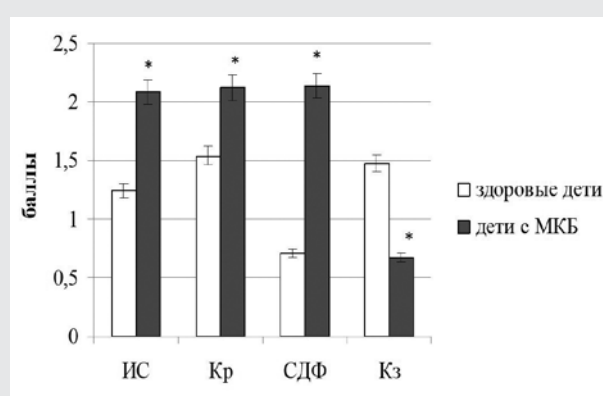


РИС. 3.

Результаты параметрического описания кристаллоскопических фаций сыворотки крови здоровых детей и детей с мочекаменной болезнью (МКБ).

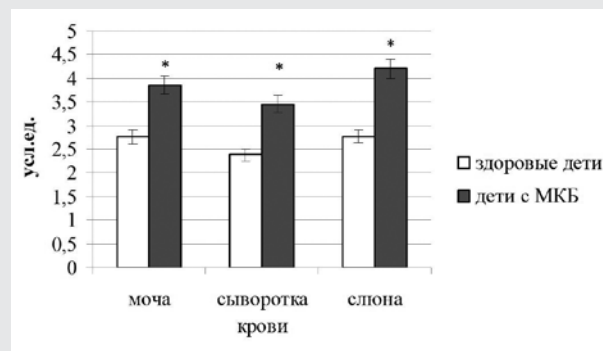


РИС. 4.

Уровень кристаллогенного потенциала биологических жидкостей здоровых детей и детей с мочекаменной болезнью (МКБ; * – различия с уровнем показателя, характерным для здоровых детей, статистически значимы, $p < 0,05$).

протеинурии, логичным представляется обнаруженная тенденция к расширению краевой зоны микропрепарата мочи у детей с мочекаменной болезнью (на 26%; $p < 0,05$), так как в данной области фации концентрируется белковая составляющая биосреды.

Параллельно нами произведена оценка модификации кристаллогенных свойств других биологических жидкостей у детей с уролитиазом. Выявлено, что в фациях сыворотки крови также имеет место смещение паттерна дегидратационной структуризации рассматриваемой биосреды относительно высушенных образцов, полученных от здоровых детей (рис. 2). Эти изменения, в частности, были связаны с резким повышением плотности кристаллических элементов, что проявилось в нарастании кристаллизруемости (в 1,94 раза; $p < 0,05$). С другой стороны, сложность образуемых структур оставалась на физиологических значениях, о чем свидетельствует уровень индекса структурности.

Кроме того, в микропрепаратах мочи детей с мочекаменной болезнью фиксировали увеличение степени деструкции фации относительно сверстников I–II групп здоровья (в 2,44 раза; $p < 0,05$). Это с совокупности со снижением количества белков нативного строения и конформации (на 31%; $p < 0,05$) указывает на патологический характер выявленных трансформаций кристаллостаза биосреды.

В-третьих, нами был произведен анализ кристаллогенных свойств анатомически и функционально разобщенной с *locus morbid* заболевания биологической жидкостью – смешанной слюны (рис. 3).

Установлено, что кристаллогенная активность смешанной слюны детей с мочекаменной болезнью также существенно возрастает, причем указанная тенденция регистрируется как по количественному параметру кристаллогенеза (кристаллизруемости), так и по сложности структуропостроения (по индексу структурности). Это реализуется в увеличении значения приведенных показателей у представителей основной группы на 38% и 78% по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,05$ для обоих параметров).

Дополнительно, как и в рассмотренных выше биосредах, в высушенных микропрепаратах слюны фиксировали резкое повышение степени деструкции фации (в 3,02 раза; $p < 0,05$) в комбинации с сужением краевой белковой зоны (уменьшение соответствующего критерия на 54% относительно уровня, характерного для здоровых детей; $p < 0,05$). Подобные изменения верифицируют наличие выраженных сдвигов компонентного состава и органо-минерального баланса в слюне у лиц основной группы.

Наконец, нами выполнено сопоставление направленности динамики кристаллогенных свойств всех оцениваемых биологических жидкостей, которые было осуществлено с использованием кристаллогенного потенциала – интегрального показателя, рассчитываемого путем суммирования значений кристаллизруемости и индекса структурности (рис. 4). Выявлено, что во всех изученных биосредах (моче, сыворотке крови и слюне) имеет место статистически значимое нарастание кристаллогенного потенциала. Так, в фациях мочи детей с уролитиазом данный параметр возрастает на 40% относительно микропрепаратов здоровых детей, в сыворотке крови – на 45%, а в слюне – на 51% ($p < 0,05$ для всех указанных биосубстра-

тов). Это свидетельствует о сонаправленности модификации кристаллостаза биологических жидкостей при мочекаменной болезни и системности метаболических нарушений при данной патологии у детей [19].

Заключение

Проведенные исследования позволили установить, что уролитиаз у детей сопровождается увеличением кристаллогенной активности не только мочи, но и других биологических сред (сыворотки крови и слюны), причем эти сдвиги достаточно существенны. Подобная тенденция подтверждает системность дизметаболических нарушений, формирующихся при мочекаменной болезни, и, следовательно, ставит вопрос о целесообразности их коррекции не только на локальном уровне (путем удаления либо дробления уролитов, направленного изменения физико-химических свойств мочи), но и системной терапии, ориентированной на нормализацию кристаллостаза биожидкостей организма в целом для профилактики рецидивирования самой мочекаменной болезни и развития процессов камнеобразования в других локализациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А., Новиков П.В. Дизметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. М.: Оверлей, 2005. 232 с.
2. Dlin V.V., Osmanov I.M., Yur'eva E.A., Novikov P.V. *Dismetabolicheskaya nefropatiya, mochekamennaya bolezni i nefrokalcinoz u detej*. M.: Overlej, 2005. 232 s.
3. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. М. 2007. 296 с.
4. Dzeranov N.K., Lopatkin N.A., Mochekamennaya bolezni'. *Klinicheskie rekomendacii*. M. 2007. 296 c.
5. Юрьева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога. М.: Оверлей, 2005. 97 с.
6. Yur'eva E.A., Dlin V.V. *Diagnosticheskij spravochnik nefrologa*. M.: Overlej, 2005. 97 s.
7. Зайцева Е.С., Станкевич З.А., Сукало А.В. Клиническая диагностика мочевого синдрома у детей. Минск. 2005. 30 с.
8. Zaitseva E.S., Stankevich Z.A., Sukalo A.V. *Klinicheskaya diagnostika mochevogo sindroma u detej*. Minsk. 2005. 30 s.
9. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.A. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr. Nephrol.* 1993. Vol. 7. P. 105-118.
10. Мартусевич А.К., Воробьев А.В., Гришина А.А., Русских А.П. Физиология и патология кристаллостаза: общая парадигма и перспективы изучения. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2010. № 1. С. 135-139.
11. Martusevich A.K., Vorob'ev A.V., Grishina A.A., Russkix A.P. *Fiziologiya i patologiya kristallostaza: obshhaya paradigma i perspektivy izucheniya*. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*. 2010. № 1. S. 135-139.
12. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Саенко В.С., Цариченко Д.Г., Фролова Е.А. Уратный нефролитиаз. Литолитиз и метафилактика. М.: Литтерра, 2016. 48 с.
13. Gly'bochko P.V., Alyaev Ju.G., Rapoport L.M., Saenko V.S., Carichenko D.G., Frolova E.A. *Uratny'j nefrolitiaz. Litoliz i metafiliaktika*. M.: Litterra, 2016. 48 s.
14. Kummeling M.T., de Jong B.W., Laffeeber C. et al. Tubular and interstitial nephrocalcinosis. *J. Urol.* 2007. Vol. 178. P. 1097-1103.
15. Danpur C. Primary hyperoxaluria. In: Scriver C., Beaudet A., Sly W., et al., editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill. New York. 2001. P. 3323-3367.
16. Evan A.P. Histopathology predicts the mechanism of stone formation. In: Evan A.P., Lingeman J.E., Williams J.C., editors. *Renal Stone Disease*. Melville. New York. 2007. P. 15-34.
17. Evan A., Lingeman J., Coe F.L. et al. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 1313-1318.
18. Ключков В.В., Миков С.Н., Ключков А.В. Комплексная диагностика камнеобразующих солей при нефролитиазе. Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 1. С. 67-68.
19. Klochov V.V., Mikov S.N., Klochov A.V. *Kompleksnaya diagnostika kamneobrazuyushhih soley pri nefrolitiazе*. *Vestnik novy'h meditsinskih tehnologij*. 2010. Vol. 17. № 1. S. 67-68.

13. Дасаева Л.А., Шилов Е.М., Зайцева Л.И. Клиническое значение «Литос-системы» в диагностике мочекаменной болезни. Поликлиника. 2004. № 4. С. 30-34.

Dasaeva L.A., Shilov E.M., Zaiceva L.I. Klinicheskoe znachenie «Litos-sistemy» v diagnostike mochekamennoj bolezni. Poliklinika. 2004. № 4. S. 30-34.

14. Клочков В.В. Место литос-системы в ранней диагностике, профилактике и лечении мочекаменной болезни. Медицинский альманах. 2010. № 4. С. 242-244.

Klochkov V.V. Mesto litos-sistemy v rannej diagnostike, profilaktike i lechenii mochekamennoj bolezni. Meditsinskii almanah. 2010. № 4. S. 242-244.

15. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Ранняя диагностика уrolитиаза, определение степени его активности и состава камнеобразующих солей мочи (система Литос). Урология и нефрология. 1998. № 1. С. 19-23.

Shatohina S.N., Shabalin V.N. Rannaya diagnostika urolitiaza, opredelenie stepeni ego aktivnosti i sostava kamneobrazuyushchix soley mochi (sistema Litos). Urologiya i nefrologiya. 1998. № 1. S. 19-23.

16. Залеский М.Г., Эмануэль В.Л. Физико-химическая интерпретация результатов исследования литогенной мочи с помощью диагностикума «Литос-система». Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 12. С. 19-23.

Zaleskii M.G., Emanuel V.L. Fiziko-khimicheskaya interpretatsiya rezul'tatov issledovaniya litogennoj mochi s pomoshch'yu diagnostikuma «Litos-sistema». Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2005. № 12. S. 19-23.

17. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф. Унифицированный алгоритм исследования свободного и инициированного кристаллогенеза биологических жидкостей. Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 6. С. 21-24.

Martusevich A.K., Kamakin N.F. Unificirovannyj algoritm issledovaniya svobodnogo i iniciirovannogo kristallogeneza biologicheskix zhidkostey. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2007. № 6. S. 21-24.

18. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method for evaluating its physicochemical characteristics. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2007. Vol. 143. № 3. P. 385-388.



УДК: 616.995.132-053.4/5-07

Код специальности ВАР: 14.01.08

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АСКАРИДОЗОМ

И.А. Лохматова,

ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,
Министерство здравоохранения Луганской Народной Республики

Лохматова Ирина Анатольевна – e-mail: irina-lohmatova@mail.ru

Дата поступления
13.09.2017

Цель: изучение особенностей элементного профиля у детей школьного возраста с аскаридозом и сопоставление выявленных особенностей с клиническими проявлениями инвазии. **Материал и методы.** Обследовано 43 ребенка в возрасте от 7 до 18 лет с аскаридозом: I подгруппа – дети младшего школьного возраста – 15 человек, II подгруппа – дети старшего школьного возраста – 28 человек. Контрольную группу составили 32 относительно здоровых школьника. Лабораторный комплекс исследований включал клинический анализ крови, общий анализ мочи. Кoproлогическая диагностика проводилась методом толстого мазка по Като двукратно с интервалом в три дня и методом флотации по Калантарян. Определялось содержание 19 химических элементов (Ca, Zn, K, I, Cu, Se, Fe, Mn, Cr, S, Br, Cl, Co, Ni, Mo, Sr, Ba, Pb, Cd) в волосах детей. Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 7.0; Statistica 6.0. **Результаты.** Установлено низкое содержание Zn, Cu, I, Se, Fe и Se, Br, Co, Ni, а также повышение токсичных Pb и Cd в волосах младших школьников с аскаридозом. У инвазированных старших школьников установлен достоверно сниженный уровень Ca, Zn, Cu, Fe и Br, Ni, Mo, а также повышенный уровень Ba, Pb, Cd. **Выводы.** Дисбаланс микро- и макроэлементов при кишечной стадии аскаридоза у детей является важным патогенетическим звеном в формировании основных клинических синдромов у детей: функциональные нарушения пищеварительного тракта (Fe, Se, Cu), иммунологическая дезадаптация (Zn, Ni, Fe, Cd) и астенический синдром (Br, N, Mo, Pb). Восполнение микроэлементного дисбаланса на этапе лечения и реабилитации детей с аскаридозом является патогенетически обоснованным и способствует скорейшему восстановлению всех нарушенных функций макроорганизма.

Ключевые слова: аскаридоз, паразитозы, дети, микроэлементозы.

Research objective: to study the peculiarities of the elemental profile in schoolchildren with ascariasis and to compare the revealed features with clinical manifestations of invasion. **Material and methods.** There were examined 43 children aged from 7 to 18 years with ascariasis: I subgroup - children of primary school age - 15 people, II subgroup - children of the senior school age - 28 people. The control group consisted of 32 relatively healthy school children. The laboratory complex of studies included a clinical blood test, a general urinalysis. Coprological diagnostics was performed by the method of thick smear according to Kato twice with an interval of three days and by the method of flotation according to Kalantaryan. The content of 19 chemical elements (Ca, Zn, K, I, Cu, Se, Fe, Mn, Cr, S, Br, Cl, Co, Ni, Mo, Sr, Ba, Pb, Cd) was determined in the children's hair. Statistical processing of data was carried out using computer programs Microsoft Excel 7.0; Statistica 6.0. **Results.** It was established a low content of Zn, Cu, I, Se, Fe and Se, Br, Co, Ni, as well as an increase in toxic Pb and Cd in the hair of younger schoolchildren with ascariasis. It was established a significantly lowered level of Ca, Zn, Cu, Fe and Br, Ni, Mo, as well as an elevated level of Ba, Pb, Cd in invaded older schoolchildren. **Conclusions.** The imbalance of micro- and macroelements in the intestinal stage of ascariasis in children is an important pathogenetic link in the formation of the main clinical syndromes: functional disorders of the digestive cycle (Fe, Se, Cu), immunological disadaptation (Zn, Ni, Fe, Cd) and asthenic syndrome (Br, N, Mo, Pb). Replenishment of microelement imbalance is pathogenetically justified and contributes to the restoration of all disturbed functions of the macroorganism at the stage of treatment and rehabilitation of children with ascariasis.

Key words: ascariasis, parasitosis, children, microelementoses.

Введение

Проблема гельминтозов, передающихся через почву, остаётся одной из самых распространённых в развивающихся странах. Всемирной организацией здравоохранения был разработан глобальный план по борьбе с геогельминтозами на 2011–2020 гг., целью которого стало достижение к 2020 году элиминации геогельминтозов среди детей школьного возраста [1, 2].

Важнейшей задачей всех сообществ современного мира должно быть обеспечение здорового роста и развития детей. Дети – наше будущее, но в настоящем они наиболее уязвимы в отношении недостаточности питания и инфекционных болезней, многие из которых можно эффективно предотвращать или лечить [3, 4].

Лидирующее место среди геогельминтозов в мире занимает аскаридоз. Согласно мировой статистике, около 800 миллионов человек (21,65 на 100 тыс. населения) каждый год заболевают аскаридозом, подавляющее число инфицированных составляют дети [5, 6].

Многочисленными исследованиями был доказан ряд факторов, которые оказывает *A. lumbricoides* на нутритивный статус детей: плохая всасываемость микронутриентов (Solomons, 1993; Crompton & Nesheim, 2002), задержка роста (Taren et al., 1987), конкурирование за микронутриенты (Curtale et al., 1993), потеря аппетита и сокращение количества принимаемой пищи (Stephenson et al., 1993) [3]. Нарушения нутритивного статуса, вызываемые геогельминтами, оказывают значительное воздействие на рост и физическое развитие [3, 7]. Любые нарушения функций органов пищеварения ведут к дисбалансу биоэлементного состава организма, ведь для большинства микроэлементов основными регуляторными механизмами гомеостаза являются процессы всасывания, преимущественно из пищеварительного тракта [8]. А развивающийся каскад патогенетических механизмов вследствие развития минерального дисбаланса приводит к усугублению клинических проявлений поздней (кишечной) стадии аскаридоза у детей.

Анализ литературы, посвященной гельминтозам, показал хорошую изученность вопросов патогенеза и клиники при паразитарных инвазиях, в то время как вопросы изучения нарушений обмена микроэлементов при паразитозах у детей недостаточно раскрыты [9–11]. Проблема дефицита эссенциальных микроэлементов и интоксикации малыми дозами токсичных микроэлементов зачастую остается недооцененной. Важно учитывать, что дисбаланс макро- и микроэлементов может быть одним из ведущих факторов, отрицательно влияющих на функцию клетки в частности, и организма в целом, формировать повышенный риск заболеваний и предпосылки для ускорения патологических процессов [12–15].

Исследование элементного состава волос позволяет выявить длительно существующий дисбаланс минеральных веществ. В волосах происходит концентрирование микроэлементов, в отличие от крови, которая, в основном, выполняет в организме транспортную функцию [12, 16].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей элементного профиля у детей школьного возраста с аскаридозом и сопоставление выявленных особенностей с клиническими проявлениями инвазии.

Материал и методы

Было обследовано 43 ребенка в возрасте от 7 до 18 лет с аскаридозом. Контрольную группу составили 32 относительно здоровых школьника. Дети с аскаридозом основной группы были разделены на две возрастные подгруппы: I подгруппа – дети младшего школьного возраста (мальчики 7–12 лет, девочки 7–11 лет) – 15 человек, II подгруппа – дети старшего школьного возраста, в которую были отнесены дети подросткового возраста (мальчики 13–16 лет, девочки 12–15 лет) и юношеского возраста (юноши 17–18 лет, девушки 16–18 лет) – 28 человек.

Клиническое обследование детей включало анализ амбулаторных карт, сбор жалоб с применением разработанной анкеты для более тщательной детализации, эпидемиологический анамнез с последующим анализом актов эпидемиологического расследования микроочага, оценку факторов риска, анамнез жизни, осмотр пациента. При объективном осмотре оценивался общий статус детей с выявлением клинической картины и симптомов, касающихся проявления глистных инвазий, проводилась оценка физического развития. Инструментальные методы обследования включали обзорную рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, электроэнцефалографию, УЗИ органов брюшной полости. Лабораторный комплекс исследований включал клинический анализ крови, общий анализ мочи. Кoproовоскопическая диагностика проводилась методом толстого мазка по Като двукратно с интервалом в три дня и методом флотации по Калантарян.

Нами было изучено содержание 19 химических элементов (Ca, Zn, K, I, Cu, Se, Fe, Mn, Cr, S, Br, Cl, Co, Ni, Mo, Sr, Ba, Pb, Cd) в волосах детей. Определение содержания химических элементов в биопробах выполнено в лаборатории Научно-технического центра ВИРИА в г. Киев (Украина) с использованием рентгено-флуоресцентного спектрометра ElvaX. Волосы были выбраны в качестве основного диагностического биосубстрата в связи с тем, что содержание минералов в волосах адекватно отражает как обеспеченность организма эссенциальными элементами, так и степень накопления токсичных металлов за последние 2–3 месяца [12, 16].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 7,0; Statistica 6,0. Поскольку проверка характера распределения элементов показала, что в разных группах характер распределения отличался, содержание элементов в волосах оценивали, как по значениям среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), так и медианы (Me), учитывая интерквартильный размах (25%, 75%). Анализ изменений показателей между группами проводился с помощью определения критерия Манна–Уитни.

Результаты исследования

Анализ особенностей клинических проявлений аскаридоза у детей школьного возраста показал, что у 55, 81% (24 человека) детей с инвазией были отмечены нарушения функции желудочно-кишечного тракта, такие как нарушение стула, метеоризм, урчание, отрыжка, тошнота, рвота, регургитация. На нарушение аппетита указали 86,05% инвазированных школьников, при этом жалобы на нарушение аппетита зачастую проявлялись в виде сниженного аппетита и были отмечены у 26 из 28 старших школьников – 92,85% (таблица 1).

Характерными клиническими проявлениями поздней стадии аскаридоза для старших школьников стали абдоминальный болевой синдром (64,29%), проявляющийся болями неинтенсивного характера, не связанными с приемом пищи, без конкретной локализации либо с локализацией в околопупочной области, а также астенический синдром (75,0%), который проявлялся вялостью и быстрой утомляемостью, ухудшением памяти, нарушением внимания, а также головокружениями. У детей младшего школьного возраста доминировали иммунологическая дезадаптация, которую отметили у 12 из 15 детей (80,0%), и аллергические заболевания, выявленные у 13 из 15 детей (86,67%). Проявления иммунологической дезадаптации носили следующий характер: 10 из 18 детей младшего школьного возраста относились к группе часто болеющих детей, у троих детей отмечались рецидивирующие стоматиты и гингивиты, а каждый третий ребенок имел кариес зубов.

Далее мы провели анализ показателей элементного состава волос исследуемых детей. В группе детей младшего школьного возраста (7–11 лет) нами были установлены следующие особенности элементного профиля (таблица 2).

Уровень йода (I) в группе младших школьников был достоверно ($p < 0,05$) снижен в волосах детей с аскаридозом ($1,26 \pm 0,43$ мкг/г) в сравнении с данным показателем в контрольной группе детей ($2,22 \pm 0,73$ мкг/г). Уровень кальция (Ca) и калия (K) в волосах детей данной возрастной группы достоверно не отличался от показателей в контрольной группе сверстников. А вот уровень цинка (Zn) оказался ниже в волосах детей с аскаридозом ($119,7 \pm 13,87$ мкг/г; $p < 0,01$), причем половина младших школьников с аскаридозом (7 человек) имели дефицит цинка, что наглядно подтверждает медиана, значение которой соответствует нижней границе условной нормы данного химического элемента ($Me = 120,01$ мкг/г). Дефицит цинка также представляет собой актуальную проблему, так как недостаточность этого микроэлемента отрицательно влияет на иммунитет, репродуктивную систему, гормональный статус организма. Дети, страдающие дефицитом цинка, отстают в физическом и психическом развитии, чаще болеют простудными и воспалительными заболеваниями, страдают заболеваниями кожи (Prasad, 2010). В данной возрастной группе у детей с аскаридозом уровень меди (Cu) в волосах оказался ниже и составил $13,65 \pm 4,33$ мкг/г ($p < 0,01$). При этом интерквартильный размах составил 10,34–13,56 мкг/г, в то время как в контрольной группе детей данный показатель составил 15,16–22,22 мкг/г (таблица 2). Среднее значение селена (Se) в волосах инвазированных детей оказалось выше поч-

ти в 2 раза при сравнении с контрольной группой ($0,56 \pm 0,29$ против $1,05 \pm 0,19$ мкг/г; $p < 0,01$). Нехватка селена повышает риск заболеваний иммунной системы, кожи, отражает снижение антиоксидантного статуса организма (Голубкина и др., 2002). Показатели железа (Fe) в данной возрастной группе в среднем составили $12,36 \pm 5,12$ мкг/г. При сравнении с контрольной группой детей ($16,34 \pm 5,96$ мкг/г) статистический анализ показал значимость отличий при $p < 0,05$. Среднее содержание уровня марганца (Mn) и хрома (Cr) в волосах детей младшего школьного возраста с аскаридозом достоверно не отличалось от содержания данных микроэлементов в волосах детей контрольной группы.

Анализ полученных результатов отдельных дополнительных химических элементов в волосах инвазированных детей младшего школьного возраста позволил установить ряд особенностей. Так, в основной подгруппе детей было установлено сниженное содержание серы, среднее значение которой составило $26961,79 \pm 3257,84$ мкг/г. В контрольной группе детей данного возраста среднее значение этого химического элемента составило $29001,64 \pm 1975,97$ мкг/г, что статистически значимо отличалось при $p < 0,05$ (таблица 3).

Аналогичным снижением охарактеризовалось содержание брома (Br) в волосах младших школьников: в основной группе средний показатель брома (Br) составил $6,09 \pm 1,92$ мкг/г, в контрольной группе – $7,74 \pm 2,11$ мкг/г ($p < 0,05$). Были отмечены более низкие показатели уровня кобальта (Co) в волосах инвазированных детей: $0,43 \pm 0,33$ мкг/г в сравнении с контрольной группой – $0,82 \pm 0,35$ мкг/г ($p < 0,01$). При этом в группе младших школьников с аскаридозом показатели медианы и интерквартильного интервала Co наглядно отличались от аналогичных показателей контрольной группы детей и в основной группе составили $Me (25–75\%) = 0,39 (0,12–0,77)$ мкг/г. Данные отличия статистически были значимы при $p < 0,05$. Установлено, что именно глистные инвазии являются одной из главных причин, на фоне которых развивается недостаток кобальта (Скальный, Рудаков, 2004; Афанас и др., 2010).

При сравнении показателей хлора (Cl), молибдена (Mo) и стронция (Sr) достоверных отличий между сравниваемыми возрастными группами установлено не было. Не нашлось отличий при сравнении средних значений уровня бария (Ba) в волосах детей младшего школьного возраста (таблица 3).

Интересным явился тот факт, что уровень таких токсичных микроэлементов, как свинец и кадмий, в данной возрастной группе инвазированных детей оказался достоверно выше ($p < 0,05$). Так, интерквартильный размах содержания свин-

ТАБЛИЦА 1.

Особенности клинического проявления кишечной стадии аскаридоза у детей школьного возраста, n (%)

Клинический синдром	I группа (7–11 лет), n=15		II группа (12–18 лет), n=28		Всего, n=43	
	n	абс. (%)	n	абс. (%)	n	абс. (%)
Нарушение функции пищеварительного тракта	9	60,0	15	53,57	24	55,81
Нарушение аппетита	11	73,33	26	92,85	37	86,05
Абдоминальный болевой синдром	5	33,33	18	64,29	23	53,49
Нарушение ночного сна	6	40,0	8	28,57	14	32,56
Иммунологическая дезадаптация	12	80,0	13	46,43	25	58,14
Аллергические заболевания	13	86,67	16	57,14	29	67,44
Астенический синдром	10	66,67	21	75,0	31	72,09

ца (Pb) в волосах младших школьников с аскаридозной инвазией оказался в пределах $0,87-1,67$ мкг/г, а среднее значение Pb в данной группе составило $1,24 \pm 0,77$ мкг/г. В контрольной подгруппе детей среднее значение свинца оказалось почти в 2 раза ниже и составило $0,68 \pm 0,76$ мкг/г (таблица 3). Уровень кадмия (Cd) в волосах детей основной группы в возрасте 7–11 лет составил $0,77 \pm 0,56$ мкг/г, что в 2,5 раза превышает среднее значение Cd в волосах контрольной подгруппы детей ($0,31 \pm 0,36$ мкг/г). Следует также отметить, что в контрольной группе более 25% детей не имели в волосах токсичного свинца и/или кадмия вообще.

Существенных возрастных отличий показателей элементного состава волос детей подросткового и юношеского возрастов нами установлено не было, поэтому дети данного возраста были объединены в одну возрастную группу старшего школьного возраста (12–18 лет – 28 человек).

При статистическом анализе полученных данных нами были установлены следующие значимые отличия в подгруппах.

Сниженное содержание уровня кальция (Ca) $391,15 \pm 99,49$ мкг/г в волосах инвазированных детей достоверно отличалось от среднего уровня данного ХЭ в контрольной группе детей ($456,33 \pm 103,5$ мкг/г; $p < 0,05$).

А ведь кальций является одним из важнейших биоэлементов, этот макроэлемент играет важную роль в функционировании мышечной ткани, нервной системы, кожи, особенно костной ткани [15]. Интерквартильный размах в основной группе старших школьников оказался в границах 318,83–450,67 мкг/г, в то время как в контрольной группе детей данный показатель находился в пределах 388,76–550,74 мкг/г, что указывает на достоверно низкое содержание кальция в волосах детей при аскаридозе (таблица 4).

Похожая ситуация была выявлена при анализе показателей цинка (Zn) в сравниваемых группах. Уровень данного ХЭ оказался сниженным у детей старшего школьного возраста с аскаридозом ($122,78 \pm 26,46$ мкг/г) при сравнении с показателями сверстников контрольной группы ($156,47 \pm 24,11$ мкг/г), статистически нами была установлена значимость отличий при $p < 0,01$. При недостатке цинка дети отстают в развитии, страдают гнойничковыми заболеваниями кожи и слизистых оболочек. Установлено, что дефицит цинка может приводить к усилению накоплению кадмия, свинца [12]. При дефиците цинка наблюдается задержка роста, перевозбуждение нервной системы и быстрое утомление, что наглядно отражается в высокой частоте выявления астенического синдрома у детей данной возрастной группы (таблица 1). Высокий уровень

ТАБЛИЦА 2.

Содержание основных химических элементов в волосах детей младшего школьного возраста (7–11 лет), мкг/г

Химический элемент	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=12)		Условная норма ХЭ в волосах детей, мкг/г
	M±SD (мкг/г)	Me (25%;75%)	M±SD (мкг/г)	Me (25%; 75%)	
Ca	450,86±96,31	415,06 (407,33;503,87)	473,46±100,42	457,41 (397,6; 567,58)	300,0-700,0
Zn	119,7±13,87*	120,01 (104,13;122,13)	158,25±15,74	160,34 (149,08;169,03)	120,0-200,0
K	125,61±15,81	129,87 (113,04; 132,00)	125,23±15,44	124,18 (114,85;132,36)	70,0-170,0
I	1,26±0,43*	1,17 (1,04;1,32)	2,22±0,73	2,22 (1,69; 2,66)	0,40-4,0
Cu	13,65±4,33*	11,21 (10,34;13,56)	18,93±4,44	18,89 (15,16; 22,22)	9,0-30,0
Se	0,56±0,29*	0,43 (0,34; 0,71)	1,05±0,19	1,03 (0,89; 1,17)	0,30-1,20
Fe	12,36±5,12**	10,65 (8,48; 12,15)	16,34±5,96	14,26 (11,45;22,21)	6,0-35,0
Mn	0,88±0,32	0,89 (0,65; 0,93)	1,08±0,41	0,95 (0,75; 1,3)	0,50-2,0
Cr	2,14±0,49	2,13 (1,78;2,49)	2,43±0,61	2,55 (2,01;2,94)	0,50-5,0

Примечание: * – достоверность при сравнении с группой контроля $p < 0,01$;

** – достоверность при сравнении с группой контроля $p < 0,05$ (по критерию Манна–Уитни).

ТАБЛИЦА 3.

Содержание дополнительных и токсичных химических элементов в волосах детей младшего школьного возраста (7–11 лет), мкг/г

Химический элемент	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=12)		Условная норма ХЭ в волосах детей, мкг/г
	M±SD (мкг/г)	Me (25%;75%)	M±SD (мкг/г)	Me (25%; 75%)	
Дополнительные элементы					
S	26961,79±3257,84**	27331,18 (24774,9; 28664,0)	29001,64±1975,97	28650,57 (27394,1; 30759,3)	21000,0-49000,0
Br	6,09±1,92**	5,43 (4,22;7,12)	7,74±2,11	8,19 (6,64;9,12)	2,0-12,0
Cl	355,96 ±41,58	351,12 (329,12;376,12)	374,57 ±49,39	367,43 (343,87;429,79)	60,0-560,0
Co	0,43±0,33*	0,39 (0,12;0,77)	0,82±0,35	0,89 (0,49;1,06)	0,0-2,0
Ni	0,62±0,46**	0,66 (0,12;0,78)	1,01±0,5	1,11 (0,70;1,27)	0,0-3,5
Mo	0,74±0,59	0,67 (0,24; 0,82)	0,6±0,6	0,38 (0,00;0,94)	0,0-3,0
Sr	0,55±0,54	0,35 (0,18;0,8)	0,74±0,41	0,79 (0,49;1,03)	0,0-3,0
Токсичные элементы					
Ba	1,15±0,93	1,45 (0,17;1,88)	0,84±0,64	1,43 (0,31;1,33)	0,0-5,0
Pb	1,24±0,77**	1,23 (0,87;1,67)	0,68±0,76	0,42 (0,00;1,05)	0,0-5,0
Cd	0,77±0,56**	0,89 (0,33;0,99)	0,31±0,36	0,03 (0,00;0,56)	0,0-1,0

Примечание: * – достоверность при сравнении с группой контроля $p < 0,01$;

** – достоверность при сравнении с группой контроля $p < 0,05$ (по критерию Манна–Уитни).

значимости статистических отличий ($p < 0,01$) был выявлен при сравнении средних значений уровня меди (Cu) в волосах детей с аскаридозом и здоровых сверстников 12–18 лет. Так, среднее значение уровня меди в основной группе составило $13,88 \pm 4,54$ мкг/г, а в контрольной группе – $18,65 \pm 2,82$ мкг/г. Уровень железа (Fe) в данной возрастной подгруппе также оказался ниже у старших школьников с аскаридозом ($11,39 \pm 4,11$ мкг/г), чем у детей в контрольной подгруппе ($17,86 \pm 2,74$ мкг/г). Статистический анализ показал значимость отличий при $p < 0,01$ (таблица 4). При сравнении остальных исследуемых химических элементов (калий, йод, селен, марганец, хром) в волосах старших школьников статистически значимых отличий выявлено не было.

Показатели брома (Br) в волосах основной группы детей старшего школьного возраста характеризовались достоверным снижением при сравнении с показателями данного элемента в контрольной группе детей ($5,75 \pm 2,14$ мкг/г и $7,15 \pm 1,87$ мкг/г соответственно; $p < 0,01$). Сниженное содержание никеля (Ni) было выявлено также в группе инвазированных подростков, где среднее значение составило $0,48 \pm 0,30$ мкг/г (таблица 5). Статистически была установлена значимость отличий при $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой сверстников ($0,79 \pm 0,33$ мкг/г).

Особенностью данной возрастной подгруппы явилось достоверно низкое содержание молибдена (Mo) в волосах детей при аскаридозе: $M \pm SD = 0,22 \pm 0,33$ мкг/г, а интерквартильный размах составил $0,03–0,22$ мкг/г. При сравнении с контрольной группой старших школьников установлена статистическая значимость отличий при $p < 0,01$ (таблица 5).

Все исследуемые нами токсичные химические элементы оказались повышены в волосах старших школьников, инвазированных аскаридами. Так, уровень бария (Ba) в волосах детей основной группы составил в среднем $1,84 \pm 1,82$ мкг/г, что более чем в 2 раза превысило среднее значение бария (Ba) в волосах контрольной группы старших школьников ($0,80 \pm 0,71$ мкг/г; $p < 0,05$). Среднее значение свинца (Pb) в волосах старшеклассников основной группы составило $1,49 \pm 1,34$ мкг/г, а интерквартильный размах – $0,28–2,49$ мкг/г. Данные показатели были достоверно выше показателей контрольной группы детей ($M \pm SD = 0,65 \pm 0,9$ мкг/г; $0,00–0,75$ мкг/г), что статистически подтвердилось значимостью отличий при $p < 0,01$. Накопление в организме Pb может быть связано с пониженным содержанием Ca и Se в волосах детей, так как он выполняет роль антагониста [14]. Уровень токсичного кадмия (Cd) был выявлен в волосах детей основной группы в

ТАБЛИЦА 4.

Содержание основных химических элементов в волосах детей старшего школьного возраста (12–18 лет), мкг/г

Химический элемент	Основная группа (n=28)		Контрольная группа (n=20)		Условная норма ХЗ в волосах детей, мкг/г
	M $\pm$ SD (мкг/г)	Me (25%; 75%)	M $\pm$ SD (мкг/г)	Me (25%; 75%)	
Ca	391,15 $\pm$ 99,49**	354,79 (318,83; 450,67)	456,33 $\pm$ 103,5	427,52 (388,76; 550,74)	300,0-700,0
Zn	122,78 $\pm$ 26,46*	121,02 (105,27; 134,62)	156,47 $\pm$ 24,11	160,3 (133,57; 176,75)	120,0-200,0
K	119,77 $\pm$ 24,9	121,97 (101,58; 138,42)	127,6 $\pm$ 15,46	122,92 (121,04; 140,2)	70,0-170,0
I	1,57 $\pm$ 1,11	1,21 (0,52; 2,15)	1,79 $\pm$ 1,17	1,12 (0,85; 2,68)	0,40-4,0
Cu	13,88 $\pm$ 4,54*	12,10 (10,23; 17,74)	18,65 $\pm$ 2,82	19,10 (17,29; 20,04)	9,0-30,0
Se	0,86 $\pm$ 0,2	0,90 (0,75; 1,0)	0,84 $\pm$ 0,17	0,83 (0,73; 0,92)	0,30-1,20
Fe	11,39 $\pm$ 4,11*	11,0 (8,46; 12,91)	17,86 $\pm$ 2,74	17,94 (16,01; 19,82)	6,0-35,0
Mn	0,92 $\pm$ 0,33	0,86 (0,74; 1,08)	0,87 $\pm$ 0,34	0,8 (0,59; 1,07)	0,50-2,0
Cr	2,29 $\pm$ 0,75	2,43 (1,54; 2,94)	2,42 $\pm$ 0,78	2,54 (1,81; 3,09)	0,50-5,0

Примечание: * – достоверность при сравнении с группой контроля $p < 0,01$;

** – достоверность при сравнении с группой контроля $p < 0,05$ (по критерию Манна–Уитни).

ТАБЛИЦА 5.

Содержание дополнительных и токсичных химических элементов в волосах детей старшего школьного возраста (12–18 лет), мкг/г

Химический элемент	Основная группа (n=28)		Контрольная группа (n=20)		Условная норма ХЗ в волосах детей, мкг/г
	M±SD (мкг/г)	Me (25%; 75%)	M±SD (мкг/г)	Me (25%; 75%)	
Дополнительные элементы					
S	28556,54±4368,9	29417,25 (25689,8; 31386,9)	28415,48±3351,9	28701,38 (26466,7; 31099,3)	21000,0-49000,0
Br	5,75±2,14*	5,28 (3,82;7,59)	7,15±1,87	6,81 (5,56;8,98)	2,0-12,0
Cl	333,15±103,63	333,19 (227,46;430,43)	347,4 ±98,43	342,31 (277,72;433,99)	60,0-560,0
Co	0,68±0,42	0,66 (0,34;0,96)	0,61±0,47	0,48 (0,22;0,9)	0,0-2,0
Ni	0,48±0,30*	0,50 (0,22;0,65)	0,79±0,33	0,88 (0,52;1,05)	0,0-3,5
Mo	0,22±0,33*	0,08 (0,03; 0,22)	0,62±0,5	0,56 (0,14;0,93)	0,0-3,0
Sr	0,56±0,46	0,61 (0,18;0,78)	0,79±0,53	0,79 (0,31;1,18)	0,0-3,0
Токсичные элементы					
Ba	1,84±1,82**	1,38 (0,43;2,38)	0,80±0,71	0,68 (0,12;1,31)	0,0-5,0
Pb	1,49±1,34*	1,19 (0,28;2,49)	0,65±0,9	0,35 (0,00;0,75)	0,0-5,0
Cd	0,68±0,41*	0,80 (0,24;0,99)	0,32±0,3	0,19 (0,13;0,48)	0,0-1,0

Примечание: * – достоверность при сравнении с группой контроля $p < 0,01$;

** – достоверность при сравнении с группой контроля $p < 0,05$ (по критерию Манна–Уитни).

2 раза выше, чем в контрольной группе детей ($0,68 \pm 0,41$ мкг/г и $0,32 \pm 0,3$ мкг/г; $p < 0,01$).

Так, при сравнении показателей исследуемых химических элементов в волосах младших школьников нами было установлено более низкое содержание таких основных химических элементов, как Zn, Cu, I, Se и Fe в основной группе. При аскаридозе у детей 7–11 лет также были отмечены достоверно низкие показатели некоторых дополнительных химических элементов в волосах – Se, Br, Co, Ni, а также повышение токсичных Pb и Cd.

У детей в возрасте 12–18 лет с аскаридозом нами были отмечены следующие особенности элементного профиля: достоверно сниженный уровень таких основных химических элементов, как Ca, Zn, Cu и Fe, а также дополнительных – Br, Ni, Mo. Особенностью данной возрастной группы также явился повышенный уровень всех исследуемых нами токсичных микроэлементов (Ba, Pb, Cd) при аскаридозе.

Мы провели корреляционный анализ наиболее выраженных синдромов, сопровождающих аскаридоз у исследуемых детей. Данный анализ показал наличие корреляционной связи между частотой встречаемости нарушений функций пищеварительного тракта у детей со снижением уровня таких химических элементов в волосах детей, как Fe ($r = -0,931$; $p < 0,05$), Se ($r = -0,891$; $p < 0,05$), Cu ($r = -0,942$; $p < 0,05$). Установлена весьма сильная обратная корреляционная связь частоты встречаемости иммунологической дезадаптации при аскаридозе со снижением показателей Zn ($r = -0,904$; $p < 0,05$), Ni ($r = -0,861$; $p < 0,05$), Fe ($r = -0,937$; $p < 0,05$), а также прямая корреляционная связь с повышением уровня Cd ($r = 0,934$; $p < 0,05$). Анализ также показал наличие значимых связей между частотой проявления астенического синдрома и дисбалансом Br ($r = -0,882$; $p < 0,05$), Ni ($r = -0,904$; $p < 0,05$), Mo ($r = -0,922$; $p < 0,05$), Pb ($r = 0,894$; $p < 0,05$).

Выводы

1. Установлено низкое содержание таких химических элементов, как Zn, Cu, I, Se, Fe и Se, Br, Co, Ni, а также повышение токсичных Pb и Cd в волосах младших школьников с аскаридозом. У инвазированных старших школьников установлен достоверно сниженный уровень таких основных химических элементов, как Ca, Zn, Cu, Fe и Br, Ni, Mo, а также повышенный уровень Ba, Pb, Cd.

2. Дисбаланс микро- и макроэлементов при кишечной стадии аскаридоза у детей является важным патогенетическим звеном в формировании основных клинических синдромов у детей: функциональные нарушения пищеварительного тракта (Fe, Se, Cu), иммунологическая дезадаптация (Zn, Ni, Fe, Cd) и астенический синдром (Br, N, Mo, Pb).

3. Восполнение микроэлементного дисбаланса на этапе лечения и реабилитации детей с аскаридозом является патогенетически обоснованным и способствует скорейшему восстановлению всех нарушенных функций макроорганизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Soil-transmitted helminthiasis; eliminating soil-transmitted helminthiasis as a public health problem in children: progress report 2001–2010 and strategic plan 2011–2020. Geneva: World Health Organization. 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44804/1/9789241503129_eng.pdf, accessed 23 January 2017).
2. Soil-transmitted helminthiasis: number of children treated in 2011. Wkly Epidemiol Rec. 2013. Vol. 88. № 14. P. 145–152 (<http://www.who.int/wer/2013/wer8814.pdf?ua=1>, accessed 23 January 2017).
3. Дегельминтизация детей школьного возраста: справочник для руковод. программ по борьбе с гельминтами. 2-е изд. Женева: ВОЗ, 2012. 75 с.

Degel'mintizatsiya detej shkol'nogo vozrasta: spravochnik dlya rukovod. programm po bor'be s gel'mintami. 2-e izd. Zheneva: VOZ, 2012. 75 s.

4. Халафли Х.Н. Влияние кишечных паразитов на состояние здоровья детей. Фундаментальные исследования. 2013. Т. 9. № 1. С. 156–162.
5. Халафли Х.Н. Влияние кишечных паразитов на состояние здоровья детей. Фундаментальные исследования. 2013. Т. 9. № 1. С. 156–162.
6. Гельминтные инфекции, передаваемые через почву. Информационный бюллетень № 366. ВОЗ. Май. 2014 г.
7. Гельминтные инфекции, передаваемые через почву. Информационный бюллетень № 366. ВОЗ. Май. 2014 г.
8. Ежов М.Н., Давидянц В.А. Состояние борьбы и профилактики геогельминтозов в странах Европейского региона ВОЗ. Технический рапорт. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2013.
9. Ежов М.Н., Давидянц В.А. Состояние борьбы и профилактики геогельминтозов в странах Европейского региона ВОЗ. Технический рапорт. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2013.
10. Мочалова А.А., Ершова И.Б. Взгляд на проблему гельминтозов и паразитов на современном этапе. Актуальная инфектология. 2014. Т. 3. № 2. С. 61–67.
11. Мочалова А.А., Ершова И.Б. Взгляд на проблему гельминтозов и паразитов на современном этапе. Актуальная инфектология. 2014. Т. 3. № 2. С. 61–67.
12. Соколова Н.А., Савина М.И., Карян Г.Л., Мухина Ю.Г. Изменение концентрации эссенциальных микроэлементов в плазме крови у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, имеющих различную массу тела. Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 6. С. 12–15.
13. Соколова Н.А., Савина М.И., Карян Г.Л., Мухина Ю.Г. Изменение концентрации эссенциальных микроэлементов в плазме крови у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, имеющих различную массу тела. Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 6. С. 12–15.
14. Мочалова А.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений обмена микроэлементов при паразитозах у детей школьного возраста. Актуальная инфектология. 2014. Т. 2. № 1. С. 45–47.
15. Мочалова А.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений обмена микроэлементов при паразитозах у детей школьного возраста. Актуальная инфектология. 2014. Т. 2. № 1. С. 45–47.
16. Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Глистные инвазии у детей: клиническое значение, диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 3. С. 242–246.
17. Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Глистные инвазии у детей: клиническое значение, диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 3. С. 242–246.
18. Кривопустов С.П. и др. Гельминтозы в клинической педиатрии: вопросы диагностики, терапии, профилактики. Здоровье ребенка. 2011. № 4. С. 31–35.
19. Кривопустов С.П. и др. Гельминтозы в клинической педиатрии: вопросы диагностики, терапии, профилактики. Здоровье ребенка. 2011. № 4. С. 31–35.
20. Скальный А.В., Сальникова Е.В., Кудрявцева Е.А., Кустова А.С. Аккумуляция тяжелых металлов и микроэлементов в волосах населения Оренбургской области. Микроэлементы в медицине. 2012. Т. 13. № 4. С. 42–45.
21. Скальный А.В., Сальникова Е.В., Кудрявцева Е.А., Кустова А.С. Аккумуляция тяжелых металлов и микроэлементов в волосах населения Оренбургской области. Микроэлементы в медицине. 2012. Т. 13. № 4. С. 42–45.
22. Бурцева Т.И., Нотова С.В., Фролова О.О., Бурлуцкая О.И., Скальная М.Г. Элементный статус детей как отражение эколого-геохимических особенностей территории Оренбургского региона. Микроэлементы в медицине. 2009. Т. 10. № 3–4. С. 49–54.
23. Бурцева Т.И., Нотова С.В., Фролова О.О., Бурлуцкая О.И., Скальная М.Г. Элементный статус детей как отражение эколого-геохимических особенностей территории Оренбургского региона. Микроэлементы в медицине. 2009. Т. 10. № 3–4. С. 49–54.
24. Детков В.Ю., Скальный А.В., Ломакин Ю.В. Содержание эссенциальных микроэлементов в волосах детей, проживающих в Санкт-Петербурге. Микроэлементы в медицине. 2012. Т. 13. № 3. С. 41–44.
25. Детков В.Ю., Скальный А.В., Ломакин Ю.В. Содержание эссенциальных микроэлементов в волосах детей, проживающих в Санкт-Петербурге. Микроэлементы в медицине. 2012. Т. 13. № 3. С. 41–44.
26. Зайнуллин В.Г., Боднар И.С., Кондратенко Б.М. Особенности накопления химических элементов в волосах детского населения Республики Коми. Известия Коми научного центра УрО РАН. Биологические науки. 2014. Т. 18. № 2. С. 26–31.
27. Зайнуллин В.Г., Боднар И.С., Кондратенко Б.М. Особенности накопления химических элементов в волосах детского населения Республики Коми. Известия Коми научного центра УрО РАН. Биологические науки. 2014. Т. 18. № 2. С. 26–31.
28. Грабеклис А.Р. Половые, возрастные и эколого-географические различия в элементном составе волос у детей 7–14 лет, проживающих в различных регионах России: автореф. дис. ... к. б. н. СПб. 2009. 169 с.
29. Грабеклис А.Р. Половые, возрастные и эколого-географические различия в элементном составе волос у детей 7–14 лет, проживающих в различных регионах России: автореф. дис. ... к. б. н. СПб. 2009. 169 с.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

Л.А. Балыкова¹, А.В. Краснопольская¹, Н.Н. Урзьева², Ю.О. Солдатов³,
Т.И. Корнилова³, Ю.А. Петрушкина³, А.Н. Урзьева¹, И.С. Назарова¹,

¹ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, г. Саранск,

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,

³ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», г. Саранск

Балыкова Лариса Александровна – e-mail: larisabalikova@yandex.ru

Дата поступления
13.03.2018

В статье представлены два случая формирования легочной гипертензии у девочек со сложными врожденными пороками сердца. У первого ребенка с правосторонним расположением сердца и функционально единственным желудочком было упущено время для операции и в течение 8 месяцев сформировалась высокая легочная гипертензия. Единственно доступным методом лечения стала медикаментозная терапия, которая на несколько лет позволила обеспечить девочке удовлетворительное качество жизни, однако отдаленные перспективы в данном случае связаны с пересадкой комплекса сердце-легкие. У второй девочки легочная гипертензия сформировалась в ходе проведения единственно возможных при атрезии легочной артерии паллиативных операций. Медикаментозная терапия в данном случае носила кратковременный характер, позволила существенно повысить сатурацию кислорода, уменьшить выраженность метаболического ацидоза, нивелировать аритмии и скомпенсировать состояние ребенка для проведения дальнейших оперативных вмешательств.

Ключевые слова: легочная гипертензия, врожденный порок сердца, sildenafil, bosentan, сердечная недостаточность.

In article are presented two cases of formation of pulmonary hypertension in girls with complex congenital heart defects. The first child with a dextrocardia and functionally a single ventricle the time for operation was lost and within 8 months formed high pulmonary hypertension. The only affordable method of treatment was drug therapy, which for several years allowed the girl to ensure a satisfactory quality of life, however, the long-term prospects in this case are connected with the transfer of the heart-lungs complex. In the second girls pulmonary hypertension formed in the course of conducting only possible with atresia of the pulmonary artery palliative surgery. Drug therapy in this case had a short-term character, allowed to significantly increase oxygen saturation, to decrease the severity of metabolic acidosis, to neutralize arrhythmias and to compensate the condition of the child for further surgical interventions.

Key words: pulmonary hypertension, congenital heart disease, sildenafil, bosentan, heart failure.

Врожденные пороки сердца (ВПС) в России являются одной из самых частых форм пороков развития, составляя у детей в возрасте от 0 до 14 лет 40,35% случаев. Ежегодно в России рождаются 8–11 детей с ВПС на 1000 новорожденных и это число не имеет тенденции к уменьшению. Совершенствование методов хирургического и медикаментозного лечения позволяет существенно повысить качество жизни пациентов: если в 1940 г. до 18-летнего возраста доживало 30% детей с ВПС, то в настоящее время – более 90% [1]. По данным официальной статистики распространенность ВПС в Республике Мордовия составила за последние три года 19,8–21,6, а заболеваемость 1,9–2,5 на 1000 детского населения. На 1 января 2018 г. на диспансерном учете у кардиолога состоят 1932 ребенка, каждый пятый из которых подвергнут хирургическому лечению. Отмечено, что большинство операций выполнено у детей до 7 лет, но многие из них носят паллиативный характер.

Аномалия расположения сердца – это относительно редкий вид врожденной патологии сердечно-сосудистой системы, представленный главным образом декстрокардией, встречающейся у 0,012% новорожденных. Половину случаев всех декстрокардий составляет правостороннее сердце, которое в 98–100% случаев сочетается с другими ВПС [2].

Среди неоперированных детей с ВПС у каждого четвертого ребенка формируется сердечная недостаточность (СН), а легочная гипертензия (ЛГ) развивается у 30–55% детей [3, 4]. По данным международного регистра, ЛГ вследствие ВПС составляет 85% в группе педиатрической ЛГ, ассоциированной с другими заболеваниями [5, 6]. В Российской Федерации и странах Содружества Независимых Государств свыше 70% случаев всей ЛГ наблюдается у детей с некоррегированными или поздно коррегированными ВПС с преобладанием представительниц женского пола [3, 4]. В странах Европы и Северной Америки распространенность этого варианта ЛГ существенно ниже и составляет 2,2–15,6 на 1 000 000 детей, хотя истинная распространенность педиатрической ЛГ в целом, по мнению экспертов, сложно поддается точной оценке, поскольку из обсуждения, как правило, исключаются новорожденные, в том числе недоношенные, вследствие различных исходов заболевания у данного контингента детей [5–7].

Прогноз при ЛГ, в том числе у детей, в последние годы заметно улучшился благодаря внедрению в практику стандартов диагностики и лечения заболевания с использованием не только базисной поддерживающей терапии, но и

специфических препаратов, способных оказывать вазодилатирующий эффект и снижать легочное сосудистое сопротивление – силденафила и бозентана [8–11]. Представляем два клинических наблюдения формирования ЛГ у девочек со сложными ВПС и относительно неплохого эффекта от фармакологического лечения.

Даша Л., 15 лет, состоит на учёте у кардиолога с периода новорожденности с диагнозом «ВПС: дэкстрокардия с правосторонним сердцем, функционально единственный левый желудочек. Атрезия трикуспидального клапана, дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (мышечный – 30 мм, перимембранозный приточный – 10 мм, двунаправленный сброс), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (33 мм, сброс слева направо), открытый артериальный проток (ОАП) (6 мм), недостаточность митрального клапана (МК), аортального клапана (Аок) и клапана лёгочной артерии (ЛА). Осложнения: Высокая ЛГ. Фибрилляция предсердий (тахисистолическая форма). Хроническая артериальная гипоксемия. СН IIБ–III ст. (III ФК по NYHA). Дыхательная недостаточность (ДН) II ст. Высокий риск внезапной сердечной смерти. Синдром портальной гипертензии. Трофологическая недостаточность. Низкое физическое развитие».

Жалуется на чувство нехватки воздуха, быструю утомляемость при незначительной физической нагрузке, колющие боли и перебои в работе сердца, частый кашель, периодически – диспептические расстройства в виде тошноты, рвоты, дискомфорта в животе, неустойчивость настроения, дважды – пресинкопальные состояния.

Из анамнеза: ВПС выявлен на 2-й неделе жизни, но мама отказалась от направления в федеральный центр для оперативного лечения. С раннего возраста у ребенка отмечались пологая весовая кривая, быстрая утомляемость, потливость, гепатомегалия, акроцианоз, повторные бронхиты. Получала мочегонные, ингибиторы АПФ, гликозиды. На первом и втором году жизни обследовалась в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», где диагностирована высокая ЛГ с процессами ремоделирования в сосудах лёгких, от оперативной коррекции решено было воздержаться. На повторную консультацию мама не поехала и девочка лечилась у педиатра и кардиолога по месту жительства.

В шестилетнем возрасте при повторной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» давление в лёгочной артерии (ЛА), измеренное при проведении зондирования полостей сердца, уже достигло 40 мм рт. ст., что послужило поводом для повторного отказа в оперативном лечении. Амбулаторно постоянно получала поддерживающую терапию, однако постепенно нарастала тяжесть СН, дыхательной недостаточности (одышка, цианоз, деформация грудной клетки), выраженность гепатоспленомегалии, отставание в физическом развитии. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) конечное диастолическое давление (КДД) в ЛА к 11 годам повысилось до 49–55 мм рт. ст.

В возрасте 8 лет появились первые эпизоды нарушения ритма сердца в виде пароксизмов фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП), подтвержденные при холтеровском мониторировании (ХМ). Со слов матери девочка постоянно получала патогенетическую терапию – дигоксин, верошпирон, торасемид, каптоприл, метаболическую терапию L-карнитином, гепатопротекторы. В возрасте 9 лет

аспирин заменен на варфарин, к лечению подключен силденафил 0,5–1,5 мг/кг/сут. в три приема, что привело к улучшению состояния: снизилась частота дыханий, отмечалась положительная динамика по ЭхоКГ и при проведении пробы с физической нагрузкой. Но препарат принимала нерегулярно, попытка отработки нифедипина также была неудачной в связи с плохой переносимостью.

В 11 лет перенесла двустороннюю сегментарную пневмонию, осложнённую плевритом, перикардитом с нарастанием тяжести сердечной недостаточности (СН) до IV функционального класса (ФК) (NYHA), дыхательной недостаточности до II ст., ЛГ до III ФК, синкопальным состоянием. После разрешения пневмонии сохранялась одышка в покое до 30 в минуту, аускультативно над лёгкими определялись влажные хрипы. Прогрессировали проявления аритмии: пароксизмальная форма ФП/ТП трансформировалась в постоянную, отмечалась склонность к гипотензии – артериальное давление (АД) 95/55 мм рт. ст., пальпаторно: печень +8 см, селезенка +3 см, при осмотре пульсация печени, умеренные отёки на ногах. В биохимических анализах наряду с повышением уровня тропонина до 0,029 нг/мл (при верхней границе нормы 0,02 нг/мл) и концевой фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) – до 4000–7000 пг/мл (при верхней границе нормы 125).

Поскольку нарастала тяжесть СН (правожелудочковой) и ЛГ с переходом из II в III ФК, снизилась толерантность к физической нагрузке по тесту с 6-минутной ходьбой (350 м), появился перикардальный выпот, решено было усилить базисную терапию путём назначения антагониста эндотелина бозентана, а также подключить для контроля ритма сердца соталол. В течение четырех лет самочувствие девочки было относительно стабильным: сатурация кислорода (SaO₂) составляла 86–89%, проба с физической нагрузкой (ходьба в течение 6 минут) – 370–400 м. Уменьшились проявления ДН и СН, уровень NT-pro-BNP снизился в 2,5 раза, девочка прибавила в весе 9 кг, выросла на 10 см, стала более контактной. Кроме снижения частоты дыханий до 28 в мин и тахикардии до 88–99 уд./мин отмечалась нормализация АД (105/60 мм рт. ст.) и некоторое уменьшение размеров печени (+7 см). Однако наблюдалась нерегулярно, были проблемы с лечением и контролем международного нормализованного отношения (МНО), сохранялся негативный настрой в отношении вакцинации.

Последняя госпитализация – в октябре 2017 года в связи с ухудшением состояния (нарастанием одышки, цианоза, появлением головокружения и резкой слабости, чувства страха смерти) после перенесенной респираторной инфекции. Госпитализирована в тяжелом состоянии. При осмотре: резко выраженное беспокойство, бледность кожных покровов с цианотическим оттенком, выраженный цианоз слизистых, кончика носа, мочек ушей, изменение ногтевых фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стёкол», пастозность век, эмфизематозно-вздутая грудная клетка, одышка с участием вспомогательной мускулатуры, деформация грудной клетки («сердечный горб»), отчётливая пульсация сердца, увеличение в объёме живота, расширение подкожных вен, видимая пульсация печени, асцит. В лёгких дыхание ослаблено, с обеих сторон (больше слева), между лопатками выслушиваются

мелкопузырчатые хрипы и крепитация. Одышка до 44 в мин. Границы сердца резко расширены в поперечнике, тоны звучные, во 2-ом межреберье слева шум Грехема–Стилла, выраженный систолический шум по левому краю грудины, тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) 104–158 уд./мин, гипотония АД – 95/55 мм рт. ст. Пальпация живота затруднена из-за гепатоспленомегалии (печень +8 см, селезенка +2 см). SaO_2 после незначительной нагрузки снижается до 76–78%.

В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, увеличение содержания гемоглобина до 200 г/л, снижение количества тромбоцитов до $55 \times 10^9/\text{л}$. В коагулограмме: снижение МНО 1,34 г/л, снижение антитромбина III – 51,6%. По результатам биохимического исследования выявлено повышение С-реактивного белка (СРБ) до 27 мг/л (при N до 6), повышение общего и прямого билирубина до 46,5 и 14,7 мкмоль/л, соответственно, аланинаминотрансферазы (АлАТ) – 49,8 (N до 42 Е/л), аспарагинаминотрансферазы (АсАТ) – 45,5 (N-37 Е/л), снижение содержания альбуминов до 30 г/л, фибриногена до 1,052 г/л и повышение концентрации NT-pro-BNP до 7234 (N до 125 пг/мл).

По данным стандартной электрокардиографии (ЭКГ): ФП (частота сокращений предсердий 500–550 в мин, частота сокращений желудочков 102–130 в мин), признаки гипертрофии единственного желудочка, вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС), нарушение процессов реполяризации, редкая (4 на 100 QRS) желудочковая экстрасистолия (рис. 1).

На рентгенограмме органов грудной клетки: признаки ВПС с выраженным обогащением малого круга кровообращения. Инфильтрация лёгочной ткани в верхних отделах правого лёгкого, в средней зоне (язычковом сегменте) левого лёгкого. В левой боковой проекции снижение прозрачности лёгочной ткани в S_{10} , что может соответствовать двусторонней пневмонии (рис. 2).

Холтеровское мониторирование электрокардиографии (ХМ ЭКГ): ЧСС днём 98 (73–121), ночью 84 (76–96) в мин, циркадный индекс (ЦИ) снижен (117%), субмаксимальная ЧСС не достигнута (59%), нерегулярный ритм на фоне ФВ/ТП. Зафиксировано 853 одиночных желудочковых экстрасистолы, 9 парных желудочковых полиморфных экстрасистол, 6340 одиночных наджелудочковых экстрасистол, 53 пароксизма наджелудочковой тахикардии с ЧСС 130–170 в мин длительностью 2–10 сек, инверсия зубца Т (рис. 3).

ЭхоКГ (12.10.2017): левое предсердие (ЛП) 80x75 мм (при норме до 25 мм), правое предсердие (ПП) 50x46 мм, диаметр ствола ЛА 36 мм, конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 63 мм (при норме 40 мм), конечный систолический размер (КСР) 45 мм, ударный объём 94 мл, фракция выброса (ФВ) 59%. Заключение: правостороннее расположение сердца, атрезия трикуспидального клапана, функционально единственный желудочек (левый), вторичный ДМПП (33 мм), ДМЖП (30, 10 мм), ОАП (6 мм), выраженная недостаточность Аок, МК, клапана ЛА, высокая ЛГ: конечно-диастолическое давление (КДД) в ЛА – 57 мм рт. ст., резкая дилатация левых отделов сердца, ПП, гипоплазия правого желудочка, умеренный выпот в



РИС. 1.
ЭКГ Даши Л., 15 лет, с ЛГ, ассоциированной с ВПС.

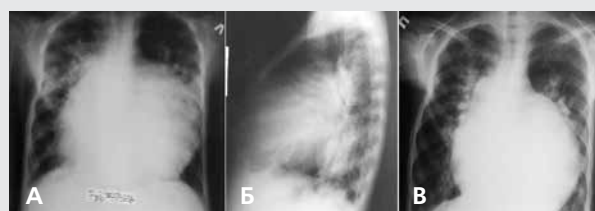


РИС. 2.
Рентгенография органов грудной клетки Даши Л.: а) в прямой, б) в левой боковой проекции на фоне пневмонии, в) после разрешения пневмонии.

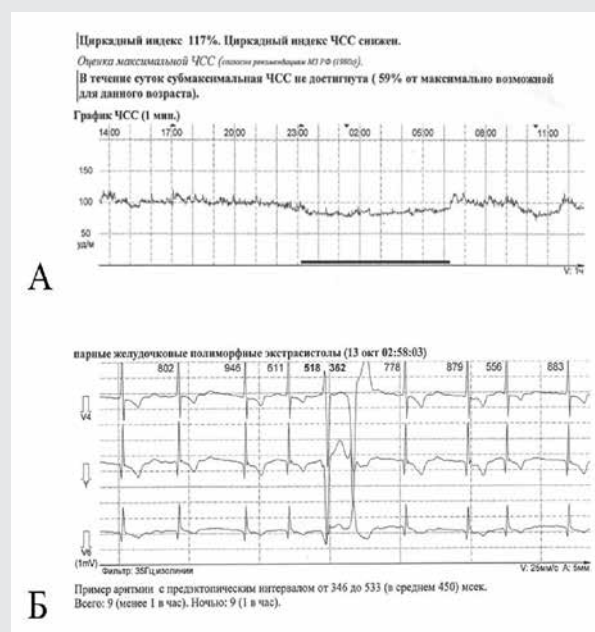


РИС. 3.
Ригидный профиль ЧСС (а), желудочковые экстрасистолы (б) на фоне фибрилляции предсердий по данным ХМ ЭКГ Даши Л.

полость перикарда. В полости ПП наблюдается эффект спонтанного контрастирования крови, в ЛП, ЛЖ – фибриновые нити (рис. 4).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, неоднородность структуры печени, расширение диаметра сосудов до 16 мм при норме 6–10 мм, незначительное увеличение объема почек с умеренным уплотнением структуры, асцит.

Проводимая комплексная терапия с использованием простогландинов, силденафила, бозентана, кислородотерапии, антибактериальной терапии, внутривенного человеческого иммуноглобулина, традиционных базисных средств для коррекции СН и ЛГ (дигоксин, верошпирон, фуросемид, торасемид, каптоприл, гепарин, фраксипарин, варфарин,), антиаритмиков (сотагексал), метаболических средств (аспаркам, элькар), гепатопротекторов (фосфоглив, эссенциале форте), ноотропов с седативным эффектом и транквилизаторов (фенибут, пантогам), а также симптоматической терапии (свежесамороженная плазма, альбумин) позволила стабилизировать состояние ребенка.

В динамике самочувствие заметно улучшилось, эмоциональный тонус положительный, стабилизировано АД

(105/60 мм рт. ст.) и ЧСС (89–92 в мин), одышка уменьшилась до 28–30 в минуту, по результатам рентгенографии – инфильтративных теней нет, по данным ЭхоКГ – фибриновые нити в полостях сердца не визуализируются, эффект спонтанного контрастирования в правом предсердии менее выражен, перикардиальный выпот уменьшился, отмечается снижение КДД в ЛА с 57 до 48 мм рт. ст., увеличилась толерантность к нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой, по результатам биохимического исследования крови – снижение уровня билирубина и активности АлАТ и АсАТ, восстановление числа тромбоцитов до нижней границы нормы, значение МНО на уровне 1,8–2,0. Рекомендовано продолжить базисную медикаментозную терапию, подключить ингаляции кислорода в домашних условиях, сочетанный прием силденафила (2 мг/кг/сут.) и бозентана (6 мг/кг/сут.), симптоматическую терапию (пантогам, элькар, эсливер-форте). От вакцинации против пневмококка и гриппа мама категорически отказалась.

Девочка Елена С., 10 лет. Наблюдается с рождения с диагнозом ВПС: атрезия ЛА, 1-й тип. Дискордантное отхождение аорты от ПЖ. Синдром гипоплазии ЛЖ. ДМЖП (рестриктивный) 7–8 мм. Гипоплазия системы ЛА. Стеноз устья и дистальной части левой ЛА. Добавочная левосторонняя верхняя полая вена (ВВП), дренирующая в коронарный синус. Отсутствие кровотока в правой ВВП, тромбоз ВВП. Состояние после операции наложения системно-легочных анастомозов слева (2008 г.) и справа (2009 г.). Состояние после операции перевязки ранее наложенных анастомозов и реконструкции путей оттока из правого желудочка (2009 г.). Состояние после транслюминальной баллонной вальвулопластики (ТЛБВП) левой ЛА (2010 г.). ТЛБВП кондуита в 2013 г. Стеноз кондуита. Двусторонний илеофemorальный тромбоз с основным коллатеральным кровотоком по системе полунепарной вены с ее впадением в коронарный синус. ЛГ. Артериальная гипоксемия. СН I–IIA ст. II–III ФК (по NYHA). Сопутствующее: множественные ВПР. Незавершенный поворот кишечника, агенезия матки и маточных труб. Двусторонняя паховая грыжа. Подвздошная дистопия обеих почек. Болезнь Шпренгеля (высокое расположение лопатки). Реактивный гепатит. Последствия поражения центральной нервной системы (ЦНС) гипоксически-ишемического генеза. Задержка темпов психомоторного развития. Трофологическая недостаточность. Низкое физическое развитие.

Предъявляет жалобы на боли в области сердца колющего характера, чувство тяжести в грудной клетке, чувство нехватки воздуха, слабость.

Анамнез заболевания: ВПС выявлен внутриутробно, от прерывания беременности мама отказалась. После рождения ребенок неоднократно получал хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»: в 12 дней была сделана первая операция – наложение модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock слева с синтетическим протезом; состояние улучшилось, затем через год – наложение модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock справа. В возрасте 1 год 8 мес. проведена перевязка ранее наложенных анастомозов и реконструкция путей оттока из правого желудочка (ПЖ) ксеноперикардиальным клапаном-содержащим кондуитом в условиях искусственного



РИС. 4.
Эхокардиограмма Даши Л. ЛГ, ассоциированная с ВПС.

кровообращения, гипотермии и фармакологической кардиоплегии, в возрасте 2 года 10 месяцев – ТЛБАП ЛА слева, в 5 лет – баллонная вальвулопластика кондуита. Кардиологом по месту жительства наблюдалась эпизодически. Лечение: аспирин, метаболическая терапия.

В марте 2015 г. находилась в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева на плановом обследовании. ЭхоКГ: Аок трехстворчатый, краевой фиброз створок, подвижность сохранена, фиброзное кольцо 20 мм, регургитация 1-й ст., градиент 7 мм рт. ст. Аорта отходит от ПЖ, дуга 17 мм, перешеек 15 мм, правые отделы увеличены. Клапан ЛА стент., градиент 85 мм рт. ст., регургитация 2-й ст., трикуспидальный клапан (ТК) – створки тонкие, подвижные, фиброзное кольцо 23 мм, регургитация 2-й ст. ДМЖП рестриктивный 6–7 мм, градиент систолического давления (ГСД) ЛЖ/ПЖ = 30 мм рт. ст.

Ангиокардиография: ЛА лев. (систолический) = 14, ЛА лев. (диастолический) = 0, ЛА лев. (средняя) = 6, аорта (систолический) = 90, аорта (диастолический) = 52, аорта (средний) = 68, кондуит (систолический) = 77. Рекомендовано продолжить прием аспирина 25 мг/сут., контроль через год. На осмотр не явилась. В течение трех лет кардиологом не осматривалась.

В октябре 2017 г. находилась на лечении в хирургическом отделении ДРКБ по поводу язвенного поражения толстого кишечника. Госпитализирована по экстренным показаниям в связи с выраженным болевым синдромом. Проведена диагностическая лапароскопия, колоноскопия. Выявлены две язвы толстого кишечника в стадии предперфорации, серозный перитонит. Проведена консервативная терапия и дренирование брюшной полости.

ЭКГ-синусовый ритм, брадикардия ЧСС 55–71 уд./мин, ЭОС отклонена вправо. Гипертрофия обоих желудочков и правого предсердия. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Диффузная ишемия миокарда. ЭхоКГ: пиковый градиент (PG), кондуит 88 мм рт. ст. Рекомендована консультация кардиолога по месту жительства.

В январе 2018 г. (в 9 лет) после перенесенной респираторной инфекции (лечение симптоматическое) появились вышеуказанные жалобы, по экстренным показаниям госпитализирована в ДРКБ. При осмотре: эмоционально лабильна, отстаёт в развитии: вес 21 кг, рост 129 см. Кожные покровы бледные, с цианотичным оттенком, выраженный цианоз слизистых оболочек, кончика носа, ушных раковин, ногтевых фаланг. Изменение ногтевых фаланг по типу «часовых стёкол». Диспластичная грудная клетка, плечевой пояс (высокое стояние левой лопатки). Носовое дыхание резко затруднено. В зеве – гипертрофия небных миндалин 3-й ст. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура. Дыхание проводится по всем легочным полям. SaO₂ 72%, одышка до 40 в мин. Перкуторный звук мозаичный. Границы сердца расширены вверх и в поперечнике, тоны звучные, интенсивный систолический шум грубого тембра по левому краю грудины, проводящийся за пределы сердца, ЧСС 80–84 уд./мин, АД – 90/65 мм рт. ст. Пульсация на верхних и нижних конечностях отчетливая. Печень у правого подреберья, селезёнка не пальпируется. Диурез адекватный.

В общем анализе крови – эритроцитоз $6,7 \times 10^{12}$ /д и повышение уровня гемоглобина – 177 г/л, лейкоцитоз до

$9,8 \times 10^9$ /л. В коагулограмме: без значимой патологии. По результатам биохимического исследования выявлено повышение СРБ до 28 мг/л, метаболический ацидоз pH крови 7,3, увеличение концентрации pro-BNP до 250 пг/мл.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 80–85 в мин. Желудочковая экстрасистолия (три градации) на записи. Резкое отклонение ЭОС вправо. Полная блокада правой ножки п. Гиса. Гипертрофия желудочков, обменные нарушения (рис. 5).

Толерантность к нагрузке снижена: тест с 6-минутной ходьбой – 300 м.

ХМ ЭКГ ЧСС днем – 84 (55–140) уд./мин; ЧСС ночью – 59 (51–76) уд./мин. Брадикардия ночью. Циркадный индекс 142% – верхняя граница нормы. В течение суток субмаксимальная ЧСС не достигнута (67% от максимально возможной для данного возраста). Ритм синусовый. Одиночные ЖЭС 1247 (55 в час), днем – 1214, ночью – 33.

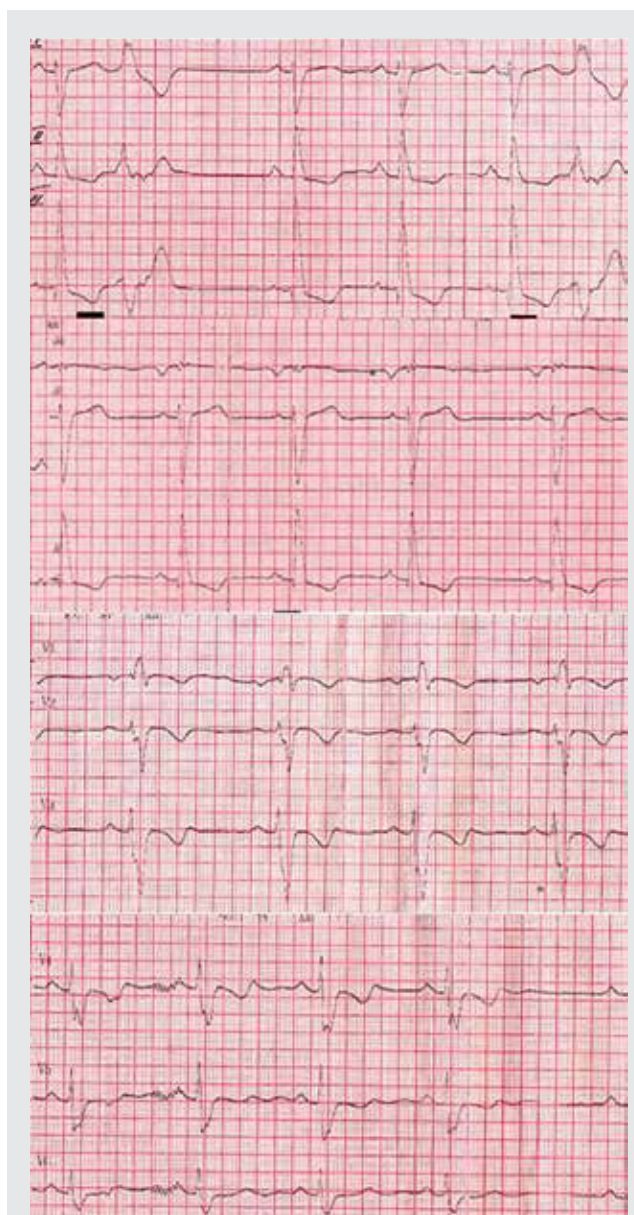


РИС. 5.
ЭКГ Лены С., 10 лет. ЛГ, ассоциированная с ВПС.

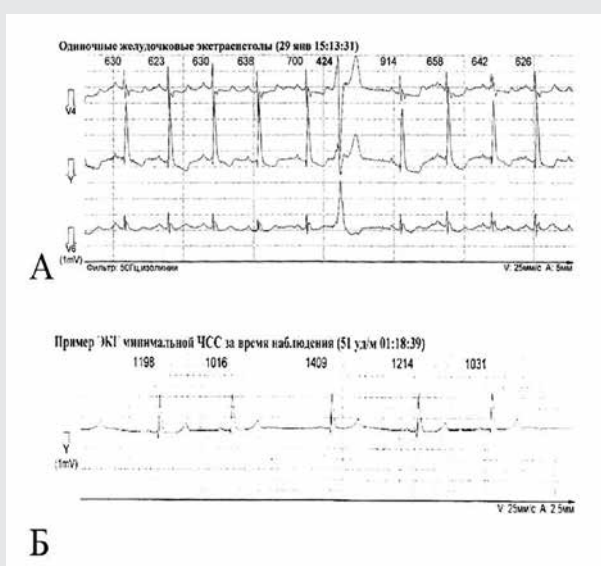


РИС. 6.
СМ ЭКГ Лены С.: а) экстрасистолия,
б) пример минимальной ЧСС.

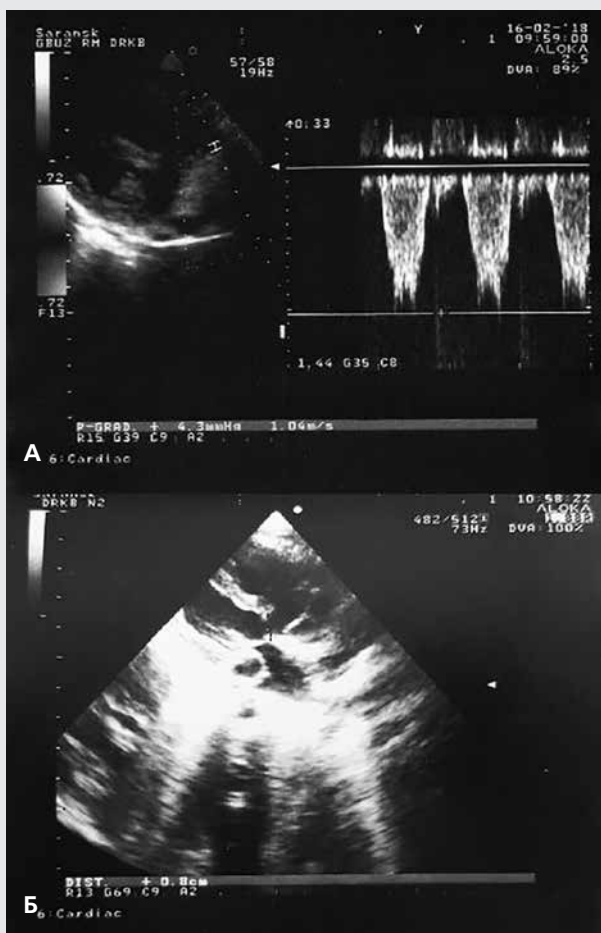


РИС. 7.
ЭхоКГ Лены С.: а) увеличение РГ правый желудочек/легочная артерия в дистальном отделе кондуита, б) ДМЖП, отхождение аорты от правого желудочка, увеличенный коронарный синус.

Паузы за счет синусовой аритмии и миграции водителя ритма (max 1195 мс) всего 1251 (рис. 6).

ЭхоКГ: КДР ЛЖ 40 мм (N – 34 мм), КСР 29. Правый желудочек 25 (N – 18), ЛП 25 мм (N – 21 мм), ударный объем ЛЖ – 48 мл, ФВ – 58%. Межпредсердная перегородка (МПП): увеличенный коронарный синус 18–22 мм (добавочная левая ВПВ, дренирующая в коронарный синус). МЖП подаортальный дефект 8 мм. ЛА: ксеноперикардальный конduit, проксимальный отдел 10–11 мм, РГ 6–10 мм рт. ст.; дистальный отдел 5–6 мм, РГ до 98 мм рт. ст. Регургитация на клапане – 2-я ст. Трикуспидальная регургитация (ТК): регургитация 2-й ст., Ргмакс 88 мм рт. ст. Митральная регургитация (МК): регургитация 2-й ст., створки уплотнены. Листки перикарда интактны. Заключение. Атрезия клапана ЛА, 1-й тип. Подаортальный ДМЖП 7 мм. Аорта отходит от ПЖ. Добавочная левая ВПВ. Состояние после перевязки ранее наложенных системно-легочных анастомозов, реконструкции путей оттока из ПЖ клапаносодержащим кондуитом. Жидкости в полости перикарда нет. Дилатация правых отделов сердца, дилатация коронарного синуса. Гипоплазия ЛЖ. Умеренная недостаточность аортального, митрального, трикуспидального клапанов. РГ ПЖ/ЛА в дистальном отделе кондуита 98 мм рт. ст.

Рентгенокомпьютерная томография органов грудной клетки: данные воспалительных изменений в легочной ткани не выявлены. Признаки ВПС, кардиомегалии.

Рентгенография придаточных пазух носа: незначительные наслоения в гайморовых пазухах. Снижена прозрачность решетчатых ячеек. Лобные пазухи асимметричные, прозрачные. Носовые ходы значительно сужены.

УЗИ органов брюшной полости, почек: реакция сосудов печени; реактивное состояние поджелудочной железы; кальцинаты в селезенке, добавочная доля; подвздошно-тазовая дистопия почек.

Оториноларинголог: острый этмоидит; аденоидит; гипертрофия небных миндалин 2–3-й степени.

В динамике на фоне проведенного лечения (кислород, цефтриаксон, силденафил, верошпирон, каптоприл, фраксипарин, аспирин, симптоматическая терапия) отмечено существенное улучшение самочувствия, улучшение носового дыхания, исчезновение экстрасистолии, уменьшение РГ ПЖ/ЛА в дистальном отделе кондуита до 65 мм рт. ст. В динамике рекомендовано продолжить прием верошпирона, каптоприла и аспирина, консультация кардиохирурга для решения вопроса об адекватности функционирования кондуита, исключения и/или возможной коррекции стеноза. Кроме того, необходимо дополнительное, возможно генетическое обследование для коррекции антиагрегантной/или антикоагулянтной терапии.

Представленные случаи демонстрируют разные варианты развития ЛГ при сложных ВПС. При правосформированном праворасположенном сердце сопутствующие пороки приводят к формированию ЛГ у 20–25% больных в короткие сроки (минимально – 6 месяцев). У нашего ребенка с сопутствующей атрезией трикуспидального клапана и функционально единственным желудочком целый ряд факторов мог способствовать быстрому развитию ЛГ [12]. Что и демонстрирует представленный случай. Оперативное лечение при этом сопряжено с определенными

техническими сложностями, и медикаментозная терапия становится средством выбора в лечении таких пациентов.

У ребенка с атрезией ЛА развитие ЛГ определялось особенностями оперативного лечения (наложением системно-легочных анастомозов, реконструкцией путей оттока из ПЖ кондуитом с клапаносодержащим протезом и др.). К сожалению, данные операции в любом случае носят паллиативный характер и считаются эффективными, если пациент не требует подачи кислорода, не нуждается в инотропной поддержке, не имеет жизнеугрожающих аритмий и системной артериальной гипотензии, а также имеет нормальные параметры кислотно-щелочного состояния и сатурацию кислорода в периферической крови не ниже 85% [13]. Наша пациентка имела выраженную гипоксемию, ацидоз и ЛГ, потребовавшие медикаментозной коррекции, однако в данном случае она носила временный характер и реальный прогресс в плане улучшения состояния здоровья данной пациентки возможен с помощью хирургической коррекции. Весьма вероятно, что девочке потребуются не только баллонная процедура, но и замена кондуита.

По данным литературы при естественном течении ЛГ при отсутствии лечения средняя выживаемость у детей колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет с момента установления диагноза. Выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет составляет 68%, 48% и 34% соответственно и зависит от класса ЛГ. Продолжительность жизни пациентов с ЛГ для IV ФК (по данным Всемирной организации здравоохранения) составляет в среднем 6 месяцев, для III ФК – 2,5 года, и около 6 лет для больных, находящихся в I и II ФК. На фоне специфической терапии выживаемость увеличивается в среднем в 1,5–2 раза и заметно улучшается качество жизни пациентов [8–10].

Непродолжительность эффекта специфической терапии стимулирует поиск новых методов и технологий лечения [14, 15]. Но в настоящий момент единственно доказанно эффективным способом лечения пациентов с ЛГ, рефрактерной к комбинированной медикаментозной терапии, остается трансплантация комплекса «сердце–легкие».

ЛИТЕРАТУРА

1. Miranović V. The incidence of congenital heart disease: previous findings and perspectives. *Srp Arh Celok Lek.* 2014. Mar-Apr. № 142 (3-4). P. 243-248.
2. Poh C.L., Xu M., Galati J.C., Iyengar A.J., Cheung M. et al. Surgical palliation in patients with a single ventricle and dextrocardia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014. Oct. № 148 (4). P. 1475-1480.
3. Vanderlaan R.D., Caldarone C.A., Backx P.H. Heart failure in congenital heart disease: the role of genes and hemodynamics. *Pflugers Arch.* 2014. Jun. № 466 (6). P. 1025-1035.
4. Руководство по легочной гипертензии у детей / под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. М.: ООО «Актелion Фармасьютикалз», 2013. 416 с.
Rukovodstvo po legochnoj gipertenzii u detej / pod red. Bokeriya L.A., Gorbachevskogo S.V., Shkol'nikovoj M.A. M.: ООО «Aktelion Farmas'yutikalz», 416 s.
5. Berger R.M., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012. № 379. P. 537-546.
6. Ivy D. Pulmonary Hypertension in Children. *Cardiol Clin.* 2016. Aug. № 34 (3). P. 451-472.
7. I-Chen Chen, Zen-Kong Dai. Insight into Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease (PAH-CHD): Classification and Pharmacological Management from a Pediatric Cardiological Point of View. *Acta Cardiol Sin.* 2015. № 31. P. 507-515.
8. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L. et al; Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation.* 2015. Nov. 24. № 132 (21). P. 2037-2099.
9. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 2015. Oct. № 46 (4). P. 903-975.
10. Unegbu C., Noje C., Coulson J.D., Segal J.B., Romer L. Pulmonary Hypertension Therapy and a Systematic Review of Efficacy and Safety of PDE-5 Inhibitors. *Pediatrics.* 2017. Mar. № 139 (3).
11. Kuang H.Y., Wu Y.H., Yi Q.J., Tian J., Wu C., Shou W.N., Lu T.W. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018. Mar. № 97 (10). P. 75.
12. Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Zaets S.B. What Can Cause Pulmonary Vascular Disease in Functionally Single Ventricle? *Anatomy&Physiology.* 2016. № 6 (1). P. 137.
13. Fan X.M., Zhu Y.B., Su J.W., Zhang J., Li Z.Q., Xu Y.Q., Li X.F., Liu Y.L. Clinical results of combined palliative procedures for cyanotic congenital heart defects with intractable hypoplasia of pulmonary arteries. *Chin Med J (Engl).* 2013. № 126 (9). P. 1678-1682.
14. Hoeper M.M., Corris P.A., Klinger J.R. et al. The RESPITE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am J Crit Care Med.* 2016. № 193. 6315 p.
15. Baruteau A.E., Belli E., Boudjemline Y., Laux D., Le'vy M., Simonneau G. et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015. № 47. P. 105-110.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ ГАНОДЕРМЫ ЛУСИДУМ

Ф.Т. Махкамова¹, И.Ш. Ахмедова²,

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт,

²Ташкентский институт усовершенствования врачей

Махкамова Феруза Тоштемуровна – e-mail: pulatabilov1985@mail.ru

Дата поступления
12.01.2018

В данной статье представлены данные по оценке эффективности лечения хронического катарального гингивита у детей подросткового возраста с применением биологически активной добавки на основе Ганодермы Лусидум. **Материал и методы.** Было обследовано 56 детей на кафедре детской стоматологии Ташкентского педиатрического института. Дети были распределены на две группы: 1-я группа (основная) – 32 школьника, 2-я группа – 24 школьника (группа сравнения – использовали препараты «Метрогил Дента», «Пародиум»). Были использованы клинические, гигиенические и пародонтологические индексы. **Результаты.** У детей 1-й группы гигиенические и пародонтологические индексы улучшились в среднем на 40–50% по сравнению с контрольной группой. Так, индекс OHI-S уменьшился у детей 1-й группы в среднем на 35–45% по сравнению с контрольной группой, индекс РМА – на 45–50%, индекс КПУ уменьшился в 1,5–2 раза у детей 1-й группы, что говорит о высокой селективности препаратов на основе Ганодермы Лусидум.

Ключевые слова: Ганодерма Лусидум, хронический катаральный гингивит, Метрогил Дента, Пародиум, анаэробные микроорганизмы, подростки.

This article presents data on the evaluation of the effectiveness of treatment of chronic catarrhal gingivitis in adolescents with the use of biologically active additives based on Ganoderma Lutsidum. **Material and methods.** 56 children were examined at the Department of Pediatric Dentistry of the Tashkent Pediatric Institute. Children were divided into 2 groups: 1 group – basic – 32 school children, 2 group – 24 school children (comparison group - Metrogil denta, Parodium used drugs). Beats used clinical, hygienic and periodontal indices. **Results.** In children of the 1st group, hygienic and periodontal indices improved by an average of 40–50%, compared with the control group. So, the index of OHI-S decreased in children of the 1st group by 35–45% on average, compared to the control group, PMA index by 45–50%, the CPU index decreased 1.5–2 times in children of the 1st group, which speaks about high selectivity of preparations on the basis of Ganoderma Lutsidum.

Key words: Ganoderma Lutsidum, chronic catarrhal gingivitis, Metrogil Denta, Parodium, anaerobic microorganisms, adolescents.

В настоящее время проблема профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у детей не теряет своей актуальности ввиду широкой распространенности данной патологии.

Согласно последним данным в Узбекистане распространенность заболеваний пародонта в детском возрасте высокая: 12 лет – 34%, 15 лет – 41% [1].

По мнению большинства авторов, воспалительный процесс в полости рта активизируется под действием резидентной микроаэрофильной и облигатной анаэробной микрофлоры.

Выделено около 1000 видов микробных сообществ, обсеменяющих эпителий слизистой оболочки и поверхности зуба. Пародонтопатогенетические свойства выявлены у анаэробных микроорганизмов *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tanarella forsythia*, которые за счет своих высоких адгезивных свойств скапливаются в местах с минимальным доступом кислорода и повышенным образованием зубных отложений [2].

Развитие начальных стадий воспалительных заболеваний пародонта связывают с наличием и скоростью образования бактериальной биопленки.

Функциональная и морфологическая незрелость структур пародонта у детей является фактором, который и определяет течение воспалительного процесса.

По данным некоторых исследователей, основой патогенеза пародонтопатологических заболеваний является нарушение микроциркуляции.

При лечении воспалительных заболеваний пародонта определяющим фактором являются уничтожение микробного фактора и восстановление гомеостаза.

В детской стоматологии актуальными являются поиск, разработка и внедрение новых методов профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта, а также воздействие на основные звенья его этиологии и патогенеза. В детском возрасте к консервативным методам лечения относятся нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты. Данный подход способствует уменьшению микробной обсемененности, увеличивая продолжительность клинической ремиссии. Также в последнее время используют иммуномодуляторы для повышения неспецифической реактивности организма [3].

Принимая во внимание высокий уровень распространенности заболеваний пародонта, степень тяжести течения, интоксикации и сенсибилизации организма, недостаточную эффективность применяемых методов консервативного лечения, актуальным является поиск качественно новых подходов к разработке и внедрению наиболее эффективных методов и средств терапии, влияющих на этиологию воспалительных заболеваний пародонта.

В то же время хочется отметить, что не всегда традиционные назначаемые препараты дают стойкий клинический эффект и не дают развития рецидивов. Поэтому в качестве альтернативы традиционным методам лечения служат нетрадиционные методы, к которым и относятся биологически активные добавки [4, 5]. Еще со времен династии Мин (Китай, 300 лет до н.э.) были известны некоторые виды грибов, которые использовали для лечения многих патологий желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, билиарного тракта и многого другого. Причем среди высших грибов, применяемых в китайской медицине, именно Ганодерма Лусидум была и остается грибом номер один, так называемым высшим среди высших [6–10]. О Ганодерме очень много сложено легенд, сказок, пословиц, поговорок, песен. В то же время нами не встретились научно-фундаментальные работы, посвященные Ганодерме и поэтому нами была поставлена **цель**: оценить эффективность клинического применения биологически активной добавки на основе Ганодермы Лусидум в комплексном лечении хронического катарального гингивита у детей.

Для справки: гриб *Ganoderma Lucidum* – один из известных базидиальных грибов, используемых более двух тысяч лет назад народами Юго-Восточной Азии. Рейши, или Ганодерма Лусидум, упоминается во многих древних китайских книгах, например, «Травник Шэнь Нуна» и др.

Монография (Бэнь Цао Гань Му) описывает Рейши как высшее лекарство, что означает самое драгоценное, подаренное небесами. Рейши обладает следующими свойствами: иммуномодулирующее, противоопухолевое, противовирусное, антибиотическое, гипополипидемическое, гипогликемическое, гепатопротекторное, противовоспалительное, противоаллергенное, антиоксидантное действия.

Материал и методы

В клинике детской стоматологии Ташкентского педиатрического медицинского института было проведено исследование 56 детей в возрасте 12–15 лет. На клиническом этапе исследования была проведена комплексная оценка стоматологического статуса, включающая осмотр, оценку гигиенического состояния полости рта (индекс ОНI-S

Green Vermillion, 1964), оценку интенсивности кариеса (индекс КПУ), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс – РМА в модификации Parma [11, 12]. После предварительного анализа результатов дети были разделены на две группы: 1-я группа (основная) – 32 ребенка, являлась группой исследования, 2-я группа (контрольная) – 24 ребенка, являлась группой сравнения. В группе исследования использовали дентальный гель iSpring, таблетки Gano Plus и Exel Plus [13]. В группе сравнения использовали препараты «Метрогил Дента», «Пародиум» [14–17].

Всем детям проводили традиционное лечение, которое включало профессиональную чистку зубов, лечение кариеса и его осложнений, обучение чистки зубов. Родители всех детей дали письменное согласие на участие в эксперименте.

Статистическая обработка материалов проводилась с помощью критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты исследования

В начале исследования сравниваемые группы были оценены нами по своему половозрастному составу. Полученные сведения представлены в таблице 1.

В соответствии с полученными данными первую группу составили 32 школьника, среди них 18 (56,25%) мальчики и 14 девочек (43,75%). Средний возраст данной группы составил $13,5 \pm 0,2$ года.

Во вторую группу вошли 24 школьника, среди них 14 мальчиков (58,34%) и 10 девочек (41,65%). Средний возраст данной группы – $13,6 \pm 0,2$ года.

С целью подтверждения диагноза хронического катарального гингивита было выполнено сравнение уровня стоматологических индексов у пациентов исследуемых групп (таблица 2).

Проведенное исследование показало, что при исходно сопоставимом уровне индекса Грин-Вермильона (2,5–2,7) через 15 дней отмечалось, что у детей 1-й группы отмечалось снижение показателей до $1,56 \pm 0,04$, а у детей 2-й группы – $1,97 \pm 0,05$. Через три месяца от начала лечения показатели в 1-й группе приближались к норме и составляли $0,5 \pm 0,04$, тогда как у детей 2-й группы показатели составляли $1,01 \pm 0,06$.

Также отмечалось снижение индекса РМА в обеих группах. В 1-й группе отмечалось снижение показателей через 15 дней, оно выражалось сильнее и составляло $18,7 \pm 0,7$, тогда как во 2-й группе показатели приближались к отметке $24,7 \pm 0,3$. Через три месяца отмечается снижение показаний для детей 1-й группы до $14,5 \pm 0,5$, тогда как у детей 2-й группы отмечалось снижение показателей до $19,6 \pm 0,6$.

Индекс КПУ также имел тенденцию к снижению у детей обеих групп. Так, у детей 1-й группы отмечалось снижение показаний через 15 дней до $3,45 \pm 0,17$, тогда как у детей 2-й группы было зафиксировано снижение до $3,71 \pm 0,23$. Через 30 дней у детей 1-й группы отмечается снижение показаний до $1,6 \pm 0,15$, тогда как у детей 2-й группы снижение происходило до уровня $2,3 \pm 0,17$.

Выводы

1. Таким образом, применение биологически активной добавки на основе Ганодермы Лусидум у пациентов подросткового возраста позволило добиться значительного улучшения состояния ротовой полости. Что подтверждалось

ТАБЛИЦА 1.

Распределение детей по полу и возрасту

Группы	Пол						Возраст
	мальчики		девочки		всего		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	M±m
основная	18	56,25	14	43,75	32	100,0	13,5±0,2
контроль	14	58,34	10	41,65	24	100,0	13,6±0,2
Итого	32	57,14	24	42,85	56	100,0	13,4±0,1

ТАБЛИЦА 2.

Среднее значение стоматологических индексов в основной группе и группе сравнения

Индекс	Исследуемые группы			
	показатель	$M \pm m$	показатель	$M \pm m$
ОНI-S	2,58–2,7	$2,64 \pm 0,03$	2,5–2,64	$2,57 \pm 0,03$
РМА	40,8–42,2	$41,5 \pm 0,3$	41,8–43,7	$42,8 \pm 0,5$
КПУ	3,94–4,71	$4,33 \pm 0,19$	3,89–4,59	$3,9 \pm 0,23$

существенным уменьшением значений гигиенических и пародонтологических индексов (ОHI-S, РМА) за относительно короткий срок.

2. Представленные результаты по оценке состояния полости рта после применения биологически активной добавки на основе Ганодермы Луцидум могут быть использованы в дальнейшем и во взрослой стоматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- Багдасарян В.А. Индивидуальный подход к планированию и проведению этиотропной терапии воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис. ... к. м. н. Москва. 2006. 25 с.
Bagdasaryan V.A. Individual'nyj podxod k planirovaniyu i provedeniyu etiotropnoj terapii vospalitel'nyx zabolevanij parodonta: Avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva. 2006. 25 s.
- Барер Г.М., Григорян С.С., Суражев Б.Ю. и др. Сравнительная оценка местного применения иммуномодуляторов при пародонтите. // Мат-лы Всеросс. науч.-практ. конф., посвящен. 105-летию со дня рождения проф. Е.Е. Платонова. ГОУ ВПО МГМСУ. М. 2006. С. 21-25.
Barer G.M., Grigoryan S.S., Surazhev B.Yu. i dr. Sravnitel'naya ocenka mestnogo primeneniya immunomodulyatorov pri parodontite. // Mat-li Vseross. nauch.-prakt. konf., posv. 105-letiyu so dnya rozhdeniya prof. E.E. Platonova. GOU VPO MGMSU. M. 2006. S. 21-25.
- Булгакова А.И. Обоснование местного применения иммуномодулирующих препаратов при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис. ... к. м. н. Москва. 2004. 195 с.
Bulgakova A.I. Obosnovanie mestnogo primeneniya immunomoduliruyushhix preparatov pri kompleksnom lechenii xronicheskogo generalizovannogo parodontita: avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva. 2004. 195 s.
- Григорьян А.С., Фролова О.А. Морфофункциональные основы клинической симптоматики воспалительных заболеваний пародонта. Стоматология. 2006. № 3. С. 11-17.
Grigor'yan A.C., Frolova O.A. Morfofunkcional'nye osnovy klinicheskoy simptomatiki vospalitel'nyx zabolevanij parodonta. Stomatologiya. 2006. № 3. S. 11-17.
- Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Овчинникова В.В. Обоснование оптимальной концентрации препарата «Метрогил-дента» при лечении воспалительных заболеваний пародонта. Стоматология. 2002. № 1. С. 44-45.

Grudyanov A.I., Dmitrieva N.A., Ovchinnikova V.V. Obosnovanie optimal'noj koncentracii preparata «Metrogil-denta» pri lechenii vospalitel'nyx zabolevanij parodonta. Stomatologiya. 2002. № 1. S. 44-45.

- Дмитриева Л.А., Царев В.Н., Носик А.С. и др. Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения хлоргексидин-содержащих форм «Элюдрил», «Пародиум» и «Эльгидиум» в комплексном лечении пародонтита: метод. пособ. для врачей-стом. М. 2003. 32 с.
Dmitrieva L.A., Carev V.N., Nosik A.C. i dr. Kliniko-mikrobiologicheskaya ocenka effektivnosti primeneniya xlorgeksidin-soderzhashhix form «Elyudril», «Parodium» i «El'gidium» v kompleksnom lechenii parodontita: metod. posob. dlya vrachej-stom. M. 2003. 32 s.
- Жуматов У.Ж., Маматнозарова М.Ф. Опыт применения лекарственных растений в комплексном лечении гингивитов у детей. Росс. стом. журнал. 2001. № 5. С. 21-23.
Zhumatov U.Zh., Mamatnozaroza M.F. Opyt primeneniya lekarstvennyx rastenij v kompleksnom lechenii gingivitov u detej. Ross. stom. zhurnal. 2001. № 5. S. 21-23.
- Ипатова Е.В. Клинико-физиологические показатели состояния тканей пародонта при применении препаратов на основе биологически активных веществ в комплексном лечении пародонтита: автореф. дис. ... к. м. н. СПб. 2004. 104 с.
Ipatova E.V. Kliniko-fiziologicheskie pokazateli sostoyaniya tkanej parodonta pri primenении preparatov na osnove biologicheskii aktivnyx veshhestv v kompleksnom lechenii parodontita: avtoref. dis. ... k. m. n. SPb. 2004. 104 s.
- Юсупов С.Х. Состояние пародонта у некоторой части населения республики Узбекистан. Новое в стоматологии. Научно-практический журнал. 1998. Т. 64. № 4. С. 13-17.
Yusupov S.X. Sostoyaniye parodonta u nekotorej chasti naseleniya respubliki Uzbekistan. Novoe v stomatologii. Nauchno-prakticheskij zhurnal. 1998. T. 64. № 4. S. 13-17.
- Adamkova H., Vicar J., Palasova J. et al. Macleya cordata and Prunella vulgaris in oral hygiene products their efficacy in the control of gingivitis. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub. 2004. Vol. 148 (I). P. 103-105.
- Bakradze M.S., Chantladze V.G., Shoniia N.O. Using Camelyn in stomatology, results and vistas. Georgian Med. News. 2009. Vol. 171. P. 24-27.
- Liu C., Dunkin D., Lai J., Song Y., Ceballos C., Benkov K., Li X.M. Anti-inflammatory Effects of Ganoderma lucidum Triterpenoid in Human Crohn's Disease Associated with Downregulation of NF- κ B Signaling. Inflamm Bowel Dis. 2015. Aug. № 21 (8).



РАЦИОНАЛЬНОЕ ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ

В.В. Краснов,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Повторные респираторные инфекции, особенно у детей раннего возраста, являются актуальной проблемой детского врача, прежде всего, в амбулаторной практике. Известно, что на долю острых респираторных инфекций приходится до 90% всей инфекционной патологии, а в свою очередь до 85% от всех ОРИ регистрируется именно у детей с частыми повторными инфекционными заболеваниями респираторного тракта, которых ранее относили к так называемой группе часто болеющих детей (ЧБД). С одной стороны респираторные инфекции, которые ребенок переносит в раннем возрасте, способствуют формированию иммунитета, с другой, при их достаточно высокой частоте на протяжении года не происходит полного восстановления

функции иммунной системы. Такие дети не просто болеют часто, у них имеет место еще и осложненное течение вирусной инфекции в результате активации вторичной бактериальной флоры, проявляющееся отитами, синуситами, тонзиллитами и т. п. Кроме того, при частых респираторных инфекциях имеет место полипрогмазия, в том числе использование антибиотиков и антисептиков, которые, в конечном итоге, также отрицательно влияют на иммунитет, в том числе через подавление нормального микробиоценоза как желудочно-кишечного, так и респираторного тракта. Определенную роль играет и социальная дезадаптация, поскольку дети достаточно продолжительный срок вынуждены не посещать детские дошкольные учреждения.

В свое время В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов (1989) предложили критерии для включения детей в группу ЧБД в зависимости от частоты эпизодов заболеваний в год и возраста. В настоящее время критерием для включения ребенка в группу часто болеющих является инфекционный индекс (ИИ), определяемый как отношение суммы всех случаев острой респираторной инфекции (ОРИ) в течение года к возрасту ребенка. ИИ составляет в группе часто болеющих детей от 1,1 до 3,5, тогда как в группе редко болеющих он колеблется от 0,2 до 0,3. Если наблюдение за ребенком продолжается меньше года, то его отношение к группе часто болеющих детей рассчитывается по индексу резистентности (J), который определяется как количество перенесенных ребенком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим, часто болеющим можно считать ребенка, если его индекс резистентности составляет 0,33 и более, однако некоторые авторы (М.Г. Романцов с соавт., 2015) считают, что J в данной группе должен равняться 0,5. Кроме того, для отнесения ребенка к часто болеющему важен не только факт определенного количества заболеваний, но и их продолжительное и осложненное течение, что уже отмечалось выше.

Имеются данные, что к пятилетнему возрасту более 60% детей инфицированы различными герпетическими вирусами и большинство людей являются пожизненными вирусоносителями, причем достаточно часто имеют место рецидивы, т. е. наблюдается реактивация инфекционного процесса. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что не только при инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, но и при других заболеваниях герпесвирусной этиологии первичное инфицирование во многих случаях протекает бессимптомно. Исследования различных авторов, в том числе и собственные, показывают, что частые повторные респираторные инфекции имеют место при активной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), а также инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6). Кроме того, частые повторные ОРИ нередко начинают регистрироваться у детей после перенесенного инфекционного мононуклеоза, особенно возникшего в результате реактивации, уже имевшейся герпесвирусной инфекции, обусловленной выше обозначенными инфекционными агентами. При вирусологическом исследовании смывов из носоглотки выявлена выраженная инфицированность детей с рекуррентными респираторными инфекциями герпетическими вирусами и установлена прямая зависимость между интенсивностью их персистенции и частотой возникновения респираторных заболеваний на протяжении года. Причем следует заметить, что текущий (затяжной или хронический) активный инфекционный процесс, обусловленный ЭБВИ, цитомегаловирусом и ВГЧ6, носит вялый характер, не имеет специфических проявлений и наиболее частой его клинической маской как раз и являются частые повторные респираторные заболевания. Роль других вирусов, относящихся к семейству *Herpesviridae*, до настоящего времени является неопределенной в формировании данной группы детей. В складывающейся ситуации для подтверждения

или исключения активного герпетического процесса, как причины рекуррентной респираторной патологии, необходимо лабораторное и инструментальное обследование детей, относящихся к группе часто болеющих.

Для диагностики герпетических инфекций используют как основные метод ПЦР для определения ДНК-вируса в различных субстратах, включая кровь, и метод ИФА для определения специфических антител различных классов (в большинстве случаев IgG и IgM). При наличии специфических IgG следует определять индекс avidности антител.

Маркером активности инфекционного процесса при ЭБВИ является наличие ДНК EBV в крови, и/или IgM VCA (антитела к капсидному антигену ЭБВ), и/или IgG EA (антитела к раннему антигену ЭБВ), и/или IgG VCA с низким индексом avidности (низкоавидные). Наличие IgG VCA с высоким индексом avidности и IgG NA (антитела к ядерному антигену) при отсутствии маркеров активности является свидетельством завершения активного инфекционного процесса и его переходе в латентную фазу. Следует заметить, что формирование IgG NA существенно отстает по времени от формирования других антител (до нескольких месяцев) и, пока они отсутствуют, не исключено, что активная фаза процесса еще не завершилась. Нахождение маркеров активности: ДНК ЭБВ, и/или IgM VCA, и/или IgG EA на фоне низкоавидных IgG VCA или при их отсутствии является свидетельством первичной ЭБВИ. Нахождение ДНК ЭБВ, и/или IgM VCA, и/или IgG EA на фоне высокоавидных IgG VCA и, возможно, IgG NA свидетельствует о реактивации уже имеющейся инфекции.

При цитомегаловирусной инфекции маркерами активности инфекционного процесса служат: ДНК CMV в крови, и/или IgM CMV, и/или низкоавидные IgG CMV. Присутствие IgG CMV с высоким индексом avidности, при отсутствии маркеров активности, является показателем перехода инфекционного процесса в латентную фазу. Определение маркеров активности цитомегаловирусной инфекции на фоне низкоавидных IgG CMV, как правило, говорит о первичной инфекции, а на фоне IgG CMV с высоким уровнем avidности – о реактивации уже имеющегося процесса.

Общедоступным маркером активности HHV6 инфекции на сегодняшний день является наличие ДНК этого вируса в крови, а определение IgG HHV6 при отсутствии ДНК HHV6 говорит о латентной фазе инфекции, обусловленной данным возбудителем.

Следует заметить, что косвенным подтверждением активного процесса, обусловленного герпесвирусами, являются гепатоспленомегалия или гепатомегалия, в некоторых случаях изолированная спленомегалия, определяемые при УЗИ органов брюшной полости. Довольно часто у детей с рекуррентными респираторными инфекциями выявляются «реактивные изменения» поджелудочной железы. Однако, необходимо помнить, что УЗИ надо проводить не ранее, чем через три недели после очередного эпизода ОРВИ, поскольку в острый период («очередной») вирусной инфекции увеличение размеров печени и селезенки является закономерной реакцией организма на текущий инфекционный процесс.

Таким образом, в том случае, когда у ребенка с частыми повторными респираторными заболеваниями выявляются маркеры активности инфекционного процесса, вызванного вирусами Эпштейна-Барр, цитомегалии или вирусом герпеса человека 6-го типа, необходимо решать вопрос о лечении данной инфекции в перспективе иммунореабилитации обозначенных пациентов. Косвенным, но не абсолютным подтверждением активной герпетической инфекции, как уже говорилось, является нахождение изменений при УЗИ органов брюшной полости, проведенном вне острого периода респираторной инфекции.

При наличии у ребенка рекуррентных респираторных инфекций предлагаются следующие схемы реабилитации.

Вариант 1. При обследовании выявлена ДНК вируса (вирусов) в крови, гепатоспленомегалия при УЗИ. Диагноз активной герпетической инфекции является подтвержденным. Рекомендована следующая терапия:

1. интерфероны в виде ректальных суппозиторий по снижаемой схеме: 10 дней по 1 свече 2 раза в день, 10 дней по 1 свече на ночь, затем по 1 свече на ночь через день (5–10 введений и более), по 1 свече на ночь через 2 дня (5 введений и более). Общая продолжительность курса до 1,5–2 месяцев и более, определяется индивидуально лечащим врачом с учетом динамики состояния ребенка.

2. Одновременно, по показаниям, назначаются препараты, обладающие противовирусным эффектом в отношении герпетических вирусов 4-, 5-, и 6-го типов, в рекомендуемых дозировках и продолжительностях курса. В зависимости от клинической и лабораторной динамики рекомендованы повторные курсы. Хотя следует заметить, что в широкой практике не применяются лекарственные средства, которые бы гарантированно могли влиять на репликацию данных инфекционных агентов и вполне приемлемо ограничиться использованием интерферонов.

3. Фоном проводимой реабилитации является пролонгированная коррекция микробиоценоза на протяжении всего «холодного времени года». Коррекция микробиоценоза состоит из короткого (10 дней) курса пробиотиков, с последующим назначением пребиотиков продолжительностью до 30–40 дней с соответствующими диетическими рекомендациями. Обозначенные курсы повторяются с интервалом в 10–15 дней или без интервалов на протяжении всего холодного периода времени года. Также целесообразно использование качественных витаминно-минеральных комплексов.

4. При наличии холестаза, выявляемого по результатам УЗИ или лабораторно (высокий уровень щелочной фосфатазы), используются препараты урсодезоксихолиевой кислоты и др.

Кроме того, в комплексной реабилитации рекомендовано назначение системных или топических бактериальных лизатов и использование вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций.

Вариант 2. При обследовании выявлены маркеры активности в виде специфических антител, но ДНК-вируса (вирусов) в крови не определяется, имеются выше приведенные изменения при УЗИ. Диагноз активной герпетической инфекции вероятен, но, возможно, это период перехода инфекции в латентную фазу. В данной ситуации рекомендована терапия по обозначенному в первом

варианте плану, за исключением противовирусных препаратов, которые назначаются индивидуально, на основании решения лечащего врача, если у него возникает убеждение в том, что активная фаза инфекции еще не закончена. В приведенном случае целесообразно назначение кагоцела по рекомендуемой схеме: два дня в неделю по одной разовой дозировке, в зависимости от возраста, на протяжении 1–1,5 месяца и более. Кагоцел, как известно, активирует продукцию эндогенного интерферона, уровень которого сохраняется на протяжении 4–5 суток. Кроме того, А.Е. Шульженко (2006) при лечении герпетической инфекции у взрослых показал, что под воздействием кагоцела происходит активация NK-клеток, которая также сохраняется на протяжении 4–5 суток. Как известно, Т-клеточная цитотоксичность играет существенную роль перехода персистирующих инфекций в латентную фазу.

Целесообразно использование бактериальных лизатов по рекомендуемым схемам, пневмококковых и гемофильной вакцин. Пролонгированная коррекция микробиоценоза и прием витаминно-минеральных комплексов.

Вариант 3. При обследовании не выявляются маркеры активности герпетических инфекций, при УЗИ не определяется/определяется гепатоспленомегалия, или гепатомегалия, или спленомегалия. Наличие герпетической инфекции в активной фазе маловероятно. В этом случае реабилитация проводится также по плану, предложенному для варианта 1, однако вместо интерферона в форме ректальных суппозиторий допустимо назначить препараты интерферона для интраназального введения или деринат в каплях, также по снижающейся схеме. Сначала препарат вводят 4 раза в день в каждый носовой ход, затем 3 раза в день, 2 раза в день и 1 раз на ночь (продолжительность каждого цикла от 5 до 10 дней). Противовирусные препараты не назначаются, возможно использование кагоцела по рекомендованной схеме. Показаны бактериальные лизаты – системные и топические, вакцинация против пневмококка и гемофильной палочки по показаниям.

Особо следует акцентировать внимание педиатров на крайне осторожном подходе к назначению антибиотикотерапии, которая нередко используется детям с частыми повторными респираторными заболеваниями из «лучших побуждений, направленных на предупреждение бактериальных осложнений». Как известно, применение антибиотиков не только не предупреждает таковые, а, напротив, способствует активации резистентной микробной флоры в отсутствие конкуренции микроорганизмов, чувствительных к тому или иному препарату. Также следует учитывать, что назначив системный антибиотик без должных оснований, каковым является развитие бактериального осложнения или наличие и активация хронического бактериального процесса, врач повышает риск побочных явлений, нарушает микробиоценоз, способствует снижению иммунитета и распространению лекарственной резистентности.

Тем не менее, существуют вынужденные ситуации, когда антибактериальная терапия необходима, поскольку респираторные вирусные инфекции в ряде случаев влекут за собой развитие бактериальных осложнений. Наиболее

часто, в результате активации бактериальной микробной флоры, формируются риносинуситы, синуситы и тонзиллиты. Считают, что острый риносинусит чаще всего развивается именно на фоне ОРВИ. При вирусных инфекциях околоносовые пазухи вовлечены в воспалительный процесс в той или иной мере практически всегда, но в 1–2% случаев происходит формирование острого бактериального риносинусита, что дает достаточно большое количество пациентов с данным процессом, и риносинусит относится к частым бактериальным осложнениям. Наиболее существенную роль в развитии бактериальных инфекций верхних дыхательных путей играют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, *Escherichia coli* и ряд других бактерий.

В качестве альтернативы антибиотикам, на фоне возрастающей к ним резистентности микроорганизмов, можно и следует использовать бактериофаги, внимание к которым усиливается в последнее время. Важным свойством бактериофагов является их специфичность и отсутствие угнетающего воздействия на нормальную микрофлору слизистых. Наиболее целесообразно использовать комбинированные бактериофаги, поскольку этиология бактериального осложнения чаще всего предполагаемая. Одним из комбинированных препаратов является Секстафаг® (пиобактериофаг поливалентный жидкий), производимый в России ФГУП «НПО "Микроген"» Минздрава России. Секстафаг® представляет собой смесь стерильных фильтров фаголизатов стафилококков, стрептококков, энтерококков, эшерихий коли, протея, псевдомонас аэругиноза и клебсиелл пневмонии.

Форма выпуска – во флаконах и ампулах. Пиобактериофаг «Секстафаг»® разрешен к применению у новорожденных с 0 месяцев, а также у беременных, что говорит о безопасности препарата. У детей с острым гнойным риносинуситом было также показано положительное влияние бактериофагов на мукоцилиарный клиренс – важный универсальный механизм защиты слизистой оболочки дыхательных путей. Это позволяет отнести пиобактериофаг не только к этиотропным, но и к патогенетическим средствам при терапии гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

При риносинуситах рекомендовано закапывать пиобактериофаг поливалентный по 5 капель в каждый носовой ход 4 раза в день на протяжении 7–10–12 суток. При тонзиллите используется полоскание раствором бактериофага 3–4 раза в день, после полоскания раствор следует проглотить, поскольку известно, что при пероральном приеме бактериофаг поступает в кровеносное русло и циркулирует в организме до 5–6 суток и более. Возможна также доставка бактериофага в верхние дыхательные пути при помощи компрессионных ингаляторов.

Важным моментом является тот факт, что в отличие от антибиотиков бактериофаги можно использовать не только с лечебной, но и с профилактической целью, а также сочетать с применением антибиотиков.

Таким образом, профилактическое и терапевтическое использование бактериофагов при бактериальных осложнениях ОРВИ у детей, в том числе при частых рекуррентных респираторных инфекциях, позволит уменьшить отрицательное воздействие антибиотиков на организм и формирование антибиотикорезистентности. 

БИОЦЕНОЗОСБЕРЕГАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ

Е.П. Карпова¹, М.Д. Ардатская², И.Н. Захарова³, Н.Г. Сугян³, В.Ю. Оборкин¹,

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО, кафедра детской оториноларингологии, г. Москва,

²ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии, г. Москва,

³ФГБОУ ДПО РМАНПО, кафедра педиатрии, г. Москва

Сложность ситуации в лечении острого воспалительного заболевания ротоглотки заключается в том, что до сих пор отсутствуют стандарты лечения данной патологии, четко регламентирующие назначения того или иного препарата, той или иной схемы лечения. Большая часть лекарственных препаратов, производимых для лечения острых фарингитов и тонзиллитов, относится к безрецептурным лекарствам и принимается пациентами без согласования с врачом, что может привести к нарушению биоценоза ротоглотки и формированию резистентности патогенных бактерий. В представленной работе предложен современный метод диагностики и лечения острого воспаления ротоглотки у детей.

Ключевые слова: короткоцепочечные жирные кислоты, лизоцим, острое воспаление ротоглотки, дети.

The complexity of the situation in the treatment of acute inflammation of the oropharynx lies in the fact that there are still no standards for the treatment of this pathology, which clearly regulate the purpose of a given drug, a particular treatment regimen. Most of the drugs produced for the treatment of acute pharyngitis and tonsillitis refers to over-the-counter medications and are taken by patients without agreement with the doctor, which can lead to disruption of the oropharynx biocenosis and the formation of resistance of pathogenic bacteria. In the presented work, a modern method of diagnosis and treatment of acute inflammation of the oropharynx in children was proposed.

Key words: short chain fatty acids, lysozyme, acute inflammation of the oropharynx, children.

Говоря о детской заболеваемости, следует в первую очередь выделить острую инфекцию верхних дыхательных путей (J06.9, согласно МКБ-10), которая может быть вызвана различными агентами, как вирусными, так и бактериальными. К верхним дыхательным путям относятся: полость носа, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка. Нередко встречается топическое поражение верхних дыхательных путей, т. е. изолированное воспаление полости носа (острый ринит), изолированное воспаление ротоглотки (фарингит и фаринготонзиллит) и т. д. [3, 7, 26, 28].

Данная статья посвящена заболеванию ротоглотки как частному случаю острой инфекции верхних дыхательных путей. Довольно актуальным является использование термина «острый тонзиллофарингит», так как воспаление небных миндалин у детей не обходится без воспаления задней стенки глотки, а также наоборот. Это происходит из-за довольно тесной анатомической близости и гомологии в анатомическом строении [1, 15, 16].

Острый тонзиллофарингит встречается как у грудных, так и у детей более старшего возраста. Заболеванию способствуют понижение сопротивляемости организма, резкие колебания температуры внешней среды. Дети жалуются на сухость и першение в горле, болевые ощущения при глотании, кашель. Слизистая оболочка задней стенки глотки гиперемирована, с выступающими отдельными фолликулами в виде красных зерен. У старших детей отмечаются также расширенные сосуды и слизисто-гнойное отделяемое на слизистой оболочке задней стенки глотки,

гиперемия и отечность боковых валиков языка. У детей младшего возраста острый фарингит сопровождается выраженной температурной реакцией и протекает тяжелее, чем у детей старшего возраста [15, 21, 23].

Наиболее распространенной причиной острого воспаления глотки у детей является инфекция (более 85% случаев) [15]. К этому располагает несформированность неспецифической фагоцитарной защиты и незрелость гуморального иммунного ответа [16, 23, 25]. Природой инфекционного заболевания глотки, по современным данным литературы, являются вирусы (от 40 до 70% случаев тонзиллофарингита у детей), бактерии (от 15 до 30% случаев), а также вирусно-бактериальная ассоциация (от 20 до 35% случаев) [2, 5, 7, 17, 18]. На долю грибкового поражения глотки приходится не более 10–15% случаев [5, 6, 9, 22].

По данным литературы, самыми распространенными возбудителями острого воспалительного заболевания ротоглотки среди вирусов являются риновирусы (около 17%), аденовирусы (примерно 12%), респираторно-синцициальный вирус (12%), вирусы парагриппа (не более 5–8%). Бактериальным возбудителем чаще бывает β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) – от 10 до 35% случаев острого тонзиллофарингита у детей, реже встречается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) – около 10%, *Moraxella catarrhalis* – 5%, анаэробная микрофлора – 1% случаев [3, 15, 21, 26].

Учитывая тот факт, что инфекционная природа острого воспалительного заболевания ротоглотки у детей является наиболее частой, а разнообразие возбудителей велико, бесспорно важна точная этиологическая диагностика для подбора наиболее эффективной тактики лечения.

При остром воспалении ротоглотки у детей обязательно необходима местная медикаментозная терапия. Таких лекарственных средств существует множество и, как правило, они назначаются эмпирически, а результативность лечения оценивается по клинической картине. Зачастую отсутствие точных и быстрых методов диагностики приводит к недоленности пациентов [1, 21].

Неосложненный тонзиллофарингит обычно не требует назначения системных антибактериальных препаратов (за исключением вызванного стрептококком группы А). В настоящее время в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний глотки у детей в домашних условиях часто превентивно назначают топические средства с широким спектром антимикробной активности [9, 11, 15, 16, 24]. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, при ограниченных возможностях лабораторной диагностики педиатру или ЛОР-врачу сложно клинически определить начальные признаки бактериальной инфекции, с другой – при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) высока вероятность бактериальных осложнений (отиты, риносинуситы, бактериальные тонзиллиты), особенно у часто и длительно болеющих детей [10, 12, 16, 22].

В настоящее время самыми часто используемыми методами диагностики возбудителей острых заболеваний ротоглотки являются бактериологическое исследование и ПЦР-диагностика [13, 24]. Минусами данных методов являются: длительный период ожидания результатов исследования, дороговизна исследования, довольно строгое соблюдение правил забора и хранения полученного материала.

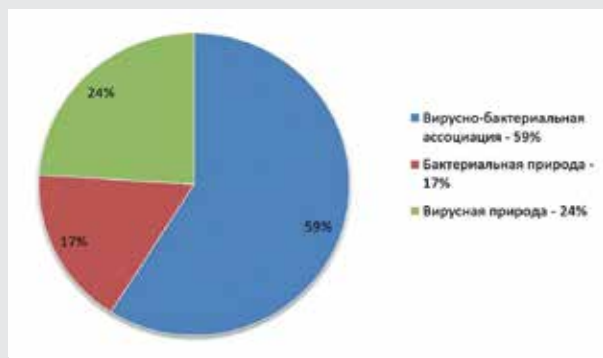


РИС. 1.
Группы возбудителей при острых заболеваниях ротоглотки у детей, n=164.

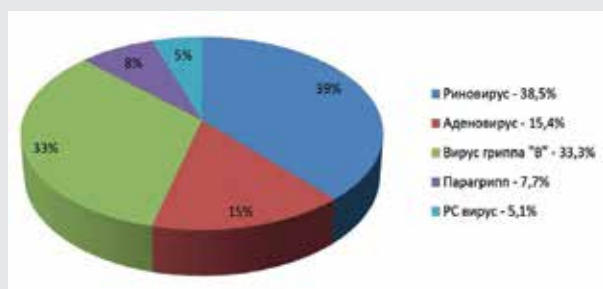


РИС. 2.
Этиологическая структура вирусных возбудителей у обследованных детей, n=164.

За последние годы набирает популярность метод определения биоценоза по его метаболитам – короткоцепочечным жирным кислотам (КЖК) [1]. Продукция короткоцепочечных жирных кислот микрофлорой – один из важнейших механизмов её саморегуляции. Данный метод способен определить не только состав микрофлоры, а также учитывает состояние слизистой оболочки и может помочь определить действенность проводимого лечения. Результат профиля КЖК можно получить через несколько минут после отправки анализа в лабораторию, что может говорить об использовании данного метода в качестве скринингового. Однако подробного изучения короткоцепочечных жирных кислот при воспалительных заболеваниях глотки у детей ранее не проводилось.

Немаловажная роль в поддержании качественного и количественного равновесия микрофлоры ротоглотки и полости рта отводится слюне. Антибактериальная активность этой биологической жидкости проявляется за счет входящих в ее состав ферментов: лактоферрин, пероксидаза, секреторный иммуноглобулин и лизоцим (мурамидаза) [11, 12].

Цели исследования:

1. изучить этиологическую структуру острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей на амбулаторном приеме;
2. изучить состояние биоценоза у детей с острым воспалительным заболеванием ротоглотки до и после лечения препаратами, содержащими фермент мурамидазу (препарат «Лизобакт») в сравнении с лечением антисептическим препаратом, содержащим бензилдиметил («Мирамистин»).

Материал и методы

На кафедре детской оториноларингологии (заведующая кафедрой профессор, док. мед. наук Е.П. Карпова) и кафедре педиатрии (заведующая кафедрой профессор, док. мед. наук. И.Н. Захарова) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, на базе ДГКБ им. З.А. Башляевой, а также ДГП № 133 было проведено исследование, в котором принимали участие 164 пациента в возрасте от 3 до 14 лет с диагнозом: острая инфекция верхних дыхательных путей (J06.9 по МКБ-10).

Критериями включения в исследование были: першение, боль в горле, гиперемия задней стенки глотки и миндалин, продолжительность болезни не более суток, отсутствие показаний для госпитализации. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость препаратов, онкология, тяжелое состояние (есть показания для госпитализации).

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, которое включало осмотр ЛОР-органов, общий анализ крови, общий анализ мочи. Если пациент соответствовал критериям включения в исследование, при первом же приеме брался мазок из зева на определение возбудителя методом ПЦР. До и после лечения проводилось исследование профиля короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в слюне методом газожидкостной хроматографии. Мазки из зева и слюна доставлялись в лабораторию в течение трех часов. Результат ПЦР-исследования был известен через сутки после отправки анализа в лабораторию, результат профиля КЖК был известен в тот же день.

Все испытуемые (164 ребенка), включенные в исследование, были обследованы три раза (первично, через три

дня, через девять дней после начала лечения). Согласно схеме лечения, пациенты были разделены на две группы: основная (82 пациента) – дети, которые получали в качестве местной терапии препарат для рассасывания «Лизобакт», содержащий фермент лизоцим (мурамидаза) по 1 таблетке 3 раза в день 8 дней, а также группа сравнения (82 пациента) – дети, которые получали в качестве местной терапии препарат «Мирамистин», раствор для местного применения 0,01% по 1 дозе 3 раза в день 8 дней в виде орошения ротоглотки. Всем детям с β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), подтвержденным ПЦР-методом исследования, была назначена системная антибактериальная терапия в возрастной дозировке.

Критерием оценки эффективности проведенной терапии служили: улучшение состояния здоровья ребенка и отсутствие клинических проявлений болезни. Состояние микробиоценоза полости рта изначально и после лечения оценивалось по результатам исследования КЖК в слюне методом газожидкостной хроматографии.

Необходимо также упомянуть о включении в исследование группы абсолютно здоровых детей (40 человек), не болевших острой инфекцией верхних дыхательных путей в течение последних двух месяцев (контрольная группа) с целью формирования нормативных референтных значений.

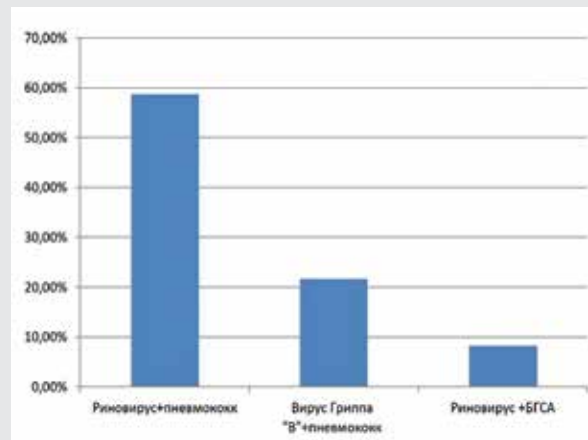


РИС. 3.

Наиболее часто встречающиеся вирусно-бактериальные ассоциации у обследованных детей, n=164.

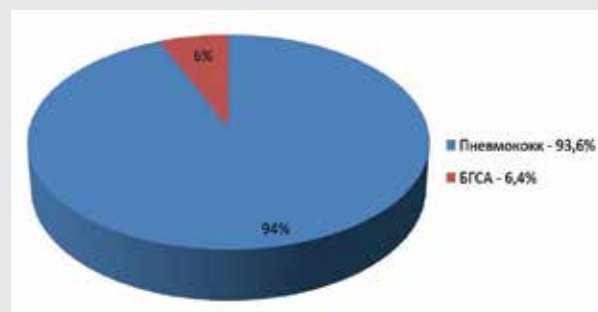


РИС. 4.

Этиологическая структура бактериальных возбудителей у обследованных детей, n=164.

Результаты и их обсуждение

При ПЦР-диагностике в большинстве случаев у детей с острым тонзиллофарингитом обнаружены вирусно-бактериальные ассоциации – 97 человек (59% случаев). Пациентов с чисто вирусной природой заболевания было 39 человек (24% случаев), с чисто бактериальной природой заболевания – 28 человек (17% случаев) (рис. 1). Инфекционная природа заболеваний при ПЦР-диагностике: в группе с вирусной этиологией встречались риновирусы – 15 детей (38,5%), аденовирусы – 6 человек (15,4%), вирус гриппы «В» – 13 человек (33,3%), вирус парагриппа – 3 человека (7,7%), РС-вирус – 2 человека (5,1%) (рис. 2). В группе с вирусно-бактериальной ассоциацией самой частой причиной была комбинация риновирус + пневмококк – 57 детей (58,7%), второй по частоте комбинацией – вирус гриппа «В» и пневмококк – 21 ребенок (21,6%), на третьем месте находится ассоциация риновирус и БГСА – 8 человек (8,24%) (рис. 3). В группе с бактериальной этиологией чаще всего встречался пневмококк – 23 ребенка (93,6%), у пятерых детей обнаружился БГСА (6,4%) (рис. 4).

Для оценки микробиоценоза ротоглотки были рассмотрены профили короткоцепочечных жирных кислот с числом углеродных атомов C2–C4, создающие основной вклад в общий пул кислот. Под профилем короткоцепочечных жирных кислот подразумевается долевое участие отдельной кислоты (pCn):

$$pCn = Cn / (C2 + C3 + C4)$$

Оценивая метаболическую активность флоры в контрольной группе (абсолютно здоровые дети) и при различной инфекционной природе заболевания, мы получили следующие показатели (таблица 1).

При оценке метаболической активности отмечены признаки гиперактивации микрофлоры с суммарной продукцией КЖК в среднем до 118,4% от референтного интервала. Для наблюдавшихся детей с острым воспалительным заболеванием ротоглотки бактериальной и вирусно-бактериальной природы было преобладание бактериального протеолиза (76% пациентов) и дефицит концентрации масляной кислоты на уровне 63% от нормы ($p > 0,05$). По-

казатели основных кислот – уксусной (C2), пропионовой (C3), а также масляной, были значительно ниже нормы. Продукция изоформ короткоцепочечных жирных кислот, главным образом изомасляной (iC4) и изокапроновой (iC6), превышала 125% от нормы.

Были также изучены значения окислительно-восстановительного потенциала среды, выраженного значениями анаэробного индекса (АИ). АИ – это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным:

$$AI = C3 * C4 / C2$$

Установлено, что при любой природе инфекционного заболевания (вирусная, бактериальная, вирусно-бактериальная) окислительно-восстановительный баланс продуктов смещен в сторону восстановленных кислот и, соответственно, АИ отклоняется в сторону отрицательных значений по сравнению с группой нормы.

После лечения препаратом «Лизобакт» в течение 8 дней абсолютная и относительная концентрация КЖК достоверно понижалась до референтных интервалов, что свидетельствует об уменьшении функциональной активности и численности факультативной остаточной микрофлоры ротоглотки. Анализ изучения профилей КЖК на фоне лечения свидетельствует об изменениях качественного состава КЖК (C2–C5) в сторону формирования нормофлоры и, следовательно, об изменении родового состава микрофлоры и активизации облигатной микрофлоры.

В группе лечения препаратом «Мирамистин» в течение аналогичного срока также отмечалось снижение абсолютной и относительной концентрации КЖК, однако оставалось несколько выше референтных интервалов, в среднем отклонение составляло 105,7%. Данный факт говорит о немного замедленном снижении количества патогенных и факультативных микроорганизмов и замедленной активизации облигатной микрофлоры.

Оценивая метаболическую активность флоры после лечения в основной группе (пациенты, применяющие «Лизобакт»), группе сравнения (пациенты, использующие в лечении «Мирамистин») и контрольной группе (абсолютно здоровые), мы получили следующие показатели (таблица 2).

ТАБЛИЦА 1.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (мг/г), профилей C2–C4 кислот, значений АИ, относительного суммарного содержания изокислот в суммарном содержании C2–C6, отношения суммарного содержания изокислот к кислотам с неразветвленной цепью (изоCn/Cn) и отдельно изоC5/C5 в слюне у исследуемых пациентов

Группы	Σ (мг/г)	p C2 (ед)	p C3 (ед)	p C4 (ед)	АИ (ед)	p изоCn (ед)	изоCn/Cn (ед)	изоC5/C5
Норма	1,40±0,10	0,810±0,009	0,145±0,007	0,045±0,002	-0,223±0,011	0,050±0,004	1,300±0,025	до 3,1
Вирусная природа заболевания	1,436±0,131	0,794±0,008	0,148±0,007	0,057±0,002	-0,265±0,015	0,110±0,005	0,009±0,111	2,8±1,6
Вирусно-бактериальная ассоциация	1,649±0,215	0,814±0,007	0,130±0,009	0,055±0,005	-0,230±0,016	0,122±0,006	0,010±0,107	2,09±1,4
Бактериальная природа заболевания	0,27±0,02	0,803±0,012	0,133±0,005	0,063±0,002	-0,251±0,008	0,128±0,006	0,012±0,031	1,64±0,21

ТАБЛИЦА 2.

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (мг/г), профилей C2–C4 кислот, значений АИ, относительного суммарного содержания изокислот в суммарном содержании C2–C6, отношения суммарного содержания изокислот к кислотам с неразветвленной цепью (изоCn/Cn) и отдельно изоC5/C5 в слюне у исследуемых пациентов на фоне лечения (Лизобакт – основная группа, Мирамистин – группа сравнения)

Группы	Σ (мг/г)	p C2 (ед)	p C3 (ед)	p C4 (ед)	АИ (ед)	p изоCn (ед)	изоCn/Cn (ед)	изоC5/C5
Норма	1,40±0,07	0,810±0,009	0,145±0,007	0,045±0,002	-0,223±0,011	0,050±0,004	1,300±0,025	до 3,1
Пациенты, получавшие Лизобакт	1,40±0,19	0,810±0,007	0,144±0,008	0,044±0,005	-0,224±0,014	0,051±0,006	1,312±0,029	2,9±0,6
Пациенты, получавшие Мирамистин	1,43±0,15	0,819±0,009	0,150±0,006	0,049±0,003	-0,230±0,013	0,053±0,004	1,320±0,034	3,1±0,4

Говоря о клинической картине, следует отметить, что у детей, получавших «Лизобакт» в качестве местной терапии, чувство першения и болезненности в горле купировалось на 1–2-й день лечения, а гиперемия ротоглотки уменьшалась на 3–4-й день. В группе пациентов, получавших в качестве местной терапии препарат «Мирамистин», болезненность и першение купировались на 2–3-й день терапии, а гиперемия – примерно на 5-й день.

«Лизобакт» является антисептическим средством для эффективного лечения воспалительных заболеваний ротоглотки, что подтверждается положительной клинической динамикой и изменением содержания и спектра КЖК. «Лизобакт» обладает высоким профилем безопасности, что было подтверждено отсутствием нежелательных эффектов за время проведения нашего исследования. На фоне проводимой терапии с применением препарата «Лизобакт» отмечены положительные изменения микробиоценоза ротоглотки, выражающиеся в повышении численности и активности облигатной микрофлоры, снижении активности факультативных и остаточных микроорганизмов. Его противовоспалительное действие основано на нейтрализации кислотных веществ, которые образуются во время воспалительного процесса, стимуляции фагоцитоза, направленного на усиление репарации и регресса дегенеративных и некротических процессов, способности ограничивать миграцию нейтрофилов в поврежденные ткани.

Выводы

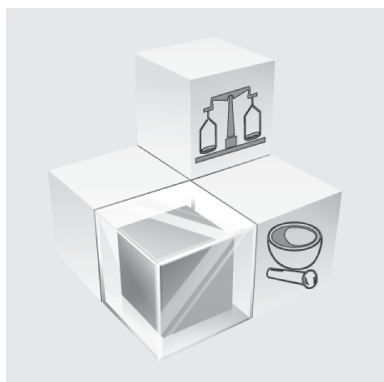
Исследованию биоценоза ротоглотки в последние годы уделяется всё больше и больше внимания. Знание этиологии воспалительных заболеваний ротоглотки приводит к улучшению качества лечения и скорейшему выздоровлению пациента. Уникальный лекарственный препарат «Лизобакт» показал хороший терапевтический эффект при лечении воспалительных заболеваний ротоглотки у детей. Препарат восстанавливает нарушенный патогенной микрофлорой биоценоз, способствует купированию клинических симптомов в довольно ранние сроки. После применения препарата «Лизобакт» концентрация КЖК изменялась до нормальных показателей, что свидетельствует об уменьшении функциональной активности и численности факультативной и остаточной патогенной микрофлоры ротоглотки в сторону формирования нормопрофиля.

Проявляя активное действие на микроорганизмы, его применение ведет к увеличению неспецифического иммунологического ответа, а также способствует активизации облигатной микрофлоры, что было доказано в проведенном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 9. С. 63.
2. Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К. и др. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Здоровье Украины. 2008. № 10 (1).
3. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Дармания А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. Фарматека. 2009. № 14.
4. Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? РМЖ. 2015. № 3. С. 128.
5. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А. Клин. мед. 2003. № 12. С. 55-59.
6. Белов Б.С. А-стрептококковая инфекция глотки в практике ревматолога и терапевта. Русский медицинский журнал. 2013. № 21. С. 1617-1623.
7. Воложин А.И. Программа осуществления воспалительного процесса и его дизрегуляции // Дизрегуляторная патология. М. 2002. № 20. С. 407-419.
8. Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф. и др. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта. Стоматология. 2002. № 5. С. 48-50.
9. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Коровина Н.А., Лазарева С.И., Сугян Н.Г. Часто болеющие дети: причины недостаточной эффективности оздоровления и резервы иммунопрофилактики. РМЖ. 2015. № 3. С. 178.
10. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Захарова И.Н., Солдатский Ю.Л., Вагина Е.Е. Профилактика хронического аденоидита у детей с кислотозависимой патологией желудка. Вестник оториноларингологии. 2009. № 5. С. 55-58.
11. Кривоустов С.П. Острый тонзиллофарингит у детей: вопросы дифференциальной диагностики и лечения. Здоровье ребенка. 2010. № 1. С. 43-46.
12. Осипенко Е.В. Клинический опыт применения препарата «Лизобакт» в комплексной терапии хронического тонзиллита. Практическая медицина. 2009. № 1. С. 107-109.
13. Полякова А.С. Новое в лечении острых тонзиллитов у детей. Русский медицинский журнал. 2014. № 22. С. 1339-1344.
14. Свиштушкин В.М. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. Русский медицинский журнал. 2005. № 13. С. 216-219.
15. Харина Д.В., Мачарадзе Д.Ш. Острый тонзиллофарингит. Рациональный выбор фармакотерапии. 2013. № 12 (5). С. 49-53.
16. Чернова Т.М., Тимченко В.Н. и др. Возможности топической терапии тонзиллофарингитов у детей в практике участкового педиатра. 2012. Янв. С. 112-116.
17. Batty A., Wren M.W., Gal M. Fusobacterium necrophorum as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. J Infect. 2005. Vol. 51. P. 299-306.
18. Bisno A.L., Stevens D.L. Streptococcus pyogenes. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases / G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (ed.). Philadelphia: Churchill Livingstone. 2009. P. 2593-2610.
19. Blyth C.C., Robertson P.W., Rosenberg A.R. Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: a 16-year retrospective review. J Paediatr Child Health. 2007. Vol. 43. P. 446-450.
20. Breese B.B. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. Am J Dis Child. 1977. Vol. 131. P. 514-517.
21. Brook I., Gober A.E. Failure to eradicate streptococci and beta-lactamase producing bacteria. Acta Paediatr. 2008. Vol. 97. P. 193-195.
22. Camara M., Dieng A., Boye C.S. Antibiotic susceptibility of Streptococcus pyogenes isolated from respiratory tract infections in Dakar, Senegal. Microbiol Insights. 2013. Vol. 6. P. 71-75.
23. Carlson P., Renkonen O.V., Kontiainen S. Arcanobacterium haemolyticum and streptococcal pharyngitis. Scand J Infect Dis. 1994. Vol. 26. P. 283-287.
24. Edmonson M.B. et al. Relationship between clinical likelihood of group A Streptococcal pharyngitis and the sensitivity of rapid antigen-detection test in pediatric practice. Pediatrics. 2005. № 115.
25. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Saunders. 2007.
26. Pichichero M.E., Casey J.R., Mayes T. et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. Pediatr. Infect. Dis. J. 2000. № 19 (9).
27. Putto-Laurila A., Mertsola J., Ruuskanen O. Viral Causes of Tonsillitis and Fever Unresponsive To Antibiotic Therapy. Pediatr. Infect. Dis. J. 1999. № 18 (1).
28. Gwaltney J.M., Bisno A.L. Pharyngitis // Principles and practice of infectious diseases / Ed. by G.L. Mandell, R. Dolan, J.E. Bennett. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. P. 656-662.





ФАРМАЦИЯ

УДК: 616.24-053.2-036(470/570)

Код специальности ВАК: 14.04.03

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СТРАНЫ

Е.В. Аношкина, И.В. Гаммель, С.В. Кононова,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Аношкина Елена Витальевна – e-mail: eva150164@yandex.ru

Дата поступления
22.03.2018

Введение. Заболеваемость является важнейшим показателем здоровья детского населения. Первое место в структуре детской заболеваемости традиционно занимают болезни органов дыхания. **Цель настоящей работы:** изучить динамику заболеваемости детского населения России болезнями органов дыхания за период с 2010 по 2016 г. **Методы.** Контент-анализ официальных источников информации, их систематизация и последующий логический, структурный и сравнительный анализ. **Результаты.** На основании данных официальной государственной статистики (по обращаемости в медицинские учреждения) представлены показатели заболеваемости детского населения Российской Федерации и показана динамика первичной заболеваемости болезнями органов дыхания детей за период с 2010 по 2016 год. В ранговой структуре заболеваемости детского населения лидирующее место принадлежит болезням органов дыхания, доля которых составляет от 48,3 до 66,2%. Установлена тенденция превышения темпа роста заболеваемости болезнями органов дыхания детей и подростков над темпом роста первичной заболеваемости в целом. С 2002 года продолжается увеличение доли заболеваний органов дыхания в структуре первичной заболеваемости. Динамика первичной заболеваемости детей относительно предыдущего периода имеет тенденцию к снижению. Позитивная тенденция снижения количества случаев впервые зарегистрированных заболеваний, в том числе заболеваний органов дыхания, отмечена у детей в возрасте 0–14 лет. Однако, в группах детей первого года жизни и подростков отмечен рост заболеваемости болезнями органов дыхания. **Заключение.** Установлена негативная тенденция роста доли заболеваний органов дыхания в структуре первичной заболеваемости детского населения России. Это свидетельствует о приоритетности социально-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на укрепление и сохранение здоровья детей с заболеваниями органов дыхания.

Ключевые слова: общая заболеваемость, первичная заболеваемость, динамика заболеваемости, болезни органов дыхания, детское население.

Background. Incidence is an important indicator of the health of the child population. The first place in the structure of childhood incidence is traditionally occupied by diseases of the respiratory system. **The aim of this work** is to study the dynamics of the incidence of diseases of the respiratory system in the Russian children's population for the period from 2010 to 2016. **Methods.** Content analysis of official sources of information, their systematization and subsequent logical, structural and comparative analysis. **Results.** Based on official state statistics (by appealability to medical institutions), the incidence indicators of the children of the Russian Federation are presented and the dynamic of the incidence of diseases of the respiratory system of children for the period from 2010 to 2016 is shown. In the ranking structure of the incidence of children, the leading place belongs to diseases of the respiratory system, the proportion of which ranges from 48.3% to 66.2%. The tendency of the rate of increase in the incidence of diseases of the respiratory organs of children and adolescents over the growth rate of incidence in general has been established. Since 2002, the proportion of diseases of the respiratory system continues to increase in the structure of incidence. The dynamic of incidence of children relative to the previous period tends to reduce incidence. A positive trend of decreasing the number of cases of newly registered diseases, including diseases of the respiratory system, was noted in children aged 0–14 years. However, in groups of children of the first year of life and adolescents, the incidence of diseases of the respiratory system increased. **Conclusion.** A negative tendency of the increase in the proportion of diseases of the respiratory system in the structure of incidence in the children's population of Russia has been established. This shows the priority of socio-hygienic and therapeutic and preventive measures aimed at strengthening and preserving the health of children with diseases of the respiratory system.

Key words: prevalence, incidence, dynamic of incidence, diseases of the respiratory system, children's population.

В условиях преодоления демографического кризиса крайне важно сохранить здоровье и жизнь детей и подростков, которые представляют собой ближайший репродуктивный, социальный, экономический, военный, интеллектуальный и культурный резерв общества [1]. К важнейшим показателям здоровья относят заболеваемость. Согласно официальным статистическим данным, заболеваемость детского населения России ежегодно увеличивается. Среди детей дошкольного возраста абсолютно здоровые дети составляют не более 7% [2].

Негативная тенденция ухудшения состояния здоровья детей обусловлена региональными особенностями, социально-экономической нестабильностью, недостаточным объемом финансирования отрасли здравоохранения, качеством жизни, низким уровнем медицинской культуры, отсутствием правовых и экономических механизмов, стимулирующих интерес к здоровому образу жизни и сохранению здоровья [3].

В структуре общей заболеваемости детского населения России лидирующее место традиционно занимают болезни органов дыхания [1, 4, 5]. Поэтому актуальным представляется изучение динамики заболеваемости детей и подростков болезнями органов дыхания за последние годы в Российской Федерации.

Цель и задачи

Цель настоящего исследования: изучить динамику заболеваемости детского населения страны болезнями органов дыхания. В настоящей работе для реализации поставленной цели решали следующие задачи:

1) охарактеризовать заболеваемость детского населения Российской Федерации по данным официальной государственной статистики (по обращаемости);

2) проанализировать динамику первичной заболеваемости болезнями органов дыхания у детей и подростков за период с 2010 по 2016 год.

Материал и методы

Изучение заболеваемости осуществляли на основании контент-анализа источников информации (официальных статистических сборников «Здравоохранение в России»), их систематизации и последующего логического, структурного и сравнительного анализа. Информационный массив содержит сведения о первичной и общей заболеваемости детского населения России, заболеваемости болезнями органов дыхания с ранжированием детского населения по возрасту [6]. Показатели заболеваемости рассчитаны на основании официальных данных по обращаемости за медицинской помощью в лечебные учреждения. Понятийный аппарат заболеваемости в настоящем исследовании включает следующие термины: «общая заболеваемость» (распространенность или частота болезней, «incidence» – термин ВОЗ), «первичная заболеваемость» (частота вновь выявленных заболеваний, «prevalence» – термин ВОЗ).

Результаты исследования

Динамика заболеваемости детского населения России за период с 2002 по 2010 г. представлена в таблице 1, сведения адаптированы из публикации результатов исследований А.А. Баранова с соавт. (2013) [4]. Темп роста первичной заболеваемости детского населения России в возрасте 0–14 лет составил 20,5%, что превысило темп роста общей заболеваемости (17,0%). Это свидетельствует о том, что

рост prevalence – общей заболеваемости детей – отражает ухудшение их здоровья, так как увеличение показателя происходит за счет роста первичной заболеваемости.

В ранговой структуре первичной и общей заболеваемости детского населения болезни органов дыхания традиционно занимают первое место. Болезни органов дыхания включают широко распространенные заболевания: острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, грипп и пневмонию, бронхит, астму и другие. Полный перечень болезней органов дыхания представлен в Международной классификации болезней, утвержденной Приказом МЗ РФ № 170 от 27.05.1997 (в ред. Приказа Минздрава РФ от 12.01.1998 № 3). Заболеваемость детей болезнями органов дыхания за период с 2002 по 2010 г. возрастала в среднем на 3,3% ежегодно. Характерно, что темп прироста заболеваемости болезнями органов дыхания примерно на 30% опережал аналогичный показатель для всех зарегистрированных заболеваний (таблица 1).

Первичную заболеваемость детского населения России за период с 2010 по 2016 г. изучали в разрезе трех возрастных категорий: дети первого года жизни; дети в возрасте 0–14 лет и подростки 15–17 лет. Показатели заболеваемости представлены в таблице 2. За 2016 г. в России впервые зарегистрировано 44 831,9 тыс. случаев заболеваний у детей от 0 до 14 лет, в том числе 4761,6 тыс. случаев у детей первого года жизни, и 5529,4 тыс. случаев у подростков. Как и в предыдущий период времени, с 2002 по 2010 г., в ранговой структуре заболеваемости детского населения лидирующее место остается у болезней органов дыхания, доля которых составляет 45,4–48,3% (у детей первого года жизни), 62,4–66,2% (у детей 0–14 лет) и 48,3–50,2% (у подростков 15–17 лет). В 2016 году впервые диагностировано следующее количество случаев болезней органов дыхания: 1317,7 на 1 тыс. детей первого года жизни; 117 377,4 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет и 68 856,4 на 100 тыс. подростков.

Динамика первичной заболеваемости детей в 2010–2016 гг. представлена в таблице 3 и существенно в лучшую сторону отличается от негативной динамики за 2002–2010 гг., относительно которой имеет тенденцию к снижению заболеваемости, особенно в возрастной категории детей 0–14 лет. Темп прироста количества случаев болезней органов дыхания за период времени с 2010 по 2016 г. составил 6,7% у детей первого года жизни и 5,1% у подростков. Позитивная тенденция снижения как количества выявленных случаев болезней органов дыхания на 0,4%, так и количества случаев всех впервые зарегистрированных заболеваний на 6,0% отмечена у детей в возрасте 0–14 лет. Как известно, болезни органов дыхания относят к наиболее предотвратимой причине потерь здоровья детского населения. Установленная динамика заболеваемости болезнями органов дыхания на снижение позволяет прогнозировать достаточно высокую степень предотвратимости неблагоприятных исходов в результате эффективной качественной медицинской и фармацевтической помощи детям с этой патологией.

В свою очередь, следует подчеркнуть, что в настоящее время еще сохраняется тенденция превышения темпа роста заболеваемости болезнями органов дыхания у детей и подростков над темпом роста первичной заболеваемости в целом (таблица 3). В то же время отмечено увеличение доли заболеваний органов дыхания в структуре первичной

ТАБЛИЦА 1.

Динамика заболеваемости детского населения России в возрасте 0–14 лет (на 100 тыс.)*

	Годы			Темп прироста/ снижения, % (2010–2002)
	2002	2006	2010	
Первичная заболеваемость				
Всего заболеваний	157 223,8	177 511,3	189 415,0	20,5
- в т. ч. болезни органов дыхания (абс.)	89 908,3	105 580,1	118 120,0	31,4
- в т. ч. болезни органов дыхания (доля, %)	57,2	59,5	62,4	
Общая заболеваемость				
Всего заболеваний	201 955,2	227 004,1	236 246,4	17,0
- в т. ч. болезни органов дыхания (абс.)	96 248,0	113 265,2	124 942,6	29,8
- в т. ч. болезни органов дыхания (доля, %)	47,7	49,9	52,9	

Примечание: * – адаптировано из публикации А.А. Баранова с соавт., 2013 [4].

ТАБЛИЦА 2.

Первичная заболеваемость болезнями органов дыхания детского населения России [6]

Показатель	2010	2013	2014	2015	2016
Дети первого года жизни					
Всего заболеваний	4419,3	4449,7	4421,2	4399,5	4761,6
- в т. ч. болезни органов дыхания (абс.)	2004,6	2080,8	2088,2	2090,2	2299,2
- в т. ч. болезни органов дыхания (доля, %)	45,4	46,8	47,2	47,5	48,3
Всего заболеваний (на 1 тыс.)	2723,0	2577,5	2537,4	2492,8	2728,9
- в т. ч. болезни органов дыхания	1235,2	1205,3	1198,5	1184,3	1317,7
Дети 0–14 лет					
Всего заболеваний	40 903,5	43 155,1	44 157,6	43 843,0	44 831,9
- в т. ч. болезни органов дыхания (абс.)	25 507,7	27 341,4	28 167,3	28 578,3	29 656,8
- в т. ч. болезни органов дыхания (доля, %)	62,4	63,4	63,8	65,2	66,2
Всего заболеваний (на 1 тыс.)	188 686,8	186 815,1	183 499,4	177 588,1	177 438,1
- в т. ч. болезни органов дыхания	117 666,1	118 358,9	117 050,8	115 758,8	117 377,4
Подростки 15–17 лет					
Всего заболеваний	6266,8	5813,3	5675,3	5492,9	5529,4
- в т. ч. болезни органов дыхания (абс.)	3023,8	2812,4	2703,3	2691,0	2773,5
- в т. ч. болезни органов дыхания (доля, %)	48,3	48,4	47,6	50,0	50,2
Всего заболеваний (на 1 тыс.)	135 763,3	143 754,8	141 653,0	137 383,8	137 273,8
- в т. ч. болезни органов дыхания	65 506,8	69 548,5	67 474,1	67 304,8	68 856,4

ТАБЛИЦА 3.

Динамика первичной заболеваемости детского населения России

Заболеваемость	Год		Темп прироста/снижения, % (2016–2010)
	2010	2016	
Дети первого года жизни			
Заболеваемость (на 1 тыс.)	2723,0	2728,9	0,2
Заболеваемость болезнями органов дыхания (на 1 тыс.)	1235,2	1317,7	6,7
Дети 0–14 лет			
Заболеваемость (на 100 тыс.)	188 686,8	177 438,1	-6,0
Заболеваемость болезнями органов дыхания (на 100 тыс.)	117 666,1	117 377,4	-0,4
Подростки 15–17 лет			
Заболеваемость (на 100 тыс.)	135 763,3	137 273,8	1,1
Заболеваемость болезнями органов дыхания (на 100 тыс.)	65 506,8	68 856,4	5,1

заболеваемости, например, у детей в возрасте 0–14 лет с 57,2% (2002) и 62,4% (2010) до 66,2% (2016). Полученные данные свидетельствуют о том, что социально-гигиенические и лечебно-профилактические мероприятия, направленные на укрепление и сохранение здоровья детей с заболеваниями органов дыхания, должны иметь приоритетный статус.

Частота заболеваемости по регионам России имеет существенную дифференциацию. Максимальный уровень заболеваемости болезнями органов дыхания наблюдается в Северо-Западном и Центральном федеральных округах. Приволжский федеральный округ, в который входит Нижегородская область, имеет приближенные к среднероссийскому значению показатели [4]. Некоторые исследователи отрицают прямую зависимость между климатическими факторами и частотой заболеваний органов дыхания у детей, так как в каждом климатическом поясе есть районы, характеризующиеся как высоким, так и низким уровнем распространенности болезней органов дыхания и разными темпами прироста. При типировании территорий обнаружено, что каждая группа территорий включает территории из разных климатических поясов [7]. По этой причине большой интерес представляет изучение заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения не только в разрезе федеральных округов, но и в отдельных регионах, в том числе в Нижегородском, который входит в состав Приволжского федерального округа.

Выводы

1. В России в 2016 г. впервые диагностировано 44 831,9 тыс. случаев заболеваний детей в возрасте 0–14 лет, в том числе 4761,6 тыс. случаев – у детей первого года жизни, и 5529,4 тыс. случаев – у подростков. В ранговой структуре заболеваемости детского населения лидирующее место принадлежит болезням органов дыхания, доля которых составляет от 48,3 до 66,2% в зависимости от возрастной категории ребенка. Показатели первичной заболеваемости детей болезнями органов дыхания: 1317,7 на 1 тыс. детей первого года жизни; 117377,4 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет и 68856,4 на 100 тыс. подростков.

2. В настоящее время сохраняется тенденция превышения темпа роста заболеваемости болезнями органов дыхания детей и подростков над темпом роста первичной заболеваемости в целом. С 2002 года продолжается увеличение доли заболеваний органов дыхания в структуре первичной заболеваемости. Однако, динамика первичной заболеваемости детей за 2010–2016 гг. относительно предыдущего периода

(2002–2010 гг.) имеет тенденцию к снижению. Позитивная тенденция снижения количества случаев впервые зарегистрированных заболеваний на 6,0%, в том числе болезней органов дыхания на 0,4%, отмечена у детей в возрасте 0–14 лет. Темп прироста количества случаев болезней органов дыхания у детей первого года жизни составил 6,7% и 5,1% – у подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майорова Е.К. Современные особенности заболеваемости детей мегаполиса и пути ее снижения: автореф. дис. ... к. м. н.: 14.02.03 / Майорова Евгения Константиновна. Санкт-Петербург, 2014. 22 с.
Majorova E.K. Sovremennye osobennosti zaboлеваemosti detej megapolisa i puti ee snizheniya: avtoref. dis. ... k. m. n.: 14.02.03 / Majorova Evgeniya Konstantinovna. SPb., 2014. 22 s.
2. Намазова-Баранова Л.С. и др. Заболеваемость детей в возрасте от 5 до 15 лет в Российской Федерации. Медицинский совет. 2014. № 1. С. 6–10.
Namazova-Baranova L.S. i dr. Zaboлеваemost' detej v vozraste ot 5 do 15 let v Rossijskoj Federacii. Medicinskij sovet. 2014. № 1. S. 6–10.
3. Альбицкий В.Ю. и др. Новые подходы к изучению заболеваемости детского населения страны. Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении». 2010. № 2 (8). С. 53–71.
Al'bickij V.Yu. i dr. Novye podhody k izucheniyu zaboлеваemosti detskogo naseleniya strany. Elektronnyj nauchnyj zhurnal «Sistemnaya integraciya v zdravooxranenii». 2010. № 2 (8). S. 53–71.
4. Баранов А.А. и др. Заболеваемость детского населения России. Союз педиатров России: Научный центр здоровья детей РАМН. Социальная педиатрия. 2012. № 18. 346 с.
Baranov A.A. i dr. Zaboлеваemost' detskogo naseleniya Rossii. Soyuz pediatrov Rossii: Nauchnyj centr zdorov'ya detej RAMN. Social'naya pediatriya. 2012. № 18. 346 s.
5. Леонов С.А., Сон И.М., Моравская С.А. Заболеваемость населения: региональные особенности и проблемы. Ч. 2. М.: ФГБУ ЦНИИОИЗ, 2013. 160 с.
Leonov S.A., Son I.M., Moravskaya S.A. Zaboлеваemost' naseleniya: regional'nye osobennosti i problemy. Ch. 2. M.: FGBU CNIIIOIZ, 2013. 160 s.
6. Здравоохранение в России. 2017. Стат. сб. Росстат. М. 2017. 170 с.
Zdravooxranenie v Rossii. 2017. Stat. sb. Rosstat. M. 2017. 170 s.
7. Ильина Е.С. Многофакторный анализ заболеваемости детей острыми и хроническими болезнями органов дыхания в Российской Федерации, летальности и смертности от них и обоснование путей их снижения: автореф. дис. ... к. м. н.: 14.00.09 / Елена Сергеевна Ильина. Москва, 2004. 27 с.
Il'ina E.S. Mnogofaktornyj analiz zaboлеваemosti detej ostrymi i xronicheskimi boleznyami organov dyhaniya v Rossijskoj Federacii, letal'nosti i smertnosti ot nix i obosnovanie putej ix snizheniya: avtoref. dis. ... k. m. n.: 14.00.09 / Elena Sergeevna Il'ina. Moskva, 2004. 27 s.





ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

УДК: УДК: 616.379-008.64+616.517:575.191

Код специальности ВАК: 14.01.10

ОБЩИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Е.В. Свечникова¹, А.В. Спицына¹, О.Б. Немчинова¹, С.Г. Лыкова¹,
Ю.В. Максимова¹, В.Н. Максимов^{1,2},

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»,

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

Свечникова Елена Владимировна – e-mail: elene-elene@bk.ru

Дата поступления
23.03.2018

При сравнении генов, ассоциированных с псориазом (570 генов) и сахарным диабетом 2-го типа (3653 гена), обнаруживается около 280 общих генов. Однако при дальнейшем анализе оказывается, что ассоциированы с изучаемыми фенотипами разные полиморфизмы одного и того же гена, или при одинаковых полиморфизмах генотипы имеют противоположный эффект (например: TNF, ACE, IL6). Генотип, предрасполагающий к одному заболеванию, оказывается протективным в отношении другого (по данным исследований отдельно взятых фенотипов и генотипов). Тем не менее, наличие у индивидуума одного заболевания и, соответственно, какого-то количества генотипов «риска» часто не препятствует развитию второго заболевания, для которого некоторые из этих генотипов являются протективными. Крупных исследований на группах коморбидных пациентов с псориазом и сахарным диабетом 2-го типа с целью изучения генетического фона, на котором становится возможным развитие двух этих заболеваний, до сих пор не проводилось.

Ключевые слова: псориаз, сахарный диабет 2-го типа, ген, полиморфизм.

When comparing genes associated with psoriasis (570 genes) and diabetes mellitus of the 2nd type (3653 gene), revealed a total of approximately 280 genes. However, further analysis shows that different polymorphisms of the same gene are associated with the studied phenotypes, or the same polymorphisms of the genotypes have the opposite effect (for example: TNF, ACE, IL6). Genotype predisposing to one disease is protective against another (according to studies of individual phenotypes and genotypes). Nevertheless, the presence of one disease in an individual and, accordingly, a certain number of genotypes «risk» often does not prevent the development of a second disease for which some of these genotypes are protective. Major studies on groups of patients with comorbidities with psoriasis and diabetes mellitus of the 2nd type with the purpose of studying the genetic background on which it becomes possible the development of these two diseases has not been conducted.

Key words: psoriasis, diabetes mellitus of the 2nd type, gene, polymorphism.

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

GWAS – полногеномное ассоциативное исследование

СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа

Распространённость псориаза в нашей стране составляет 65,8 на 100 тысяч населения [1]. Распространённость СД 2-го типа (СД2) в РФ – 2637 человек на 100 тысяч населения (общая численность пациентов с СД2 около 4 миллионов человек) [2]. В онлайн каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) при поиске по ключевому слову «psoriasis» на сегодняшний день находится 176 рефератов, тогда как поиск по ключевому слову «diabetes» даёт более 956 рефератов. Это рефераты как по генам, так и по фенотипам [3]. В базе данных HuGE Navigator содержится информация о 570 генах, проверенных на ассоциацию с псориазом, и 3653 генах, проверенных на ассоциацию с СД2 [4]. По нескольким десяткам генов, ассоциированных с этими патологическими фенотипами, проведены мета-анализы. В PubMed представлена информация о 698 публикациях с результатами изучения генетических ассоциаций с псориазом, в том числе несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). По СД2 информации ещё больше – 4199 публикаций, из которых 117 статей с результатами GWAS. Информации накоплено уже много, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось того качественного прорыва в понимании этиопатогенеза этих состояний, который привёл бы к разработке алгоритма ведения больных, совмещающего в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом [5, 6]. Ещё сложнее дела обстоят при коморбидности, т. е. в ситуации, когда у одного больного имеются два заболевания, а нередко и более [7]. Описаны особые формы коморбидных заболеваний – синтропии. Синтропные болезни имеют сходные генетические, эпигенетические, патогенетические механизмы. Синтропные коморбидные болезни не являются простой суммой отдельных заболеваний. Фенотип одной нозологии изменяется под действием второй. Это требует персонализированного подхода к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу таких заболеваний [2]. Предполагается, что сходный патогенез, присущий синтропным коморбидным заболеваниям, обусловлен участием общих генов подверженности развития отдельных патологических составляющих и формирования конкретной синтропии [7].

Развитие СД обусловлено абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, развивающейся в результате воздействия разнообразных факторов. Результатом таких патологических изменений является хроническая гипергликемия, приводящая к нарушениям всех видов обмена, в первую очередь углеводного и энергетического. Нарушение углеводного обмена и накопление конечных и промежуточных продуктов неферментного гликирования белков, а также других продуктов измененного метаболизма, приводят к структурным и функциональным изменениям в эпидермисе, дерме, волосных фолликулах и потовых железах. Такие нарушения в сочетании с диабетическими макро- и микроангиопатиями, нарушениями локальной и общей иммунологической реактивности лежат в основе развития поражений кожи при СД2. Иногда проявления кожной патологии могут выступать в качестве первых признаков нарушения углеводного обмена. Исследования последних лет показали, что такие за-

болевания, как СД и псориаз, относятся к группе патологий, сопровождающихся дисбалансом в прооксидантно-антиоксидантной системе организма. Эти заболевания приводят к подавлению антиоксидантной системы, что ведет к интенсификации свободнорадикального окисления с развитием разнообразных осложнений. В развитии поздних осложнений СД оксидативному стрессу, запускаемому гипергликемией, отводится одна из ключевых ролей. В настоящее время остаётся актуальной разработка новых и совершенствование уже существующих методов лечения. Особенно это актуально для течения сочетанных патологий, таких как СД и псориаз, имеющих множество общих звеньев патогенеза и взаимно отягощающих друг друга. В ряде исследований продемонстрирована возможность предупреждения или замедления развития поздних сосудистых осложнений СД, а также коррекция метаболических нарушений при псориазе с помощью средств, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами.

Псориаз является распространённым, иммунологически опосредованным, воспалительным и гиперпролиферативным заболеванием кожи и суставов с многофакторной генетической основой. Один из основных генов восприимчивости к псориазу находится в основном комплексе гистосовместимости, рядом с HLA-Cw6 [7]. Другие исследователи полагают, что псориаз – это пример Th1-опосредованного заболевания (клеточный иммунитет), контролируемого экспрессией гена IFN- γ [7]. Лечение интерфероном гамма (IFN-гамма) индуцирует выработку мРНК интерлейкина IL23 и белка в антиген-представляющих клетках (APC), что приводит к пролиферации Т-клеток памяти CD4+ и CD8+, экспрессирующих IL17. Вероятно, генетические варианты в локусе IL4/IL13 способствуют смещению Th1, характерному для псориаза, таким образом, что Th1 производная IFN-гамма поддерживает экспансию IL17+ Т-клеток через APC-производные IL23, то есть отрицательное регулирование воспалительной сигнализации через ось NF- κ B ухудшается из-за генетических вариантов TNFAIP3 и TNIP1 [7]. В 2009 году опубликовано исследование по поиску локусов, ассоциированных с псориазом. Из 18 локусов ассоциация подтвердилась в семи. О трёх из этих локусов были сообщения раньше (HLA-C, IL12B, IL23R), а четыре оказались впервые идентифицированными вблизи генов-кандидатов (IL23A, IL4/IL13, TNFAIP3 и TNIP1) [7].

Псориаз связан с кардиометаболическими заболеваниями, но эпидемиологические данные противоречивы. В Германии исследовали связь между псориазом и кардиометаболическими исходами в одномоментном (n=4185) и проспективном исследованиях (n=1811098). Потенциальное генетическое перекрытие изучалось с использованием данных GWAS (22 тысячи случаев ИБС и 4 тысячи случаев псориаза), с анализом генотипов кардиометаболических локусов риска (927 случаев псориаза и 3717 человек контроля). После стандартизации по основным факторам риска, при анализе данных одномоментного исследования псориаз был значительно связан с СД2, скорректированное отношение шансов (ОШ) = 2,36 (95% доверительный интервал (ДИ) = 1,26–4,41) и инфарктом миокарда, ОШ=2,26, (95% ДИ=1,03–4,96). В проспек-

тивном исследовании псориаз очень умеренно повышал риск развития СД2 (скорректированный относительный риск (ОР) = 1,11, 95% ДИ=1,08–1,14) и инфарктом миокарда (ОР=1,14, 95% ДИ=1,06–1,22), с наибольшим риском при тяжёлом псориазе. За исключением слабых сигналов в области основного комплекса гистосовместимости, не было обнаружено локусов генетического риска, общих между псориазом и кардиометаболическими признаками. По мнению авторов, генетическая архитектура псориаза и кардиометаболических признаков в значительной степени отличается [8].

В датской популяции исследовали 34 781 близнеца в возрасте от 20 лет до 71 года. Первичные и скорректированные коэффициенты отношения шансов были рассчитаны для псориаза по сравнению с СД2, увеличением ИМТ и ожирением во всей популяции близнецов и у 449 близнецов, дискордантных по псориазу. Для оценки генетического и негенетического воздействия на ассоциации использовался анализ компонентов дисперсии. После многопараметрической коррекции была обнаружена значительная связь между псориазом и СД2 (ОШ=1,53, 95% ДИ=1,03–2,27, $P=0,04$) и между псориазом и увеличением ИМТ (ОШ=1,81; 95% ДИ=1,28–2,55, $P=0,001$ у индивидумов с ИМТ>35,0). Среди дискордантных по псориазу монозиготных близнецов (ОШ=1,43, 95% ДИ=0,50–4,07, $P=0,50$) по сравнению с дизиготными близнецами (ОР=2,13, 95% ДИ=1,03–4,39; $P=0,04$). Аддитивные генетические факторы составляют 68% от вариативности восприимчивости к псориазу, 73% для СД2 и 74% для ИМТ. Генетическая корреляция между псориазом и СД2 была 0,13 ($p=0,17$); между псориазом и ИМТ 0,12 ($p < 0,001$). Корреляция влияния окружающей среды между псориазом и СД2 была 0,10 ($p=0,63$); между псориазом и ИМТ – 0,05 ($p=0,44$). Это исследование определяет вклад генетических и экологических факторов во взаимодействие между ожирением, СД2 и псориазом. Псориаз, СД2 и ожирение также сильно ассоциируются у взрослых после коррекции с учётом таких факторов, как пол, возраст и курение. Результаты показывают общую генетическую этиологию псориаза и ожирения [9].

Таким образом, мнения о доле общих генетических элементов в развитии псориаза и СД2 сильно разнятся. Но если проанализировать перечень генов для этих заболеваний в базе данных HuGE Navigator (570 генов для псориаза и 3653 гена для СД2), то оказывается, что имеется 280 общих генов [4]. Из 570 генов, проверенных на ассоциацию с псориазом, 280 (т. е. практически каждый второй ген) также проверялись на ассоциацию с СД2. Среди них имеются 45 генов, для которых ассоциации с СД2 изучались в 10 и более исследованиях: PPARG, CDKAL1, ACE, APOE, MTHFR, NOS3, TNF, IL6, VEGFA, UCP2, ADAMTS9, AGT, NOTCH2, PON1, VDR, HLA-DRB1, HLA-DQB1, IL10, GSTM1, HFE, PPARA, TLR4, ADRA2A, HLA-DQA1, RAGE, SOD2, GSTT1, TGFBI, BDNF, CCL2, LTA, GSTP1, IL1B, LEP, CTLA4, AGER, CRP, IL1RN, CCR5, HSD11B1, PTPN22, SUMO4, IL1A, IL4. И 25 генов, для которых ассоциации с псориазом изучались в 10 и более исследованиях: IL23R, TNF, IL12B, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-A, ERAP1, TNFAIP3, VDR, IL23A, IL10, IL13, MICA, VEGFA, CCHCR1, MTHFR, HLA-DQB1, PTPN22, NOD2, ACE, IL1RN, IFIH1, IL6, HLA-DQA1, KIR2DS1. И для

псориаза, и для СД2 10 и более публикаций имеется по следующим 12 генам: TNF, HLA-DRB1, VDR, IL10, VEGFA, MTHFR, HLA-DQB1, PTPN22, ACE, IL1RN, IL6, HLA-DQA1.

TNF. Согласно результатам мета-анализа, включающего 2847 случаев и 2222 человека в контроле для -238G/A и 2975 случаев и 2243 человека в контроле для -308G/A, имеется ассоциация этих полиморфизмов с псориазом. Носительство генотипов с аллелем А полиморфизма -308G/A снижает риск развития псориаза (ОР=0,68, 95% ДИ=0,59–0,79, $P<0,001$ for AA/GA vs. GG) [10]. Тогда как риск развития СД2 повышается у носителей генотипов с аллелем А полиморфизма -308G/A (ОР=1,21, 95% ДИ=1,06–1,37, $P=0,003$), особенно у монголоидов [11].

HLA-DRB1. Ряд аллелей системы HLA повышают риск развития псориаза HLA-C*06 (ОР=3,85), DRB1*07 (ОР=2,56) и DQB1*02 (ОР=1,09), тогда как DRB1*01 (ОР=0,05) снижает его [12]. Аллель HLA-DRB1*02 снижает риск развития СД2, повышая устойчивость к аутоиммунно-опосредованному снижению секреции инсулина [13].

VDR. Мета-анализ четырех полиморфизмов в гене VDR показал ассоциацию с псориазом ApaI и TaqI полиморфизмов у европеоидов [14]. А с СД2 оказался ассоциированным только один полиморфизм – FokI (ff vs FF: ОР=1,57, 95% ДИ=1,28–1,93, $p<0,001$; Ff vs FF: ОР=1,54, 95% ДИ=1,31–1,81, $p<0,001$) [15].

IL10. Мета-анализ полиморфизмов -1082 G/A, -819 C/T, -592 C/A показал ассоциацию с псориазом только полиморфизма -1082 G/A и только у монголоидов [16]. С СД2 этот ОНП ассоциирован независимо от расовой принадлежности [17].

VEGFA. Мета-анализ полиморфизмов в гене VEGFA показал ассоциацию +405 C/G с псориазом у монголоидов, а также -460 C/T и -1154 A/G полиморфизмов у европеоидов [18]. Ассоциации полиморфизмов этого гена с СД2 не подтвердились. Но в некоторых исследованиях на разных этнических группах были показаны ассоциации отдельных ОНП с разными видами осложнений СД2.

MTHFR. В мета-анализе, включающем 1290 больных с псориазом и 1068 человек в контрольной группе, не обнаружили связи полиморфизма 677 C/T гена MTHFR с псориазом [19]. С СД2 ситуация не столь однозначна. В мета-анализе с включением 4855 больных и 5242 здоровых лиц ассоциацию не обнаружили ни в общей группе, ни с разделением на национальные группы [20]. Однако в другом исследовании на 4011 случаях и 4303 человек группы контроля с дополнительным анализом уровня гомоцистеина пришли к противоположному выводу [21].

PTPN22. В мета-анализе, включающем 3334 больных с псориазом и 5753 человек в контрольной группе, обнаружили умеренную ассоциацию аллеля Т полиморфизма C1858T гена PTPN22: ОР=1,15, 95% ДИ=1,00–1,33 [22]. С СД2 также оказался ассоциированным аллель Т этого же полиморфизма гена PTPN22 в эстонской популяции [23].

ACE. В мета-анализе, включающем 2094 больных с псориазом и 2871 человека в контрольной группе, показана умеренная ассоциация с псориазом: носители генотипов DD+ID имеют меньший риск развития заболевания: ОР=0,753, 95% ДИ=0,601–0,921, $p=0,006$) [24]. В отношении ассоциации I/D полиморфизма гена ACE с СД2 выполнено много исследований с разными результатами.

В одном из последних мета-анализов собрано 15 166 человек из 24 исследований. D аллель ассоциирован с 14% повышением риска СД2 по сравнению с I аллелем (OR=1,14; 95% ДИ=1,04–1,24) [25].

IL6. При анализе 651 случая псориаза и 552 человек в контроле была показана значимая ассоциация псориаза с полиморфизмом -174G/C гена IL6 (OR=1,69, 95% ДИ=1,12–2,55, P=0,013 for GG vs GC + CC) [26]. Мета-анализ ассоциации полиморфизма -174G/C гена IL6 с СД2 выполнен на более чем у 20 000 человек из 21 исследования из восьми стран. Генотипы GC и CC ассоциированы со снижением риска развития СД2 (OR=0,91, p=0,037), что соответствует изменению риска на 9% [27].

Таким образом, можно констатировать, что при сравнении списка генов, ассоциированных с псориазом и СД2, обнаруживается совпадение ряда генов. Однако при дальнейшем анализе оказывается, что ассоциированы с изучаемыми фенотипами разные полиморфизмы, или при одинаковых ОНП их генотипы имеют противоположный эффект (TNF, ACE, IL6). Генотип, предрасполагающий к одному заболеванию, оказывается протективным в отношении другого, по данным исследований отдельно взятых фенотипов. Но наличие одного заболевания у индивидуума и, соответственно, какого-то количества генотипов «риска» в ряде случаев не препятствует развитию второго заболевания, для которого некоторые из этих генотипов являются протективными. Крупных исследований на группах коморбидных больных с псориазом и СД2 с целью поиска генетической общности этих фенотипов до сих не проводилось.

Работа частично поддержана бюджетными проектами № 0324-2018-0002 и № 0324-2017-0048.

ЛИТЕРАТУРА

1. Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Минеева А.А. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 5. С. 20–29.
2. Znamenskaya L.F., Melexina L.E., Bogdanova E.V., Mineeva A.A. *Zabolevaemost' i rasprostranennost' psoriaza v Rossijskoj Federacii. Vestnik dermatologii i venerologii.* 2012. № 5. С. 20–29.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в российской федерации: клинко-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. *Epidemiologiya saxarnogo diabeta v Rossijskoj federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym federal'nogo registra saxarnogo diabeta. Saxarnyj диабет.* 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
5. OMIM. <http://omim.org/>
6. HuGE Navigator: www.URL:https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/hNHome.action
7. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. Acta Naturae (русскоязычная версия). 2009. Т. 1. № 3. С. 57–63.
8. Puzyrev V.P., Frejdin M.B. *Geneticheskij vzglyad na fenomen sochetannyx zabolevanij cheloveka. Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya).* 2009. Т. 1. № 3. С. 57–63.
9. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания - актуальная проблема клинической медицины. Сибирский медицинский журнал. Томск. 2014. Т. 29. № 1. С. 7–12.
10. Shirinskij V.S., Shirinskij I.V. *Komorbidny'e zabolevaniya - aktual'naya problema klinicheskoy mediciny. Sibirskij medicinskij zhurnal. Tomsk.* 2014. Т. 29. № 1. С. 7–12.
11. Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. Genes Immun. 2009 Apr;10(3):201–9.
12. Koch M., Baurecht H., Ried J.S., Rodriguez E., Schlesinger S. et al. Psoriasis and cardiometabolic traits: modest association but distinct genetic architectures. J Invest Dermatol. 2015. May. № 135 (5). P. 1283–1293.
13. Lønnberg A.S., Skov L., Skytthe A., Kyvik K.O., Pedersen O.B., Thomsen S.F. Association of Psoriasis With the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. JAMA Dermatol. 2016. Jul 1. № 152 (7). P. 761–767.
14. Jia Y., Qin H.J., Zhang J.X., Liu X.L., Li L.J. Association of the tumour necrosis factor- α polymorphisms rs361525 and rs1800629 with susceptibility to psoriasis: a meta-analysis. Clin Exp Dermatol. 2013. Dec. № 38 (8). P. 836–844.
15. Zhao Y., Li Z., Zhang L., Zhang Y., Yang Y., Tang Y., Fu P. The TNF- α -308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis. Mol Biol Rep. 2014. Jan. № 41 (1). P. 73–83.
16. Shawkatová I., Javor J., Párnická Z., Kozub P., Zilínková M., Frey P., Ferenčík S., Buc M. HLA-C, DRB1 and DQB1 alleles involved in genetic predisposition to psoriasis vulgaris in the Slovak population. Folia Microbiol (Praha). 2013. Jul. № 58 (4). P. 319–324.
17. Williams R.C., Muller Y.L., Hanson R.L., Knowler W.C., Mason C.C. et al. HLA-DRB1 reduces the risk of type 2 diabetes mellitus by increased insulin secretion. Diabetologia. 2011. Jul. № 54 (7). P. 1684–1692.
18. Liu J.L., Zhang S.Q., Zeng H.M. Apal, BsmI, FokI and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of psoriasis: a meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2013. Jun. № 27 (6). P. 739–746.
19. Yu F., Cui L.L., Li X., Wang C.J., Ba Y., et al. The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis. Asia Pac J Clin Nutr. 2016. № 25 (3). P. 614–624.
20. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to psoriasis: a meta-analysis. Inflamm Res. 2012. Jul. № 61 (7). P. 657–663.
21. Li J., Wu S., Wang M.R., Wang T.T., Zhu J.M. Association of the interleukin-10 -592A/C, -1082G/A and -819T/C gene polymorphisms with type 2 diabetes: a meta-analysis. Gene. 2013. Jun 1. № 521 (2). P. 211–216.
22. Lee Y.H., Song G.G. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2015. Nov 19. № 14 (4). P. 14396–14405.
23. Qi J.H., Shi N., Chen Y.J., Nie G. Association between MTHFR 677C/T polymorphism and psoriasis risk: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2015. Apr 22. № 14 (2). P. 3869–3876.
24. Zhong J.H., Rodríguez A.C., Yang N.N., Li L.Q. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus. PLoS One. 2013. Sep 4. № 8 (9). 74521 p.
25. Huang T., Ren J., Huang J., Li D. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach. BMC Genomics. 2013. Dec 10. № 14. 867 p.
26. Chen Y.F., Chang J.S. PTPN22 C1858T and the risk of psoriasis: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012. Aug. № 39 (8). P. 7861–7870.
27. Douroudis K., Prans E., Haller K., Nemvalts V., Rajasalu T. et al. Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 gene variants at position 1858 are associated with type 1 and type 2 diabetes in Estonian population. Tissue Antigens. 2008. Nov. № 72 (5). P. 425–430.
28. Song G.G., Bae S.C., Kim J.H., Lee Y.H. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis, vitiligo and psoriasis: A meta-analysis. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015. Mar. № 16 (1). P. 195–202.
29. Zhou J.B., Yang J.K., Lu J.K., An Y.H. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with type 2 diabetes: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2010. Jan. № 37 (1). P. 67–73.
30. Nie G., Xie C.L., Cao Y.J., Xu M.M., Shi X., Zou A.L., Qi J.H. Meta-analysis of IL-6 -174G/C polymorphism and psoriasis risk. Genet Mol Res. 2016. Jul 14. № 15 (2).
31. Huth C., Heid I.M., Vollmert C., Gieger C., Grallert H., et al. IL6 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants' data from 21 studies. Diabetes. 2006. Oct. № 55 (10). P. 2915–2921.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОМЕТАБОЛИТОВ *BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM* В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ КОНТАМИНАЦИИ И БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЯ НА ПОВЕРХНОСТИ ИМПЛАНТАТОВ С СИНТЕТИЧЕСКИМ БИОАКТИВНЫМ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫМ МИНЕРАЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ

А.А. Марков¹, Т.Х. Тимохина¹, Н.Б. Перунова², Я.И. Паромова¹,

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»,

²Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, г. Оренбург

Марков Александр Анатольевич – e-mail: alexdotor@inbox.ru

Дата поступления
22.03.2018

Введение. В настоящее время, с учетом всех достижений асептики и антисептики, развитие гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде остается достаточно значимым и по данным отечественных и зарубежных литературных источников достигает 37,8% от всех оперативных вмешательств. **Целью исследования** было изучение возможности применения экзометаболитов *Bifidobacterium bifidum* для предотвращения первичной контаминации и биопленкообразования на поверхности имплантатов с синтетическим биоактивным кальций-фосфатным минеральным покрытием при травматолого-ортопедической патологии. **Материал и методы.** В качестве продуцентов экзометаболитов пробиотиков был использован сертифицированный препарат «Бифидобактерин». Для получения супернатанта с высокой антимикробной активностью, в состав которого входят экзометаболиты *B. bifidum*, применяли хронобиологический подход. **Результаты и их обсуждение.** Исследование показало, что при определении антибактериальной активности экзометаболитов *B. bifidum* в отношении антибиотикорезистентных госпитальных изолятов *S. aureus* 889 (MRSA) и *P. aeruginosa* 9672 отмечено отсутствие роста бактерий. **Выводы.** Доказана высокая антибактериальная активность экзометаболитов *B. bifidum* в отношении антибиотикорезистентных музейных штаммов и госпитальных изолятов *S. aureus*, *P. aeruginosa* в экспериментах *in vitro*.

Ключевые слова: экзометаболиты, травматология и ортопедия, имплантаты, синтетическое биоактивное кальций-фосфатное минеральное покрытие, биопленкообразование.

Introduction. At present, taking into account all the achievements of aseptic and antiseptic, the development of purulent-septic complications in the postoperative volume up to 37,8% of all surgical interventions. **The aim of the study** was to study the possibilities of using *Bifidobacterium bifidum* exometabolites to prevent primary contamination and biofilm formation on the surface of implants with a synthetic bioactive calcium-phosphate mineral coating in traumatologic-orthopedic pathology. **Material and methods.** As a producer of exometabolites of probiotics, a certified Bifidobacterin drug was used. To obtain a supernatant with high antimicrobial activity, which includes *B. bifidum* exometabolites, a chronobiological approach was used. **Results and discussion.** The study showed that in determining the antibacterial activity of *B. bifidum* exometabolites against antibiotic-resistant hospital isolates of *S. aureus* 889 (MRSA) and *P. aeruginosa* 9672 copper, the absence of bacterial growth. **Conclusions.** The demonstrated high antibacterial activity of *B. bifidum* exometabolites against antibiotic-resistant museum strains and hospital isolates of *S. aureus*, *P. aeruginosa* *in vitro* experiments.

Key words: exometabolites, traumatology and orthopedics, implants, synthetic bioactive calcium - a phosphatic mineral covering, biofilm formation.

Введение

В настоящее время, с учетом всех достижений асептики и антисептики, развитие гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде остается достаточно значимым и по данным отечественных и зарубежных литературных источников достигает 37,8% от всех оперативных вмешательств [1, 2].

Сложность проведения антибактериальной терапии усугубляется формированием биопленок на поверхности установленных эндопротезов и имплантатов, что в свою очередь приводит к хронизации инфекционного процесса в травматолого-ортопедической, хирургической и стоматологической практике. Доказано, что в составе биопленок бактерии усиливают свою патогенность, приобретая способность защищаться от стрессовых воздействий, проявляют значительно более высокую устойчивость к антибиотикам и другим лекарственным препаратам [3–5].

Учитывая стадийность развития биопленки, важно предотвратить первичную контаминацию имплантируемых материалов микроорганизмами.

В условиях современного мира, в котором все чаще встречается резистентность бактерий ко многим антибиотикам, а в определенных случаях и полиантибиотикорезистентность, изучение антимикробных свойств метаболитов и бактериальных клеток пробиотиков (в частности бифидо- и лактобактерий) приобретает все более важное значение [6].

Поиск новых препаратов, биологически безопасных для организма человека, обладающих по возможности высокими антимикробными свойствами, перспективно рассматривать с позиции ассоциативного симбиоза – многокомпонентной интегративной системы: макропартнер, нормобиота, транзитные микроорганизмы. Научные исследования показали, что экзометаболиты пробиотических

бактерий человека оказывают широкое влияние на физиологические процессы: нормализуют электролитный обмен и окислительное фосфорилирование, обладают высокой противовоспалительной активностью (препятствуют образованию медиаторов воспаления), антимикробным действием, предупреждают гипоксию тканей, микроциркуляторные нарушения за счет содержания в них органических жирных кислот, молочной кислоты, микробного лизоцима, перекиси водорода, бактериоцинов, различных ферментов и витаминов, способствуют восстановлению нарушенных иммунологических реакций [7–10].

Е.И. Молоховой и Ю.В. Сорокиной в 2011 году установлено, что ультрафильтрат культуральной жидкости *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 форте обладал активным противовоспалительным свойством за счет входящих в его состав протеолитических ферментов: химотрипсина и трипсина, рибонуклеазы, являющихся также биологическими антисептиками. Культуральная жидкость исследованного штамма также отличалась высокой иммунологической активностью и повышала чувствительность условно-патогенных микроорганизмов к гентамицину и ампициллину [11].

Антимикробная активность экзосом (надосадочной жидкости) бифидо- и лактобактерий была доказана в работах И.Ю. Чичерина с соавт. (2013) и Т.Х. Тимохиной с соавт. (2016) [12, 13].

Таким образом, анализ результатов научных исследований по этой теме является основанием для дальнейшего изучения экзосом пробиотических микроорганизмов, а с учетом доказанной высокой антимикробной активности дает возможность их использования для предотвращения первичной контаминации титановых имплантатов с пористым покрытием микроорганизмами в периоперационном периоде.

Цель исследования: изучить возможность применения экзосом *Bifidobacterium bifidum* для предотвращения первичной контаминации и биопленкообразования на поверхности имплантатов с синтетическим биоактивным кальций-фосфатным минеральным покрытием при травматолого-ортопедической патологии.

Задачи:

1. Определить антибактериальную активность экзосом *B. bifidum* в отношении антибиотикорезистентных госпитальных изолятов, выделенных у пациентов с перипротезной инфекцией, остеомиелитом трубчатых костей и позвоночника в эксперименте *in vitro*.

2. Исследовать формирование биопленки на синтетическом биоактивном кальций-фосфатном минеральном покрытии (СБКФМП) титановых имплантатов под влиянием экзосом *Bifidobacterium bifidum*.

Материал и методы

В качестве продуцентов экзосом пробиотиков был использован сертифицированный препарат «Бифидобактерин». Для получения супернатанта с высокой антимикробной активностью, в состав которого входят экзосомы *B. bifidum*, применяли хронобиологический подход.

При исследовании пролиферативной и антимикробной активности в эксперименте *in vitro* использовали двухсуточные экзосомы *B. bifidum*, музейные тест-штаммы: *Staphylococcus aureus* 25923 ATCC, *Pseudomonas aeruginosa* 27853 ATCC, и антибиотикорезистентные госпитальные изо-

ляты: *S. aureus* 889 (MRSA), *P. aeruginosa* 9672, выделенные у пациентов с перипротезной инфекцией, остеомиелитом трубчатых костей и позвоночника. Выделение и идентификацию возбудителей проводили общепринятыми методами на основании морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических свойств в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Определение чувствительности госпитальных изолятов к антибиотикам после забора от пациентов проводили сотрудники бактериологической лаборатории ГБУЗ ТО ОКБ № 2 г. Тюмени.

Эксперимент *in vitro* по изучению бактерицидного влияния полученных экзосом *B. bifidum* проводили методом десятикратных разведений тест-штаммов (с $1,5 \times 10^7$ до $1,5 \times 10^2$ КОЕ/мл), через 24 часа экспозиции из каждого разведения делали высеивание на 0,1 мл на чашку Петри с желточно-солевым агаром (ЖСА), через сутки подсчитывали количество выросших колоний. Пролиферативную активность различных разведений тест-штаммов бактерий определяли при посеве на желточно-солевом агаре, результаты оценивали через 24 часа. Сплошной рост посевов из всех разведений (с $1,5 \times 10^7$ до $1,5 \times 10^2$ КОЕ/мл) является подтверждением высокой пролиферативной активности.

Изготовление титановых имплантатов осуществлялось на ФГУП «Опытный завод РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова».

Подготовка имплантатов для экспериментов проведена путем нанесения СБКФМП (патент РФ на изобретение «Синтетический биоактивный кальций-фосфатный минеральный комплекс» № 2593346 от 24.07.2015, авторы: Марков А.А., Соколюк А.А.) на титановые имплантаты в виде пористого покрытия электрохимическим методом по авторской методике (патент РФ на изобретение «Способ нанесения синтетического биоактивного кальций-фосфатного минерального комплекса на имплантаты медицинского назначения» № 2606366 от 10.01.2017, авторы: Марков А.А., Соколюк А.А.) в лаборатории ЗАО «СПИНОКС», г. Тюмень [14, 15].

Титановые имплантаты с СБКФМП, изготовленные для эксперимента *in vitro*, были проанализированы методом электронной микроскопии и спектрального микроанализа в лаборатории ИКЗ ТюмНЦСО РАН (г. Тюмень). В результате было определено, что СБКФМП, нанесенное на титановые имплантаты, имеет макро-, микро- и ультрамикроэлементный состав и структуру поверхности, максимально приближенные к костной ткани.

Для изучения формирования биопленки на поверхности титановых имплантатов был использован метод G. O'Toole (2000), модифицированный в авторском исполнении [16]. В исследовании использовали музейные тест-штаммы: *S. aureus* 25923 ATCC, *P. aeruginosa* 27853 ATCC, и антибиотикорезистентные госпитальные изоляты: *S. aureus* 889 (MRSA), *P. aeruginosa* 9672, выделенные у пациентов с перипротезной инфекцией, остеомиелитом трубчатых костей и позвоночника. Забор биологического материала и подготовку госпитальных изолятов проводили сотрудники бактериологической лаборатории ГБУЗ ТО ОКБ № 2 г. Тюмени.

Исходная концентрация тест-штаммов соответствовала 0,5 МФ, рабочая концентрация составляла $1,5 \times 10^3$ КОЕ/мл.

Результаты и их обсуждение

При определении антибактериальной активности экзометаболитов *B. bifidum* в отношении антибиотикорезистентных госпитальных изолятов *S. aureus* 889 (MRSA) и *P. aeruginosa* 9672 отмечено отсутствие роста бактерий.

При изучении антибактериальной активности экзометаболитов *B. bifidum* в отношении *S. aureus* 25923 ATCC было отмечено отсутствие роста в концентрациях микроорганизмов от $1,5 \times 10^7$ до $1,5 \times 10^2$ КОЕ/мл; в отношении *P. aeruginosa* 27853 ATCC – отсутствие роста в концентрациях от $1,5 \times 10^6$ до $1,5 \times 10^2$ КОЕ/мл, а в концентрации $1,5 \times 10^7$ КОЕ/мл регистрировался рост единичных колоний.

Доказано высокое бактерицидное воздействие экзометаболитов в отношении музейных тест-штаммов и антибиотикорезистентных госпитальных изолятов: *S. aureus*, *P. aeruginosa*.

Биопленкообразующая активность тест-штаммов микроорганизмов на титановых имплантатах оценивалась по оптической плотности (D).

Сравнительный анализ полученных результатов по изучению биопленкообразования через 24 часа эксперимента показал значительную разницу оптической плотности при использовании комбинации экзометаболитов *B. bifidum* с СБКФМП на титановых имплантатах (опыт) в сравнении с использованием титановых имплантатов с СБКФМП без экзометаболитов *B. bifidum* (контроль). Максимальное сдер-

живание биопленкообразования (50%) выявлено у музейного тест-штамма *P. aeruginosa* (рис. 1).

Оценивая результаты эксперимента через 96 часов, выявлено, что значения оптической плотности у музейного и госпитального тест-штаммов *P. aeruginosa*, как в опыте, так и в контроле, увеличились и достоверных различий не наблюдалось ($p > 0,05$). Максимальное сдерживание биопленкообразования (46,6%) выявлено при сравнении результатов у госпитального тест-штамма *S. aureus* (рис. 2).

Таким образом, экспериментально было доказано влияние экзометаболитов *B. bifidum* на формирование биопленки как госпитальными изолятами, так и музейными тест-штаммами микроорганизмов. Экзометаболиты стабильно сдерживали формирование биопленки *S. aureus* через 24 и 96 часа экспозиции ($p < 0,05$). В то же время сдерживающая активность экзометаболитов у музейного и госпитального тест-штаммов *P. aeruginosa* проявлялась через 24 часа, а через 96 часов достоверных отличий выявлено не было ($p > 0,05$).

Учитывая выше выявленные свойства экзометаболитов *B. bifidum*, представляется возможность их применения для предотвращения первичной контаминации и биопленкообразования на поверхности имплантатов с синтетическим биоактивным кальций-фосфатным минеральным покрытием при травматолого-ортопедической патологии.

Выводы

Доказана высокая антибактериальная активность экзометаболитов *B. bifidum* в отношении антибиотикорезистентных музейных штаммов и госпитальных изолятов *S. aureus*, *P. aeruginosa* в экспериментах *in vitro*.

Выявлено сдерживающее влияние экзометаболитов *B. bifidum* на формирование биопленки музейными штаммами и госпитальными изолятами *S. aureus*, *P. aeruginosa* на поверхности синтетического биоактивного кальций-фосфатного минерального покрытия на титановых имплантатах и позволяет рассматривать их применение при травматолого-ортопедической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинин Я.М. Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) в экстренном хирургическом стационаре: распространенность и структура. Многопрофильная больница: проблемы и решения // Мат-лы XV юбилейной всероссийской науч.-практ. конф. Ленинск-Кузнецкий. 2011. С. 167-169.
Leshchishin Ya.M. Infektsii oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva (IOKhV) v ekstrennom khirurgicheskom statsionare: rasprostranennost' i struktura. Mnogoprofil'naya bol'nitsa: problemy i resheniya // Mat-ly XV yubileynoy vserossiyskoy nauch.-prakt. konf. Leninsk-Kuznetskiy. 2011. S. 167-169.
2. Малков И.С., Шакиров М.И., Пизамутдинов Е.З. и др. Интраоперационная профилактика раневых гнойно-воспалительных осложнений. Казанский медицинский журнал. 2006. № 2. С. 108-110.
Malkov I.S., Shakirov M.I., Pizamutdinov E.Z. i dr. Intraoperatsionnaya profilaktika ranevykh gnoyno-vospalitel'nykh oslozhneniy. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2006. № 2. S. 108-110.
3. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Разоренов В.Л. и др. Микробиологические аспекты антибактериальной терапии парапротезной инфекции, вызванной грамположительными возбудителями. Инфекции в хирургии. 2011. № 9 (3). С. 31-36.
Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Razorenov V.L. i dr. Mikrobiologicheskie aspekty antibakterial'noy terapii paraproteznoy infektsii, vyzvannoy grampolozhitel'nyimi vzbuditelyami. Infektsii v khirurgii. 2011. № 9 (3). S. 31-36.
4. Павлов В.В., Садовой М.А., Прохоренко В.М. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России. 2015. № 1. С. 116-123.
Pavlov V.V., Sadovoy M.A., Prokhorenko V.M. Sovremennye aspekty diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya patsientov s periproteznoy infektsiey tazobedrennogo sustava. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2015. № 1. S. 116-123.

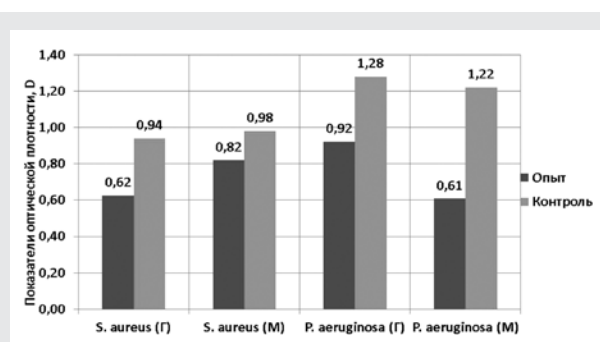


РИС. 1.
Результаты формирования биопленки тест-штаммами на титановых имплантатах с синтетическим биоактивным кальций-фосфатным минеральным покрытием в комбинации с экзометаболитами *B. bifidum* через 24 часа.

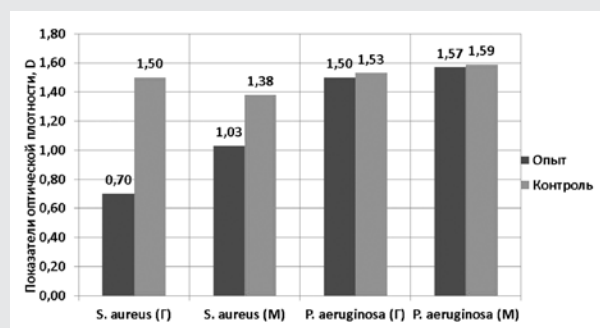


РИС. 2.
Результаты формирования биопленки тест-штаммами на титановых имплантатах с синтетическим биоактивным кальций-фосфатным минеральным покрытием в комбинации с экзометаболитами *B. bifidum* через 96 часов.

5. Сидоренко С.В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека. Инфекции в хирургии. 2004. Т. 2. № 3. С. 16-19.
Sidorenko S.V. Rol' bakterial'nykh bioplenok v patologii cheloveka. Infektsii v khirurgii. 2004. T. 2. № 3. S. 16-19.
6. Строганов В.П. Особенности эпидемиологии и микробиологии госпитальных инфекций. Инфекция и антимикробная терапия. 2000. Т. 2. № 3. С. 28-30.
Stroganov V.P. Osobennosti epidemiologii i mikrobiologii gos-pital'nykh infektsiy Infektsiya i antimikrobnaya terapiya. 2000. T. 2. № 3. S. 28-30.
7. Бухарин О.В. и др. Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 264 с.
Bukharin O.V. i dr. Assotsiativnyy simbioz. Ekaterinburg: UrO RAN, 2007. 264 s.
8. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Бифидофлора при ассоциативном симбиозе человека: монография Ин-т клеточного и внутриклеточного симбиоза. Екатеринбург: УрО РАН. 2014, 212 с.
Bukharin O.V., Perunova N.B., Ivanova E.V. Bifidoflora pri assotsiativnom simbioze cheloveka: monografiya In-t kletochnogo i vnutrikletochnogo simbioza. Ekaterinburg: UrO RAN. 2014, 212 s.
9. Бухарин О.В., Тимохина Т.Х., Перунова Н.Б. Хронобиология микроорганизмов. Екатеринбург: УрО РАН, 2015. 223 с.
Bukharin O.V., Timokhina T.Kh., Perunova N.B. Khronobiologiya mikroorganizmov. Ekaterinburg: UrO RAN, 2015. 223 s.
10. Леонов В.В., Леонова Л.В., Соколова Т.Н. и др. Характеристика меж-микробных взаимодействий грамположительной и грамотрицательной ассоциативной микробиоты на примере ассоциации *Pseudomonas aeruginosa* с *Bifidobacterium bifidum* и *Staphylococcus aureus*. Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 2. С. 91-94.
Leonov V.V., Leonova L.V., Sokolova T.N. i dr. Kharakteristika mezhmikrobnyykh vzaimodeystviy grampolozhitel'noy i gramotritsatel'noy assotsiativnoy mikrobioty na primere assotsiatsii Pseudomonas aeruginosa s Bifidobacterium bifidum i Staphylococcus aureus. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2016. № 2. S. 91-94.
11. Молохова Е.И., Сорокина Ю.В. Разработки отечественных метаболитических пробиотиков и их стандартизация. Сибирский медицинский журнал. Томск. 2011. Т. 26. № 1. С. 29-33.
Molohova E.I., Sorokina Yu.V. Razrabotki otechestvennykh metabolicheskikh probiotikov i ih standartizatsiya. Sibirskiy medicinskij zhurnal. Tomsk. 2011. T. 26. № 1. S. 29-33.
12. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовский И.А. и др. Антибактериальная активность и состав надосадочной жидкости нативной культуры *LACTOBACILLUS PLANTARUM* 8P-A3. Кишечная микрофлора: взгляд изнутри. 2013. № 2. С. 136-142.
Chicherin I.Yu., Pogorelskiy I.P., Lundovskiy I.A. i dr. Antibakterial'naya aktivnost' i sostav nadosadochnoy zhidkosti nativnoy kul'tury LACTOBACILLUS PLANTARUM 8P-A3. Kishhechnaya mikroflora: vzgljad iznutri. 2013. № 2. S. 136-142.
13. Тимохина Т.Х., Марков А.А., Паромова Я.И., Самикова В.Н., Перунова Н.Б. Способ получения экзометаболических бифидобактерий с высокой анти-микробной активностью. Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 2. С. 152-154.
Timokhina T.Kh., Markov A.A., Paromova Ya.I., Samikova V.N., Perunova N.B. Spособ polucheniya jezkometabolitov bifidobakterij s vysokoy antimikrobnoy aktivnost'yu. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2016. № 2. S. 152-154.
14. Марков А.А. Повышение остеointegrативных свойств титановых им-плантатов путем применения синтетического биоактивного кальций-фосфат-ного минерального комплекса. Современная наука и инновации. 2017. № 3. С. 198-201.
Markov A.A. Povyshenie osteointegrativnykh svoystv titanovykh implantatov putem primeneniya sinteticheskogo bioaktivnogo kal'tsiy-fosfatnogo mineral'nogo kompleksa. Sovremennaya nauka i innovatsii. 2017. № 3. S. 198-201.
15. Марков А.А., Соколюк А.А. Способ нанесения синтетического биоактив-ного кальций-фосфатного минерального комплекса на имплантаты медицин-ского назначения: пат. 2606366 С1 РФ; № 2015139102; заявл. 14.09.2015; опубл. 10.01.2017, Бюл. № 1. 1 с.
Markov A.A., Sokolyuk A.A. Spособ naneseniya sinteticheskogo bioaktivnogo kal'tsiy-fosfatnogo mineral'nogo kompleksa na implantaty meditsinskogo naznacheniya: pat. 2606366 C1 RF; № 2015139102; zayavl. 14.09.2015; opubl. 10.01.2017, Byul. № 1. 1 s.
16. Toole G.A., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. Annu. Rev. Microbiol. 2000. № 54. P. 49-79.



УДК: 618.2/4-089.5

Код специальности ВАК: 14.01.01

АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ РОДОВ

О.А. Николаева¹, Г.О. Гречканев¹, М.В. Семенников², И.И. Николаев¹, И.М. Варшавер², А.Ю. Симкина¹,

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

²ГБУЗ НО «Родильный дом № 5 Московского района», г. Н. Новгород

Николаева Ольга Александровна – e-mail: OANikolaeva@bk.ru

Дата поступления
26.03.2018

Введение. Боль в родах является дополнительным стрессовым компонентом, ведущим к ухудшению перинатальных исходов. **Цель исследования:** поиск эффективного метода обез-боливания, определение показаний к нему решает вышеописанные проблемы. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование в ГБУЗ НО «Родильный дом № 5 Мо-сковского района», включавшее 323 пациентки. Роды у них велись с использованием дли-тельной эпидуральной анальгезии, назначаемой по акушерским показаниям. **Результаты, выводы.** Следствием явилось восстановление функционирования родовой доминанты, что привело к снижению осложнений родового процесса, процента оперативных вмешательств. Неблагоприятных перинатальных исходов не наблюдалось..

Ключевые слова: длительная эпидуральная анальгезия, акушерские показания, родовая доминанта, родовая боль, перинатальные исходы.

Introduction. Labour pain is additional stress leading to perinatal outcomes worsening. **The purpose of the study.** The founding of effective analgesic method, formation of indications is decided the problem. **Materials and methods.** There was retrospective investigation in the maternity clinic № 5 which included 323 patients. Their delivery managed with prolonged epidural anesthesia. **Results, conclusions.** As a result was delivery dominant restoration, led to decreasing of birth process complications and operative procedures percent. There were no negative perinatal outcomes.

Key words: prolonged epidural anesthesia, obstetrical indications, delivery dominant, labour pain, perinatal outcomes.

Введение

Родовая боль — физиологический стресс, который может приводить к различным патофизиологическим реакциям, неблагоприятно влияющим на течение и исход родов [1]. Известно, что порог болевых ощущений индивидуален для каждой отдельно взятой роженицы. Среднестатистически боль во время схватки возникает при превышении внутриматочного давления свыше 25–30 мм рт. ст. и не чувствуется между схватками, а также в начале и в конце каждой схватки. В первом периоде родов субстратом для возникновения болевой реакции является растяжение и истончение маточного зева и нижнего маточного сегмента. Причем величина этого растяжения довольно тесно коррелирует с интенсивностью болей. Проводящими путями боли на данном этапе родовой деятельности являются механорецепторы тела и шейки матки T10–L1. Болевые ощущения во втором периоде родов возникают в результате возбуждения рецепторов в ответ на растяжение и давление, оказываемое на стенки влагалища. Эта боль достигает максимума при прорезывании головки плода и в момент его рождения. Во втором периоде родов активируются дополнительные проводящие пути вследствие стимуляции органов малого таза уровня L5–S1 с вовлечением S2–S4, реагирующих на растяжение перинеальных тканей [2–4].

До 25–30% женщин характеризуют родовую боль как сильную, чрезмерную, и, соответственно, такая боль может нанести вред как организму матери, так и плода (новорожденного) [5, 6]. В правовом государстве на современном этапе развития медицины не должно быть таких обстоятельств, когда женщина должна испытывать серьезную боль, поддающуюся безопасному лечению, в то время, когда она находится под наблюдением врача. При отсутствии медицинских противопоказаний материнский запрос — достаточное медицинское показание для облегчения боли во время родов [3]. Что, собственно говоря, и регламентировано Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» статьей 19, пунктом 5, подпунктом 4, который гласит: «Пациент имеет право на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами».

Нейроаксиальная анальгезия родов (эпидуральная, спинальная и спинально-эпидуральная) заняла прочные позиции в современном акушерстве как наиболее эффективный метод обезболивания. Показаниями к этому методу анальгезии являются: артериальная гипертензия любой этиологии (1А), экстрагенитальная патология (пороки сердца, заболевания органов дыхания — астма, почек — гломерулонефрит, высокая степень миопии, повышение внутричерепного давления) (1В), антенатальная гибель плода (2С), роды у женщин с текущим или перенесенным венозным или артериальным тромбозом (2А), возраст роженицы менее 18 лет (2С), а также непереносимые болезненные ощущения роженицы во время схваток, аномалии родовой деятельности, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, родоразрешение при помощи акушерских щипцов, кесарево сечение. К противопоказаниям для нейроаксиальной анальгезии в родах относятся: нежелание пациентки, недостаточная компетентность вра-

ча в технике обезболивания, его проведения и лечения возможных осложнений, выраженная гиповолемия (геморрагический шок, дегидратация), нарушение свертывания крови в сторону гипокоагуляции (АПТВ более чем в 1,5 раза, МНО более 1,5) и тромбоцитопении, приобретенные или врожденные коагулопатии, тяжелая печеночная недостаточность (нарушения коагуляции и метаболизма местных анестетиков), фиксированный сердечный выброс у пациентки (искусственный водитель ритма сердца, стеноз аортального клапана, коарктация аорты, выраженный стеноз митрального клапана), демиелинизирующие заболевания нервной системы и периферическая нейропатия, непереносимость местных анестетиков, гнойное поражение места пункции, татуировка в месте пункции. Применение нейроаксиальной анальгезии/анестезии подразумевает знание и умение в предупреждении возможных осложнений данного метода. К группе немедленных осложнений относятся: артериальная гипотония, брадикардия, асистолия, тошнота и рвота, гипотермия и озноб, высокий и тотальный спинальный блок, кожный зуд (при использовании опиатов), внутривенное введение местного анестетика, токсический эффект местных анестетиков. В группу отсроченных осложнений включают: постпункционную головную боль, постпункционные боли в спине, задержку мочи, неврологические осложнения (транзиторный неврологический синдром, синдром конского хвоста, неврологический дефицит вследствие повреждения иглой спинного мозга, спинномозговых нервов и корешков сосудов эпидурального сплетения), инфекционные осложнения (постпункционные менингиты и менингоэнцефалиты, эпилепсия и субдуральные абсцессы) [3, 7–10].

Решение о возможности обезболивания родов методами нейроаксиальной анальгезии, а в дальнейшем и тактика проведения на всех этапах родов определяются только совместно акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом с учетом всех факторов риска, особенностей течения родов и состояния плода [4, 5, 7, 8].

ТАБЛИЦА 1.

Показания к использованию длительной эпидуральной анальгезии в родах за 2014–2016 гг. в ГБУЗ НО «Родильный дом № 5 Московского района»

Показания к использованию ДЭА в родах	2014 г.	2015 г.	2016 г.
низкий порог болевой чувствительности	58,1%	54,6%	58,4%
желание женщины	25,8%	30,3%	26,5%
дискоординированная родовая деятельность	16,1%	26,9%	17,7%
артериальная гипертензия	12,9%	13,4%	15%
умеренная преэклампсия	1,1%	2,5%	3,6%
преждевременные роды	2,2%	2,5%	1,8%
юные первородящие	1,1%	0,8%	1,7%

ТАБЛИЦА 2.

Длительность родового процесса с использованием длительной эпидуральной анальгезии

Продолжительность периодов родов	первородящие	повторнородящие
I период	10±1,8 часа	7±2,1 часа
II период	2,3±0,8 часа	1,1±0,5 часа
III период	0,4±0,1 часа	0,3±0,1 часа

Цель исследования: на базе ГБУЗ НО «Родильный дом № 5 Московского района» за период 2014–2016 гг. провести ретроспективное исследование применения длительной эпидуральной анальгезии в родах с целью изучения ее влияния на родовый процесс.

Материал и методы

В наше исследование были включены 323 женщины, которым в родах была применена длительная эпидуральная анальгезия: 91 пациентка в 2014 г., 119 – в 2015 г., 113 – в 2016 г.

Показания к применяемому методу обезболивания представлены в таблице 1.

Критериями исключения длительной эпидуральной анальгезии в родах явились: общепринятые противопоказания к данному методу обезболивания, сомнения в удовлетворительном состоянии плода, основанные на данных кардиотокографического наблюдения и характере околоплодных вод.

Результаты и их обсуждение

Длительность родового процесса с использованием длительной эпидуральной анальгезии представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, продолжительность I периода оставалась в рамках среднестатистической независимо от паритета рожениц. В то время как продолжительность II периода удлинялась как у перво-, так и у повторнородящих. Продолжительность III периода не имела существенных отличий от таковой у пациенток без длительной эпидуральной анальгезии.

Следует отметить, что у всех женщин, получавших длительную эпидуральную анальгезию по причине дискоординированной родовой деятельности, удалось добиться коррекции этого состояния и завершить роды через естественные родовые пути. Такой же позитивный эффект отмечен и при ведении родов у женщин с гипертензивными расстройствами. Обращала на себя внимание реакция сердечной деятельности плода в конце I периода родов: в родах под длительной эпидуральной анальгезией ранних децелераций, обусловленных механическим фактором, не наблюдалось ни в одном случае. Незначительным был процент осложнений родового процесса на фоне использования длительной эпидуральной анальгезии: вторичная слабость родовой деятельности встретилась в 14,9%, слабость потуг – в 2,5% (потребовавшая использования вакуум-экстракции плода), клинически узкий таз – в 14,6%, острая гипоксия плода – в 0,6% случаев. Процент родового травматизма у этих женщин также был низок: разрывы шейки матки не было, разрывы стенок влагалища зафиксированы в 8,7%, разрывы промежности I степени – в 3,4% случаев. Любопытным наблюдением явилось также стремящееся к снижению количество родов под длительной эпидуральной анальгезией, завершенных кесаревым сечением: в 2014 г. – 17,2%, в 2015 г. – 14,3%, в 2016 г. – 12,4%. Показаниями явились клинически узкий таз (74,5%), вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции (19,1%), острая гипоксия плода (6,4%), встречающиеся в сопоставимом проценте из года в год. Плохих пе-

ринатальных исходов у женщин, рожавших с использованием длительной эпидуральной анальгезии, не было.

Заключение

Таким образом, длительная эпидуральная анальгезия в родах является адекватным обезболиванием при сохраненном сознании с высокой степенью удовлетворения женщины и обеспечения комфорта в родах, позволяющим нормализовать психоэмоциональный фон женщины, восстановить функционирование родовой доминанты и предотвратить нарушение фетоплацентарного кровотока и нарушение транспорта кислорода при чрезмерно болезненных схватках. Также данный метод обезболивания устраняет дискоординацию родовой деятельности, обеспечивает снижение артериального давления, снижает травматизм родовых путей, уменьшает процент оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Graeme G. Flett. Analgesia in labour: induction and maintenance. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2013. 276p.
2. Е.Ю. Упрямова, В.И. Краснополяский, Е.М. Шифман. Механизмы родовой боли. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017. № 5. С. 13-17.
E.Yu. Uprymova, V.I. Krasnopol'skiy, E.M. Shifman. Mexanizmy rodovoj boli. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2017. № 5. S. 13-17.
3. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения / под редакцией А.В. Куликова, Е.М. Шифмана. М.: Издательство «Медицина». 2016. 472 с.
Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendaczii. Protokoly lecheniya / pod redakciej A.V. Kulikova, E.M. Shifmana. M.: Izdatel'stvo «Medicizina». 2016. 472 s.
4. Ingrid Jepsen, Kurt Dauer Keller. The experience of giving birth with epidural analgesia. *Women and Birth*. 2014. 98 p.
5. De La Fuente P., Cabrera T, Hernandez J. M. Epidural anesthesia – effects on perinatal outcome. 2001. P. 864-868.
6. Руководство по эффективной помощи при беременности и при рождении ребенка / пер. с англ. М. Энкин, М. Кейрс, Дж. Нейлсон и др.; под ред. А. В. Михайлова. СПб.: Петрополис, 2003. 480 с.
Rukovodstvo po e'ffektivnoj pomoshhi pri beremennosti i pri rozhdenii rebyonka / per. s angl. M. E'nkin, M. Kejrs, Dzh. Nejlsn i dr.; pod red. A.V. Mixajlova. Spb.: Petropolis, 2003. 480 s.
7. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Чернуха Е.А., Баранов И.И., Федорова Т.А. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии. М. 2000. 384 с.
Kulakov V.I., Serov V.N., Abubakirova A.M., Chernuxa E.A., Baranov I.I., Fedorova T.A. Anesteziya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. M. 2000. 384 s.
8. Breen T.W., Mc Neil T., Dierenfeld L. Obstetric anesthesia practice in Canada. *Can. J. Anaest.* 2000. Vol. 47. P. 1230-1242.
9. Суслов В.В. Эпидуральная анестезия и анальгезия: руководство для врачей. 2011. 256 с.
Suslov V.V. E'pidural'naya anesteziya i analgeziya: rukovodstvo dlya vrachej 2011. 256 s.
10. Абрамченко В.В., Ланцев Е.А. Эпидуральная анестезия в акушерстве. 2006. 230 с.
Abramchenko V.V., Lanczev E.A. E'pidural'naya anesteziya v akusherstve. 2006. 230 s.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИНЕЙНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ВЫСОТЫ СВОДА СТОПЫ У ЛИЦ I И II ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

М.А. Калинина, А.Г. Шехтман,

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Калинина Мария Леонидовна – e-mail: maria.kalinina1990@gmail.com

Дата поступления
05.03.2018

В современной литературе имеется недостаточно сведений об изменениях в строении стопы, не связанных с патологией опорно-двигательной системы или заболеваниями эндокринной и других систем организма, у лиц старше 20 лет. Это легло в основу планирования данной работы. **Цель работы:** проследить изменения линейного показателя высоты свода стопы и выявить зависимость этих изменений от пола, возраста и профессиональных особенностей. **Материал и методы.** Нами был проведен ретроспективный анализ 300 протоколов плантографических обследований, проведенных с помощью программного комплекса «ДиаСкан» от пациентов в возрасте от 20 до 59 лет из архива ООО «Клиника осанки». **Результаты.** Значение показателя выше для левой стопы, чем для правой во всех возрастных группах. Характер трудовой деятельности непосредственно влияет на значение линейного показателя высоты свода. Наибольшая разница в значениях показателя для правой и левой стопы была выявлена в группе водителей.

Ключевые слова: стопа, соматотип, свод стопы, линейный показатель высоты свода, трудовая деятельность.

In modern literature there is not enough information about changes in the structure of the foot, not related to the pathology of the musculoskeletal system or diseases of the endocrine and other systems of the body, in persons older than 20 years. This formed the basis for the planning of this work. **The aim of the work** is to trace the changes in the linear index of the height of the foot arch and to identify the dependence of these changes on sex, age and professional characteristics. **Material and methods.** We conducted a retrospective analysis of 300 protocols planographics surveys conducted using the software package «Diaskan», from patients ranging in age from 20 to 59 years from the archives of LLC «Klinika osanki». **Results.** The value of the indicator is higher for the left foot than for the right foot in all age groups. The nature of labor activity directly affects the value of the linear index of the height of the arch. The greatest difference in the values of the indicator for the right and left foot was revealed in the group of drivers.

Key words: foot, somatotype, foot arch, linear index of foot arch height, labor activity.

Введение

Диагностика поражений и заболеваний костно-суставной системы является одной из важных проблем современной медицины, т. к. эта патология имеет большое распространение в России. Особое место среди этих изменений занимают деформации стопы. В современной литературе имеется достаточно сведений об изменениях архитектоники стопы, связанных с патологией опорно-двигательной системы или заболеваниями эндокринной и других систем организма в детском и взрослом возрасте [1, 2]. Но данные о состоянии стопы у условно здоровых лиц зрелого возраста практически отсутствуют.

Существует множество диагностических методов для обследования стопы (клинических, рентгенологических, графических). На сегодняшний день одним из наиболее информативных, объективных и доступных способов обследования стопы является компьютерная плантография. Метод плантографии характеризуется возможностью проведения массовых исследований; не инвазивный, высокоточный, малозатратный. Компьютерный плантограф – это устройство, состоящее из модуля сканирования и компьютера с установленной в нем программой для анализа плантограмм. Суть данной методики заключается в сканировании стопы в трех проекциях с последующим анализом полученных цифровых изображений с помощью компьютерной программы [3, 4].

В статье приводятся результаты исследований линейного показателя высоты свода стопы в зависимости от пола, возраста, профессиональных особенностей. Изменение данного показателя свидетельствует о плоскостопии той или иной степени.

Целью настоящего исследования было выявить изменения линейного показателя высоты свода стопы в зависимости от пола, возраста и профессиональных особенностей.

Материал и методы

В качестве материала исследования нами был использован архив данных плантографических обследований, проведенных в ООО «Клиника осанки» (г. Оренбург) за период с 2010 по 2014 год. Все обследования были проведены с помощью программного комплекса «ДиаСкан».

Для анализа были взяты 300 протоколов от пациентов в возрасте от 20 до 59 лет. Все протоколы были разделены на четыре группы по полу и возрасту. В первую группу вошли мужчины I зрелого возраста (от 21 года до 34 лет), вторую группу составили мужчины II зрелого возраста (от 35 до 59 лет). В третью группу были включены женщины I зрелого возраста (от 20 до 34 лет), в четвертую – женщины II зрелого возраста (от 35 до 54 лет).

Также было произведено разделение на пять профессиональных групп с учетом преимущественной нагрузки. Первая профессиональная группа была представлена только среди

мужчин, её составляли водители. Во второй группе были лица, чья трудовая деятельность сопряжена с преимущественными статическими нагрузками в положении «сидя». В третью группу вошли лица, чья трудовая деятельность сопряжена с преимущественными статическими нагрузками в положении «стоя». Четвертую группу составили лица, чья трудовая деятельность сопряжена с умеренными динамическими нагрузками. Пятую составили лица, трудовая деятельность которых сопряжена с высокими динамическими нагрузками.

Все плантограммы были обработаны с помощью программного обеспечения (ПО) «ДиаСкан». Первым этапом была расстановка опорных точек на графических изображениях стопы, после этого программой производился автоматический расчет критериев. Все получаемые критерии можно условно разделить на две группы: плантографические, которые в свою очередь разделяются на три подгруппы: угловые (угол Шопарова сустава, угол отклонения первого пальца стопы), расчетные (коэффициент переднего отдела стопы, коэффициент распластанности переднего отдела стопы) и линейные (линейный показатель высоты свода) и подометрические (подометрический индекс, показатель дуги свода, индекс высоты внутреннего продольного свода, угол вальгусного отклонения оси пяточного отдела стопы относительно вертикали). В данной статье приводятся результаты анализа линейного показателя высоты свода.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

К линейным показателям плантографии относится линейный показатель высоты свода. Линейный показатель высоты свода определяется расположением границы зоны анемии в среднем отделе стопы по отношению к третям перпендикуляра, опущенного от внешнего края стопы на середину линии, соединяющей наиболее выступающие точки внутреннего края стопы. Данный показатель косвенно характеризует высоту внутреннего продольного свода стопы.

Нормальное расположение зоны анемии зависит от возраста. Так, у взрослых границы зоны анемии расположены в середине средней трети перпендикуляра либо на границе средней и наружной трети перпендикуляра. По данным литературы средние значения показателя для взрослых составляют 0,33–0,5. Увеличение линейного показателя высоты свода свидетельствует о плоскостопии той или иной степени. Так, для первой степени плоскостопия показатель будет находиться в пределах от 0,5 до 0,66, для второй степени значения будут в диапазоне от 0,55 до 0,83, а при плоскостопии третьей степени показатель будет более 0,83 [5].

По нашим данным линейный показатель высоты свода в генеральной выборке у мужчин составил 0,447 для правой стопы, 0,598 для левой стопы. У женщин в генеральной выборке показатель для правой стопы составил 0,435, для левой – 0,501. Значения исследуемого показателя для левой стопы выше, чем для правой, вне зависимости от пола; имеются и выраженные гендерные различия абсолютных значений линейного показателя высоты свода.

Следующим этапом был проведен анализ в двух возрастных группах I и II зрелого возраста. В группе I зрелого возраста у мужчин исследуемый показатель составил для правой стопы 0,464, для левой стопы – 0,595; у женщин данной

возрастной группы – 0,410 и 0,491 соответственно. У лиц II зрелого возраста линейный показатель высоты свода составил: у мужчин: правая стопа – 0,434, левая стопа – 0,601; у женщин: правая стопа – 0,456, левая стопа – 0,510. Эти различия статистически достоверны. Более значимые различия были обнаружены у женщин.

Далее была проведена сравнительная оценка значения линейного показателя высоты свода в профессиональных группах среди мужчин и женщин. Установлено, что у мужчин обеих возрастных групп для правой стопы этот показатель был равен 0,405 в группе водителей; 0,435 в группе лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с преимущественными статическими нагрузками в положении «сидя»; 0,445 в группе лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с преимущественными статическими нагрузками в положении «стоя»; 0,487 в группе лиц, чья трудовая деятельность связана с умеренными динамическими нагрузками; 0,465 в группе лиц, чья трудовая деятельность связана с высокими динамическими нагрузками. Для левой стопы значения линейного показателя высоты свода были 0,653, 0,617, 0,588, 0,580, 0,572 соответственно. Установлено, что во всех категориях значение изучаемого показателя для левой стопы было больше такового для правой стопы. При этом наибольшая разница была отмечена в группе водителей и составила 61,0%, а наименьшая – в группе лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с умеренными динамическими нагрузками, и составила 19,0%.

ТАБЛИЦА 1.

Значения линейного показателя высоты свода у мужчин I и II зрелого возраста в различных профессиональных группах.

Профессиональная группа		I зрелый возраст	II зрелый возраст
1-я группа	Правая стопа	0,492	0,37
	Левая стопа	0,55	0,697
2-я группа	Правая стопа	0,433	0,439
	Левая стопа	0,615	0,624
3-я группа	Правая стопа	0,461	0,432
	Левая стопа	0,56	0,61
4-я группа	Правая стопа	0,518	0,479
	Левая стопа	0,644	0,565
5-я группа	Правая стопа	0,613	0,392
	Левая стопа	0,613	0,552

ТАБЛИЦА 2.

Значения линейного показателя высоты свода у женщин I и II зрелого возраста в различных профессиональных группах

Профессиональная группа		I зрелый возраст	II зрелый возраст
1-я группа	Правая стопа	0,412	0,433
	Левая стопа	0,495	0,505
2-я группа	Правая стопа	0,41	0,455
	Левая стопа	0,51	0,445
3-я группа	Правая стопа	0,412	0,473
	Левая стопа	0,440	0,697
4-я группа	Правая стопа	0,393	0,486
	Левая стопа	0,552	0,527
5-я группа	Правая стопа	0,613	0,392
	Левая стопа	0,613	0,552

Среди женщин были выделены только четыре профессиональные группы (отсутствовала группа водителей). Значения линейного показателя высоты свода для правой стопы составили 0,424 в группе лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с преимущественными статическими нагрузками в положении «сидя»; 0,425 в группе лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с преимущественными статическими нагрузками в положении «стоя»; 0,435 в группе лиц, чья трудовая деятельность связана с умеренными динамическими нагрузками; 0,451 в группе лиц, чья трудовая деятельность связана с высокими динамическими нагрузками. Для левой стопы значения были 0,501, 0,488, 0,536, 0,536 соответственно. У женщин значение показателя для левой стопы было также выше, чем для правой. При этом наибольшая разница (23,0%) была в группе лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с умеренными динамическими нагрузками, а наименьшая разница (15,0%) – в группе лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с преимущественными статическими нагрузками в положении «стоя».

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ изучаемого показателя у лиц I и II зрелого возраста в зависимости от их принадлежности к той или иной профессиональной группе. Данные о значении линейного показателя высоты свода у мужчин представлены в таблице 1. Нами было выявлено, что у лиц I зрелого возраста, чья трудовая деятельность связана с высокими динамическими нагрузками, разница в значении изучаемого показателя для правой и левой стопы отсутствовала. Наибольшее различие (88,0%) в значении линейного показателя высоты свода между правой и левой стопой было обнаружено в группе водителей II зрелого возраста. В группе лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с динамической нагрузкой (как высокой, так и умеренной) значения линейного показателя высоты свода были выше в I зрелом возрасте, чем во II. Это превышение составило от 8,0% (для правой стопы у лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с умеренными динамическими нагрузками) до 56,0% (для правой стопы у лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с высокими динамическими нагрузками).

Данные о значении линейного показателя высоты свода у женщин представлены в таблице 2. Наибольшая разница в значениях данного показателя была выявлена в группе лиц II зрелого возраста, чья трудовая деятельность сопряжена с умеренными динамическими нагрузками, и составила 32,4%. Наименьшая разница была обнаружена у лиц II зрелого возраста, чья трудовая деятельность сопряжена с преимущественными статическими нагрузками в положении «стоя», при этом значение для левой стопы (0,445) было меньше значения для правой стопы (0,455) на 2,3%.

Выводы

По результатам проведенного исследования нами были выявлены некоторые закономерности. Было обнаружено,

что во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин, линейный показатель высоты свода левой стопы выше, чем правой, при этом у мужчин обнаруженные различия более выражены.

Было установлено, что характер трудовой деятельности оказывает непосредственное влияние на значение линейного показателя высоты свода стопы. Более выражена разница этого показателя справа и слева в группе лиц, чья деятельность связана со статическими нагрузками и в группе водителей в отличие от групп лиц, чья трудовая деятельность сопряжена с преимущественными динамическими нагрузками (как умеренными, так и высокими). Установлено, что для группы водителей было выявлено наибольшее значение линейного показателя высоты свода левой стопы и наименьшее правой стопы. Разница в значении показателя в данной группе может быть связана с особенностями их трудовой деятельности (правая стопа является более подвижной во время управления автомобилем).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавриков К.В., Мандриков В.Б., Краюшкин А.И., Перепелкин А.И. Соматотипологические особенности строения и функции стопы человека. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2006. 145 с.

Gavrikov K.V., Mandrikov V.B., Krayushkin A.I., Perepelkin A.I. Somatotipologicheskie osobennosti stroeniya i funkczii stopy' cheloveka. Volgograd: Izd-vo VolGМУ, 2006. 145 s.

2. Мицкевич В.А., Арсеньев А.Д. Подиатрия. М.: Бином, 2006. 136 с.

Miczkevich V.A., Arsen'ev A.D. Podiatriya. M.: Binom, 2006. 136 s.

3. Веденина А.С., Смирнова Л.М. Оценка функционального состояния стопы с использованием плантографии. Известия ЮФУ. Технические науки. 2008. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-funktsionalnogo-sostoyaniya-stopy-s-ispolzovaniem-plantografii> (дата обращения: 27.02.2018).

Vedenina A.S., Smirnova L.M. Otsenka funkczional'nogo sostoyaniya stopy' s ispol'zovaniem plantografii. Izvestiya YUFU. Texnicheskie nauki. 2008. № 5. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-funktsionalnogo-sostoyaniya-stopy-s-ispolzovaniem-plantografii (data obrashheniya: 27.02.2018).

4. Лашковский В.В., Мармыш А.Г. Детская и подростковая подиатрия – современные подходы к диагностике и лечению заболеваний стоп. Новости хирургии. 2011. Т. 19. № 2. С. 94-100.

Lashkovskij V.V., Marmysh A.G. Detskaya i podrostkovaya podiatriya – sovremennye podxody' k diagnostike i lecheniyu zabolevanij stop. Novosti xirurgii. 2011. T. 19. № 2. S. 94-100.

5. Аржанникова Е.Е., Кудрявцев В.А., Смирнова Л.М. Методика использования комплексов серии «ДиаСлед», «Скан», «ДиаСлед-Скан» при диагностике состояния стопы и назначении ортопедических стелек при плоскостопии. Вып. 3. СПб.: ФГУ «СПбНЦЭР им. Альбрехта Росздрава», 2006. 54 с.

Arzhannikova E.E., Kudryavtsev V.A., Smirnova L.M. Metodika ispol'zovaniya kompleksov serii «DiaSled», «Skan», «DiaSled-Skan» pri diagnostike sostoyaniya stopy' i naznachenii ortopedicheskix stelek pri ploskostopii. Vip. 3. SPb.: FGU «SPbNCZE'R im. Al'brexhta Roszdrava», 2006. 54 s.



УДК: 616.53-002-07-08

Код специальности ВАК: 14.01.10

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОСТАКНЕ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Е.В. Свечникова¹, Л.Х. Дубина¹, К.В. Кожина²,

¹ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва,

²Компания Premierpharm, г. Москва

Свечникова Елена Владимировна – e-mail: elene-elene@bk.ru

Дата поступления
26.03.2018

Акне – самая частая причина формирования рубцов и других эстетических недостатков кожи лица. В настоящее время сформировался термин «постакне», который включает в себя симптомокомплекс вторичных высыпаний, развившихся в результате эволюции различных форм воспалительных акне. Наиболее частыми проявлениями постакне являются: гиперпигментация, патологические рубцы, а также формирование атером и милиумов. Длительность течения воспалительных акне напрямую коррелирует с риском развития постэруптивных изменений кожи, которые формируются в 95,0% случаев, а при некоторых формах акне у 100% пациентов. Всемирным альянсом по лечению акне (Global Alliance acne treatment, GA) к причинам формирования симптомокомплекса постакне относят длительное течение заболевания, глубокие воспалительные элементы, дополнительную их травматизацию самим пациентом, поздно начатое или неадекватное лечение.

Ключевые слова: угревая болезнь, постакне, мезотерапия, богатая тромбоцитами плазма, Meso-Xanthin.

Acne – is the most common cause of scarring and other aesthetic disadvantages of the skin. Currently, the term «post-acne» has been formed, which includes a symptomocomplex of secondary rashes developed as a result of the evolution of various forms of inflammatory acne. The most common presentation of post acne are hyperpigmentation, abnormal cicatrix and the formation of atheroma and pearly tubercle. The duration of inflammatory acne directly correlates with the risk of post-eruptive skin changes occur with 95% patients and in some acne forms up to 100% patients. Global Alliance acne treatment, GA consider that the reasons of symptom complex of post acne are long course of disease, deep inflammatory element, additional traumatization by the patient, late or inadequate treatment.

Key words: acne vulgaris, post-acne, mesotherapy, platelet-rich plasma, Meso-Xanthin.

MMPs – матричные металлопротеиназы

TIMPs – тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ

TCA – пилинг трихлоруксусной кислотой

БоТП – богатая тромбоцитами плазма

PDL – Pulsed dye laser (импульсный лазер на красителе)

Nd:YAG лазер – Nd-doped Yttrium-Aluminum-Garnet laser (лазер на алюмоиттриевом гранате, легированном неодимом). Твердотельный лазер

RF – radio frequency – радиочастота

Er: YAG лазер – Erbium:Yttrium Aluminum Garnet – эрбиевый лазер

Er: Glass лазер – неабляционный эрбиевый лазер

По данным литературы у 40% пациентов с вульгарными угрями отмечаются клинические симптомы постакне [1–3].

В патогенезе формирования симптомокомплекса постакне, безусловно, имеет значение глубина повреждения: эритема и пигментация являются результатом эпидермальной травматизации, тогда как рубцы – дермальной. Альтерация кожи инициирует каскад реакций течения раневого процесса, которые протекают в три этапа: воспаление, формирование грануляционной ткани, ремоделирование матрикса. На этапе воспаления первичная вазоконстрикция сменяется вазодилатацией. При этом может происходить стимуляция меланогенеза, формирование диспигментаций и застойных воспалительных пятен. На втором этапе происходит рост капилляров (неоваскуляризация), на 3–5-й день начинается синтез фибробластами нового коллагена. Первоначаль-

но в ране преобладает коллаген III типа (80%) с небольшим количеством коллагена I типа (20%), при созревании рубца их соотношение меняется на противоположное. Также начинают активно пролиферировать кератиноциты, постепенно мигрируя в рану и участвуя в удалении фибриноидного экссудата. На третьем этапе, который протекает длительно (недели, месяцы), происходит реконструирование матрикса. Фибробласты, кератиноциты и себоциты синтезируют множество ферментов, в том числе отвечающих за архитектуру внеклеточного матрикса металлопротеиназ MMPs и их тканевых ингибиторов TIMPs. MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-13, pro MMP-1, pro MMP-2, pro MMP-9), вызывают литический каскад реакций межклеточного вещества. Таким образом, дисбаланс в отношении MMPs и их тканевых ингибиторов TIMPs приводит к развитию атрофических или гипертрофических рубцов. Немаловажную роль в формировании рубцов постакне играет *propionebakterii* акне (пропионебактерии акне). Пептидогликан ее клеточной стенки усиливает деградацию экстрацеллюлярного матрикса путем генной экспрессии синтеза pro MMP-2 [4–6].

Надо отметить, что высокая обращаемость пациентов за лечебной помощью по поводу осложнений вульгарных угрей, в первую очередь, связана с тем, что эти изменения, являясь косметическим дефектом, сказываются на качестве жизни пациентов, вызывают у них психологические, косметические и даже функциональные проблемы [7, 8].

Для коррекции постакне специалисты располагают многообразием наружных лекарственных средств и методик терапевтической косметологии.

Арсенал современной косметологии позволяет оказывать прицельное локальное воздействие, включая фототерапию, УЗ-воздействие, мезотерапию, биоревитализацию и химические пилинги [7].

Показаниями для проведения химических пилингов являются: комедональная и папулезно-пустулезная формы акне, а также атрофические рубцы и поствоспалительная гиперпигментация [9]. С помощью химических пилингов можно воздействовать на одно из звеньев патогенеза акне – патологический фолликулярный гиперкератоз. Альфа-гидроксикислоты, по данным многочисленных исследований, способствуют устранению фолликулярного гиперкератоза, ускоряя процесс эксфолиации [10, 11].

Хорошие результаты коррекции макулярных (то есть пятнистых) рубцов, дисхромий показывают срединно-поверхностные и срединные (интраэпидермальные) химические пилинги: гликолевой кислотой 70%, салициловой кислотой 30%, пировиноградной кислотой 40–70%, трихлоруксусной кислотой (ТСА) 20–35%, раствором Джесснера [4, 5, 12]. Выполнение поверхностных химических пилингов с альфа-гидроксикислотами позволяет достичь регресса дисхромий в 92,2% случаев и псевдоатрофий в 54,4% случаев, но практически не влияет на количество рубцовых деформаций [4].

Мезотерапия – еще один эффективный метод дерматокосметологии. Сеансы мезотерапии будут эффективны при наличии комедонов, воспалительных элементов без гнойного содержимого, атрофических рубцов, постакне, застойных пятен, вторичной поствоспалительной гиперпигментации.

По действию все препараты для мезотерапии можно условно разделить на несколько групп:

- препараты для устранения гиперкератоза (мезопилинг гидроксикидлотами);
- препараты для иммунокоррекции и профилактики появления воспалительных элементов;
- препараты с себостатическим действием;
- препараты, способствующие созданию оптимальной среды для функционирования клеток кожи;
- препараты для устранения постакне (атрофические рубцы, застойные пятна, гиперпигментация).

В качестве препаратов для сеанса мезотерапии могут использоваться микроэлементы (сера, цинк, германий и др.), витамины (рибофлавин, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота), аминокислоты (лизин). При сочетанном применении они способствуют улучшению местного иммунитета, обмена веществ, регенерации кожи, обладают себорегули-

рующим, кератолитическим, депигментирующим и противовоспалительным действиями.

В составе комплексных препаратов могут использоваться витамины. Витамин А, который ускоряет регенерацию эпидермиса и дермы, способствует восстановлению липидного барьера, снижает уровень медиаторов воспаления, активизирует фагоцитоз. Витамины групп В, С, Е обладают противовоспалительным, антигипоксическим и антиоксидантным эффектами. Защищая мембраны иммунокомпетентных клеток от повреждения, они оказывают положительное действие на иммунный статус кожи. Это действие распространяется как на неспецифические, так и на специфические (гуморальный и клеточный) звенья иммунитета. Отбеливающий эффект витамина С позволяет существенно снизить проявления поствоспалительной гиперпигментации при постакне.

Для себорегулирующего действия могут использоваться препараты, в состав которых входят цинк и сера. Цинк опосредованно ингибирует действие фермента 5-альфа-редуктазы, что ведет к снижению активности андрогензависимых рецепторов, а также играет важную роль в регенерации кожи. Сера обладает кератопластическими и противомикробными свойствами. Она входит в состав аминокислот, которые участвуют в синтезе антиоксиданта глутатиона. Селен (Se) входит в состав глутатион-пероксидазы, защищающей биологические мембраны от повреждающего действия свободных радикалов. Медь необходима для активности супероксиддисмутазы одного из внутриклеточных антиоксидантных и противовоспалительных ферментов. Комплексные соединения меди оказывают антибактериальное действие. При патологических процессах происходит выработка специфических белков – иммуноглобулинов, в синтезе которых принимает участие медь. Органический кремний (Si) потенцирует действие других микроэлементов в препарате. Для улучшения микроциркуляции, обмена веществ и укрепления стенок капилляров используются экстракт гинкго-билоба и витамин С. Рутин и экстракт мелилота обеспечивают дренажное действие, предотвращая появление очагов гиперпигментации и застойных пятен.

Биоревитализация – инъекции препаратов нестабилизированной гиалуроновой кислоты. Наиболее часто препараты гиалуроновой кислоты используются для коррекции атрофических рубцов постакне [13].

Для лечения угревой болезни и постакне ряд авторов в своих работах в последнее время обосновывают целесообразность применения богатой тромбоцитами плазмы (БотП). Клиническая эффективность богатой тромбоцитами

ТАБЛИЦА.

Методы лечения рубцов постакне

Подтипы рубцов постакне		
V-образные (Icepick)	M-образные (Rolling)	U-образные (Boxcar)
Методы лечения		
Хирургическое лечение (особенно для глубоких рубцов)	Комбинированная терапия ±пилинг	Поверхностные: меньше или равно 3 мм в диаметре — лазерная шлифовка > 3 мм в диаметре — лазерная шлифовка ± хирургическое лечение
Лазерная шлифовка/ дермабразия (много рубцов, расположенных вместе)	+микродермабразия	Глубокое: хирургическое лечение
Локальный ТСА-пилинг	+ глубокий локальный ТСА-пилинг	Фракционный фототермолиз (глубокий или поверхностный) Дермабразия CO ₂ – лазерная шлифовка

плазмы при атрофических состояниях кожи была показана в целом ряде исследований [14]. Было выяснено, что в результате увеличения в тканях количества тромбоцитов в зоне лечения ускоряется генерация новых стволовых клеток и, как следствие, происходит восстановление дермы. Активация антиоксидантной системы кожи обеспечивает насыщение ее кислородом. За счет этого улучшаются цвет кожи, ее тургор, уменьшается шелушение эпидермиса, выравнивается рельеф, устраняются морщины и дряблость, уменьшается интенсивность гиперпигментации.

При интрадермальном введении БоТП нормализуются процессы кератинизации, происходит оптимизация регенерации, что позволяет обеспечить профилактику постэруптивных изменений. Кроме того, в составе БоТП обнаружен антимикробный пептид дефензин-3 в бактериостатической концентрации [9]. Обычно лечение применяется курсом в четыре процедуры с интервалом между ними 7–10 дней. Объем препарата за один сеанс может составлять от 4 до 8 мл, перерыв между курсами – 6 месяцев [15].

При отсутствии активных проявлений акне Всемирным альянсом по лечению акне одобрены лишь различные варианты шлифовок кожи, использование филлеров и некоторые хирургические техники (таблица).

Для коррекции рубцовых изменений кожи в стадии постакне применяют химические пилинги, механическую дермабразию, лазерные технологии (PDL, лазер Nd:YAG с длиной волны 1320 нм, диодный лазер с длиной волны 1450 нм, лазерную абляцию (CO₂-лазер), селективный, в том числе фракционный, фототермолиз), RF-технологии и электрохирургию [10, 16].

В коррекции рубцов постакне весьма действенны такие методы, как классическая абляция с применением CO₂-лазера и эрбиевого Er: YAG лазера, а также фракционная абляция [17].

CO₂-лазер относится к аблятивным, он испускает энергию высокой плотности, которая vaporизирует ткани с поверхности кожи (зона абляции) и, в отличие от эрбиевого лазера (Er: YAG, 2940 нм), дополнительно формирует область термального повреждения (зоны карбонизации, коагуляции и термической стимуляции). Эффективность данного вида шлифовки нарастает за счет стимуляции коллагеногенеза и ремоделирования кожи в течение нескольких месяцев после процедуры.

Применение неаблятивных лазеров (Nd: YAG, Er: YAG, Er: Glass, 1450-нм диодный лазер, PDL и другие) за счет термического повреждения дермы без vaporизации эпидермиса сопровождается значительно меньшим числом побочных эффектов и поэтому практически не требует реабилитации пациента после процедуры. Однако, эффективность этой методики уступает аблятивным лазерам [18].

Развитие эстетической медицины способствует тому, что возможности врачей-дерматологов и косметологов значительно расширились. Так, разработан новый инъекционный препарат для эффективного решения различных проблем кожи лица. Таким препаратом является Meso-Xanthin F199™, который активно применяется для решения различных эстетических и дерматологических проблем кожи лица и шеи. Ключевой компонент препарата – каротиноид фукоксантин (fucosanthin) – обладает мощным действием на репарацию ДНК стволовых и специализированных клеток, поврежденных

в условиях оксидантного стресса, под действием УФ-В и в процессе хроностарения. В состав инъекционного препарата Meso-Xanthin F199™ также входят: высокомолекулярная гиалуроновая кислота, комплекс аминокислот, антиоксиданты, снижающие уровень активных форм кислорода в коже, тиоредоксин, восстанавливающий окислительно-восстановительный баланс в меланосомах и переключающий синтез с эумеланина на феомеланин, витамин А, ингибирующий УФ-индуцированный меланогенез, витамины С и Е, медьсодержащий трипептид, три фактора роста (эпидермальный, инсулиноподобный и фактор роста фибробластов) [19].

При курсовом применении препарат Meso-Xanthin F199™ способен максимально естественно, эффективно и безопасно воздействовать на кожу, обеспечивая выравнивание ее микрорельефа, нормализацию себопродукции, восстановление компонентов дермального матрикса, активацию синтеза коллагена, повышение эластичности и упругости кожи, улучшение цветности, разглаживание мелких морщин, пролонгацию увлажнения. Одновременно препарат препятствует появлению новых морфологических элементов акне, разрешаются застойные поствоспалительные и эритематозные пятна постакне [20]. После завершения курса процедур полностью разрешаются элементы акне. Эти изменения носят устойчивый характер, т. к. они обусловлены воздействием на эпигенетическом уровне [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеформные дерматозы. М.: Медицина, 2010.
Akhtyamov S.N. Prakticheskaya dermatokosmetologiya. Akne, rubcy, postakne i akneformny'e dermatozy. M.: Medicina, 2010.
2. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Толстая А.И., Кохан М.М. Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больных акне и постакне. Лечаший врач. 2013. № 10. С. 24–28.
Kungurov N.V., Zil'berberg N.V., Tolstaya A.I., Koxan M.M. Patogeneticheskaya i klinicheskaya osnova rezul'tativnosti kombinirovannoy terapii bol'ny'x akne i postakne. Lechashij vrach. 2013. № 10. S. 24-28.
3. Шабардина О.В., Кохан М.М. Фармакоэкономический анализ различных методов терапии тяжелых форм акне. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. № 1. С. 60–66.
Shabardina O.V., Koxan M.M. Farmakoekonomicheskij analiz razlichny'x metodov terapii tyazhely'x form akne. Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2010. № 1. S. 60-66.
4. Забненкова О.В. Комплексное лечение акне vulgaris и коррекция поствоспалительных изменений кожи с использованием альфагидроксильных кислот: Автореф. дис. ... к. м. н. Москва. 2004.
Zabnenkova O.V. Kompleksnoe lechenie akne vulgaris i korrekciya postvospalitel'ny'x izmenenij kozhi s ispol'zovaniem al'fagidroksil'ny'x kislot: Avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva. 2004.
5. Sato T., Kurihara H., Akimoto N., Noguchi N., Sasatsu M., Ito A. Augmentation of gene expression and production of Promatrix metalloproteinase 2 by *Propionibacterium acnes* derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring. Biol. Pharm. Bull. 2011. № 34 (2). P. 295–299.
6. Thiboutot D., Gollnick H. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J. Am. Acad. Dermatol. 2009. № 60. P. 1–50.
7. Клименкова В.Н., Шиманская И.Г. Современные подходы к лечению акне и постакне. Антивозрастная медицина. Косметология. Медицинские аспекты СПА. 2014. № 12. С. 44–48.
Klimenkova V.N., Shimanskaya I.G. Sovremennyye podkhody k lecheniyu akne i postakne. Antivozrastnaya medicina. Kosmetologiya. Medicinskie aspekty SPA. 2014. № 12. S. 44-48.

8. Аравийская Е.Р. и др. Руководство по дерматокосметологии. СПб.: Издательство Ф, 2008.

Aravijskaya E.R. i dr. Rukovodstvo po dermatokosmetologii. SPb: Izdatel'stvo F, 2008.

9. Полонская Н. Пилинги. Ключ к пониманию. М.: Academia, 2008.

Polonskaya N. Pilingi. Klyuch k ponimaniyu. M.: Academia, 2008.

10. Марголина А., Эрнандес Е. Новая косметология. Т. 1. М.: Косметика и медицина, 2005.

Margolina A., Ermandes E. Novaya kosmetologiya. T. 1. M.: Kosmetika i medicina, 2005.

11. Rubin M.G. Australian J. Dermatol. 1994. № 35 (1). P. 29-33.

12. Sachdeva S. Lactic acid peeling in superficial acne scarring in Indian skin. J. Cosmet. Dermatol. 2010. № 9 (3). P. 246-248.

13. Hasson A., Romero W.A. J. Drugs Dermatol. 2010. № 9 (12). P. 1507-1509.

14. Greenlagh D.G. The role of growth factors in wound healing. J Trauma. 1996. № 41. P. 159-167. <http://plasmolifting.ru> 2.

15. Ахмеров Р., Зарудий З., Рычкова И., Бочкова О. Плазмолифтинг (Plasmolifting) – лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмы. Эстетическая медицина. 2011. № 10 (2). С. 181-187.

Akhmerov R., Zarudij Z., Rychkova I., Bochkova O. Plazmolifting (Plasmolifting) – lechenie vozrastnoj atrofii kozhi bogatoj trombocitami autoplazmy. E'stetcheskaya medicina. 2011. № 10 (2). S. 181-187.

16. Шиманская И.Г., Волотовская А.В. Методы коррекции рубцовых изменений кожи у пациентов на фоне угревой болезни. Медицинская косметология. 2015. № 9. С. 42-44.

Shimanskaya I.G., Volotovskaya A.V. Metody' korrekcii rubcovy'x izmenenij kozhi u pacientov na fone ugrevoi bolezni. Medicinskaya kosmetologiya. 2015. № 9. S. 42-44.

17. Tanzi E.L. and Alster T.S. Laser treatments of scars. Skin Therapy Letter. 2004. № 9 (1). P. 4-7.

18. Коржачкина Н.Б. и др. Коррекция атрофических рубцов кожи лица методом фракционной абляции. Клиническая и экспериментальная дерматокосметология. 2011. № 3. С. 15-20.

Korzhazhkina N.B. i dr. Korekciya atroficheskix rubcov kozhi lica metodom frakcionnoj ablyacii. Klinicheskaya i eskperimental'naya dermatokosmetologiya. 2011. № 3. S. 15-20.

19. Волкова Е.Н., Григорьева А.А. и соавт. Meso-Xanthin F199™: новые возможности влияния на меланогенез, Инъекционные методы в косметологии. 2017. № 1. С. 110-113.

Volkova E.N., Grigor'eva A.A. i soavt. Meso-Xanthin F199™: novye vozmozhnosti vliyaniya na melanogenez, In'ekcionnye metody v kosmetologii. 2017. № 1. S. 110-113.

20. Волкова Е.Н., Кожина К.В. и др. Meso-Xanthin F199™ в комплексном лечении акне и постакне. Les nouvelles esthetiques. 2017. № 10 (2). С. 22-25.

Volkova E.N., Kozhina K.V., i soavt. Meso-Xanthin F199™ v kompleksnom lechenii akne i postakne. Les nouvelles esthetiques. 2017. № 10 (2). S. 22-25.

21. Ашапкин В., Кутуева Л., Ванюшин Б. и др. Препарат Meso-Xanthin F199 и его роль в эпигенетическом механизме коррекции возрастных изменений кожи. Ч. 1. Эстетическая медицина. 2013. № 12 (4). С. 459-468.

Ashapkin V., Kutueva L., Vanyushin B. i dr. Preparat Meso-Xanthin F199 i ego rol' v e'pigeneticheskom mexanizme korrekci vozrastny'x izmeneniyax kozhi. Ch. 1. Eseticheskaya medicina. 2013. № 12 (4). S. 459-468.



УДК: 614.446.1

Код специальности ВАК: 14.02.02

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОЗОЛОГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ, СХОЖИМИ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ С ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, В АЛТАЙСКОМ КРАЕ ЗА 2011–2016 ГОДЫ С ОЦЕНКОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПРИМЕРЕ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗОВАННОГО КОЛЛЕКТИВА

Ю.А. Козьянова¹, Т.В. Сафьянова¹, Ю.В. Чеганова²,

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул;

²КГБУЗ «Дом ребенка специализированный», г. Барнаул

Козьянова Юлия Анатольевна – e-mail: ykozyanova@yandex.ru

Дата поступления
07.02.2018

С целью изучения развития эпидемического процесса пневмококковой инфекции проведен ретроспективный анализ динамики показателей заболеваемости нозологическими формами, схожими по клиническим проявлениям с пневмококковой инфекцией, таких как внебольничные пневмонии, острые средние отиты и бактериальные менингиты, в Алтайском крае в период с 2011 по 2016 г. и проанализирована эффективность иммунизации против пневмококковой инфекции детского организованного коллектива. **Материал и методы.** Для исследования были использованы данные официальной статистики Министерства здравоохранения по Алтайскому краю – форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю с использованием данных отчетных форм № 1, № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и данные Регионального референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами. Оценка вакцинации проведена на основании данных первичной медицинской документации «Медицинская карта ребенка, воспитывающегося в доме ребенка» (форма 112-1/у-00). **Результаты.** В результате проведенного исследования нами выявлено, что динамика показателей заболеваемости внебольничными пневмониями и острыми средними отитами в регионе за изученный период имела тенденцию к росту. Наибольший удельный вес в этиологической структуре БМ пришелся на пневмококковые менингиты – 55,2±9,2%. Оценка эффективности вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции в организованном коллективе доказала эффективность профилактических мероприятий. **Выводы.** С учетом выявленных эпидемиологических особенностей пневмококковой инфекции на территории Алтайского края необходимо разработать региональные рекомендации по оптимизации профилактики данной инфекции.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, внебольничные пневмонии, острые средние отиты, бактериальные менингиты, вакцинопрофилактика.

In order to study the development of the epidemiological process of pneumococcal infection, pneumococcal infections such as: community-acquired pneumonia, acute middle otitis and bacterial meningitis are conducted in the Altai Territory between 2011 and 2016 and the effectiveness of immunization against pneumococcal infection in children's organized community has been analyzed. **Material and methods.** For the research, the data of the official statistical activity of the Ministry of Health in the Altai Territory was used – form № 12 «Information on the number of diseases registered in patients living in the service area, the organization», the Office of Rospotrebnadzor for the Altai Territory using data from reporting forms № 1, № 2 «Information on infectious and parasitic diseases» and data from the Regional Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis. The evaluation of vaccination was carried out on the basis of the primary medical documentation «Medical card of a child being brought up in a child's home» (form 112-1 / y-00). **Results.** As a result, the study revealed that the dynamics of the incidence of EI and OS in the region over the period studied had a growth trend. The greatest specific gravity in the etiologic structure of BM occurred in pneumococcal meningitis – 55,2±9,2%. Evaluation of the effectiveness of vaccine prophylaxis against pneumococcal infection in an organized team has proved the effectiveness of preventive measures. **Conclusions.** In view of the revealed epidemiological features of pneumococcal infection in the Altai Territory, it is necessary to develop regional recommendations on optimization of prevention.

Key words: pneumococcal infection, community-acquired pneumonia, acute middle otitis, bacterial meningitis, vaccine prophylaxis.

Введение

Streptococcus pneumoniae является широкораспространенным этиологическим агентом, вызывающим большой спектр инфекционных заболеваний человека, характеризующихся высокой социальной значимостью. Широкая распространенность этой бактерии связана с обилием серотипов [1–4]. На сегодняшний день известно более 90 серотипов пневмококков, для некоторых из которых характерно длительное носительство или развитие тяжелых форм заболеваний [5–7]. Актуальность проблемы для Российской Федерации (далее – РФ) обусловлена тем, что в общей структуре госпитализированных по поводу пневмоний и отитов детей младше пяти лет в 47% из носоглотки выделяется *S. pneumoniae* [8, 9]. В группах риска показатели заболеваемости нозологий, вызванных данным микроорганизмом, превышает показатели заболеваемости в популяции в целом в 5–100 раз. В данные группы включены дети до 5 лет, особенно младше 2 лет, лица старше 65 лет, а также медицинские работники и пациенты с рядом хронических заболеваний вне зависимости от возраста [4, 10, 11]. В Алтайском крае (далее – АК) распространенность данной инфекции недостаточно изучена, но некоторые исследования инфекций органов дыхания и ЛОР-органов определили значимость дальнейшего изучения [9].

Цель исследования: оценить современную эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости нозологическими формами, схожими по клиническим проявлениям с пневмококковой инфекцией (внебольничные пневмонии, острые и хронические средние отиты, бактериальные менингиты), населения Алтайского края в 2011–2016 гг. с определением эффективности вакцинопрофилактики против данной инфекции в организованном коллективе.

Задачи

1. Провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП), острыми средними отитами (ОСО), бактериальными менингитами (БМ) на территории Алтайского края за период с 2011 по 2016 год.

2. Оценить эффективность вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции на примере закрытого детского коллектива.

Материал и методы

Предмет исследования – эпидемический процесс внебольничных пневмоний, острых средних отитов и бактериальных менингитов в Алтайском крае. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ВП, ОСО, БМ проведен по данным официальной статистической Министерством здравоохранения по Алтайскому краю с использованием отчетной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю с использованием данных отчетных форм № 1, № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и данным Регионального референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами.

Оценка эффективности иммунопрофилактики проводилась на примере закрытого детского коллектива КГБУЗ «Дом ребенка специализированный» (г. Барнаул), в котором с 2012 года применялась пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина, адсорбированная 13-валентная (ПКВ13). Вакцину вводили в переднебоковую поверхность бедра или в дельтовидную мышцу плеча в разовой дозе 0,5 мл согласно инструкции. Иммунизация против пневмококковой инфекции проводилась по мере поступления ребенка в учреждение.

Анализ заболеваемости детей был проведен на основании данных первичной медицинской документации «Медицинская карта ребенка, воспитывающегося в доме ребенка» (форма 112-1/у-00). Отбор карт осуществлялся выборочным методом ретроспективно. Отбору подлежали дети 2012–2013 года рождения, у которых была проведена вакцинация против пневмококковой инфекции по схеме (2+0, 2+1) в данном коллективе. На момент сбора данных (декабрь 2016 года) в коллективе находилось 100 детей, из них в группу исследуемых был включен 21 ребенок. У данных детей оценке подлежали случаи инфекций органов дыхания и ЛОР-органов до вакцинации и после нее (заболевания верхних и нижних дыхательных путей, отиты).

Общая заболеваемость детского коллектива Дома ребенка изучалась ретроспективно по форме №112-1/у-00 данным обращаемости за три отчетных периода до вакцинации и три – после вакцинации (2009–2014 гг.).

Для обработки статистических данных, использованных в ретроспективном эпидемиологическом анализе, применялись: расчёт экстенсивных и интенсивных показателей. Вычислялись средняя арифметическая ($\bar{X}$) и стандартная ошибка средней ($\pm m$). При изучении структуры заболеваемости применялась Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Десятого пересмотра (МКБ-10, ICD-10).

Достоверность различий производилась по t-критерию Стьюдента. Для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

За период с 2011 по 2016 г. по данным официальной статистики наблюдалась тенденция роста заболеваемости внебольничными пневмониями среди населения Российской Федерации и Алтайского края. При общей тенденции роста заболеваемости в РФ динамика определялась разнонаправленностью роста и снижением показателя с периодичностью в два года. Наибольший показатель заболеваемости пришелся на 2016 год и составил $418,3 \pm 0,5^{0/0000}$. Средний многолетний показатель заболеваемости ВП в РФ составил $359,1 \pm 0,2^{0/0000}$. Среднегодовой темп прироста составил 5,4%.

В Алтайском крае наибольший показатель заболеваемости пришелся на 2014 год и составил $604,0 \pm 5,0^{0/0000}$. Средний многолетний показатель заболеваемости по региону статистически не отличался от аналогичного показателя по РФ – $349,9 \pm 1,6^{0/0000}$ и $359,1 \pm 0,2^{0/0000}$ соответственно, ($p > 0,05$). Среднегодовой темп прироста в крае был равным 51,2% (рис. 1).

В Алтайском крае заболеваемость детей так же, как и в РФ, была выше заболеваемости взрослых и подростков. Средний многолетний показатель заболеваемости ВП среди детей в регионе составил $589,6 \pm 4,9^{0/0000}$ соответствующего населения, что в 2,5 раза больше средней заболеваемости подростков – $240,4 \pm 7,8^{0/0000}$ соответствующего населения ($p < 0,05$) и в 1,9 раза больше аналогичного показателя взрослых, который составила $304,0 \pm 1,6^{0/0000}$ соответствующего населения ($p < 0,05$).

В возрастной структуре заболевших ВП в Алтайском крае основную долю составляли взрослые, как и в РФ. Доля заболевших взрослых в крае была выше в 1,1 раза аналогичного показателя в РФ – $70,0 \pm 0,2\%$ и $66,5 \pm 0,0\%$ соответственно ($p < 0,05$). Доля заболевших детей в регионе составила $28,1 \pm 0,2\%$, подростков – $1,9 \pm 0,1\%$.

За период с 2011 по 2016 г. по результатам отчетной формы № 2 в Алтайском крае отмечалось снижение удельного веса случаев ВП с установленной этиологией со $100 \pm 0,0\%$ в 2011 году до $22,6 \pm 0,4\%$ в 2016 г. Средний процент подтверждения этиологии ВП за исследуемый период составил $58,4 \pm 0,2\%$. Среди этиологически расшифрованных ВП преобладали бактериальные внебольничные пневмонии, которые в среднем составили $96,4 \pm 0,1\%$ в структуре ВП с установленной этиологией. Вирусные ВП составляли $3,6 \pm 0,1\%$. Доля пневмококковых ВП в этой же структуре была равной $0,4 \pm 0,0\%$, что противоречит литературным данным, согласно которым при этиологической расшифровке на долю

ВП, вызванных пневмококком, приходится от 20 до 76% у взрослого населения и до 90% – у детей [1, 12, 13]. По результатам анализа этиологии ВП в регионе можно судить о низком уровне определения возбудителя ВП.

За исследуемый период в РФ динамика заболеваемости острыми средними отитами сохранялась на стабильно высоком уровне. Наибольший показатель заболеваемости пришелся на 2011 год и составил $898,4 \pm 0,8^{0/0000}$. Среднеголетний показатель заболеваемости ОСО в РФ был равным $882,2 \pm 0,3^{0/0000}$, среднегодовой темп убыли составил 0,7%.

В Алтайском крае за период с 2011 по 2016 г. динамика заболеваемости ОСО характеризовалась общей тенденцией к росту с максимумом в 2014 году – $885,6 \pm 6,1^{0/0000}$, что в 1,2 раза больше аналогичного показателя 2011 года – $731,1 \pm 5,5^{0/0000}$ ($p < 0,05$). После 2014 года прослеживалось снижение показателя в 1,1 раза до $797,2 \pm 5,8^{0/0000}$ в 2016 г. ($p < 0,05$). Среднеголетний показатель заболеваемости ОСО в РФ за исследуемый период был равным $882,2 \pm 0,3^{0/0000}$ и превысил в 1,1 раза показатель по региону – $798,6 \pm 2,6^{0/0000}$ ($p < 0,05$). Среднегодовой темп прироста по региону составил 1,5% (рис. 2).

За исследуемый период в Алтайском крае заболеваемость ОСО детей превышала показатели заболеваемости взрослых и подростков. Среднеголетний показатель заболеваемости детей был равным $2108,5 \pm 9,3^{0/0000}$ соответствующего населения, что в 1,5 раза больше среднего показателя заболеваемости подростков – $1449,6 \pm 18,9^{0/0000}$ соответствующего населения, ($p < 0,05$) и в 4,2 раза больше заболеваемости взрослых ($504,6 \pm 2,1^{0/0000}$ соответствующего населения, $p < 0,05$). Динамика заболеваемости детей определилась разнонаправленностью роста и снижения показателя с периодичностью в 1 год с 2011 до 2015 г. Однако в 2016 году смены направления динамики заболеваемости в сторону роста не произошло. Но показатель заболеваемости среди детей в 2016 году не имел статистически значимых различий со средним показателем детской заболеваемости за исследуемый период ($2074,3 \pm 22,0^{0/0000}$ и $2108,5 \pm 9,3^{0/0000}$ соответствующего населения, $p < 0,05$).

Следовательно, внедрение в Национальный календарь профилактических прививок вакцинации против пневмококковой инфекции на начальном этапе не оказало существенного влияния на заболеваемость ОСО в АК. Возможно, объем вакцинации не достиг значимого уровня.

За период с 2011 по 2016 г. в АК в возрастной структуре заболевших ОСО преобладали взрослые, удельный вес которых в среднем составил $50,9 \pm 0,3\%$. Доля заболевших детей была равной $44,1 \pm 0,3\%$, подростков – $5,0 \pm 0,5\%$.

Среди населения Алтайского края за исследуемый период наблюдается тенденция к снижению заболеваемости бактериальными менингитами. Пик заболеваемости пришелся на 2011 год и составил $3,8 \pm 0,4^{0/0000}$ населения; средний многолетний показатель заболеваемости бактериальными менингитами составил $2,1 \pm 0,3^{0/0000}$ населения. Среднегодовой темп убыли составил 10,5% (рис. 3).

В АК за рассмотренный период наибольший средний показатель заболеваемости БМ отмечался среди детей и составил $2,9 \pm 0,8^{0/0000}$ соответствующего населения. Среднегодовая заболеваемость среди подростков была равной $0,8 \pm 1,1^{0/0000}$ соответствующего населения, среди взрослых – $1,5 \pm 0,3^{0/0000}$ соответствующего населения.

В период 2011–2016 г. основная доля заболевших бактериальными менингитами приходилась на взрослых, средний процент которых составил $76,2 \pm 2,45\%$. Среди подростков аналогичный процент составил $1,0 \pm 0,57\%$. Средний процент заболевших детей был равен $22,8 \pm 2,42\%$.

По данным отчета Регионального референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами средний процент идентификации этиологического агента в образцах был равен $54,7 \pm 6,8\%$. Из выделенных культур на долю менингококковых менингитов приходилось $44,8 \pm 9,2\%$, на долю пневмококковых менингитов $55,2 \pm 9,2\%$. Других возбудителей выделено не было. Из данных результатов можно сделать выводы, что пневмококковая инфекция внесла значимый вклад в заболеваемость БМ в регионе.

Для оценки эффективности иммунизации против пневмококковой инфекции в 2016 году нами был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости детей 2012–2013 г. р. организованного детского коллектива «Дома ребенка специализированного» (г. Барнаул), получивших не менее двух доз полисахаридной конъюгированной вакцины 13-валентной. Оценивались две зависимые переменные: количество эпизодов заболеваний, схожих по клиническим проявлениям с пневмококковой инфекцией, до и после проведения вакцинации против пневмококковой инфекции. До вакцинации данное количество составило 47 случаев, после – 13 случаев. Анализ показал, что частота встречаемости заболеваний, схожих по клиническим проявлениям с пневмококковой инфекцией, после вакцинации была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем до нее.

Также была изучена общая структура заболеваемости всего детского коллектива. В структуре заболеваемости по МКБ-10 детей Дома ребенка в 2009–2011 гг., предшествующих иммунопрофилактике от пневмококковой инфекции, I ранговое место занимали болезни органов дыхания (X класс), удельный вес которых составил $34,69 \pm 1,37\%$.

В период катamnестического наблюдения в 2012–2014 гг. на фоне иммунопрофилактики болезни органов дыхания занимали VI ранговое место (удельный вес $6,0 \pm 0,79\%$), что достоверно отличается от аналогичного показателя в период 2009–2011 гг. ($p < 0,05$) и характеризует эффективность иммунопрофилактики против пневмококковой инфекции в организованном коллективе.

Выводы

1. По результатам ретроспективного анализа заболеваемости внебольничной пневмонией за 2011–2016 гг. нами выявлено, что динамика показателей заболеваемости ВП имела тенденцию роста. В период с 2014 по 2016 г. уровень заболеваемости ВП по АК превышал уровень заболеваемости по РФ. Возможно, это связано с недостаточным объемом вакцинации в регионе или отсроченным началом вакцинации по сравнению с РФ. Также можно предположить, что рост показателя заболеваемости в регионе связан с улучшением качества регистрации случаев ВП. Наибольший средний показатель заболеваемости ВП выявлен среди детей – $589,6 \pm 4,9^0 / 0000$ соответствующего населения. Основной вклад в структуру заболевших ВП внесли взрослые – $70,0 \pm 0,2\%$. Среди этиологически расшифрованных ВП наибольший удельный вес составили бактериальные ВП – $96,4 \pm 0,1\%$. Доля пневмококковых ВП в этой же структуре

была равной $0,4 \pm 0,0\%$, что противоречит литературным данным. Это, а также снижение процента уточнения этиологии ВП в регионе по данным официальной статистики со $100 \pm 0,0\%$ в 2011 году до $22,6 \pm 0,4\%$ в 2016 г. может свидетельствовать о низком уровне определения возбудителя ВП. Следовательно, реальных данных об этиологической структуре ВП в регионе нет.

2. В АК за рассмотренный период отмечен рост заболеваемости ОСО. Наибольший средний показатель заболеваемости ОСО был отмечен среди детей и составил $2108,5 \pm 9,3^0 / 0000$ соответствующего населения. Динамика заболеваемости детей определилась разнонаправленностью роста и снижением показателя с периодичностью в 1 год с 2011 до 2015 г. Но в 2016 году смены направления динамики заболеваемости в сторону роста не произошло. Однако показатель заболеваемости среди детей в 2016 году не имел статистически значимых различий со средним показателем заболеваемости детей за исследуемый период ($2074,3 \pm 22,0$ и $2108,5 \pm 9,3^0 / 0000$ соответствующего населения, $p > 0,05$). Следовательно, можно предположить, что внедрение в Национальный календарь профилактических прививок вакцинации против пневмококковой инфекции на начальном этапе не оказало существенного влияния на заболеваемость ОСО в крае. Основную долю заболевших ОСО составляло взрослое население – $50,9 \pm 0,3\%$.

3. Динамика заболеваемости БМ в регионе характеризовалась тенденцией к снижению. Наибольший показатель заболеваемости БМ был среди детей и составил $2,9 \pm 0,8$ на 100 тыс. соответствующего населения. Основную долю заболевших БМ составили взрослые, удельный вес которых составил $76,2 \pm 2,5\%$. Наибольший удельный вес в этиологической структуре БМ пришелся на пневмококковые менингиты – $55,2 \pm 9,2\%$.

4. Ретроспективный анализ частоты заболеваний, схожих по клиническим проявлениям с пневмококковой инфекцией, у детей, получивших не менее двух доз вакцины против пневмококковой инфекции, доказал, что после вакцинации частота заболеваемости была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем до нее. При изучении общей заболеваемости детского организованного коллектива выявлено, что болезни органов дыхания, удельный вес которых составил $34,69 \pm 1,37\%$ до вакцинации, достоверно отличается от аналогичного показателя на фоне иммунопрофилактики ($6,0 \pm 0,79\%$, $p < 0,05$) и характеризует качество иммунизации против пневмококковой инфекции в данном организованном коллективе.

5. С учетом выявленных эпидемиологических особенностей пневмококковой инфекции на территории Алтайского края необходимо разработать региональные рекомендации по оптимизации профилактики данной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В.К., Озерского Н.А., Фёдорова А.М. Справочник Иммунопрофилактика. 2011. М.: Союз педиатров России, 2011. 178 с.
Tatochenko V.K., Ozerskogo N.A., Fyodorova A.M. Spravochnik Immunoprofilaktika. 2011. M.: Soyuzu pediatrov Rossi, 2011. 178 s.
2. Кривопалов А.А., Фанта И.В. Острый средний отит: эпидемиология, классификация, этиология и лечение. Медицинский совет. 2016. № 4. С. 53-55.
Krivopalov A.A., Fanta I.V. Ostryj srednij otit: epidemiologiya, klassifikatsiya, etiologiya i lechenie. Medicinskij sovet. 2016. № 4. S. 53-55.

3. O'Brien K.L. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009. № 374. P. 893-902.

4. Лобзин Ю.В. и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих различные нозологические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии*. 2013. № 5 (4). С. 36-42.

Lobzin Yu.V. i soavt. Serotipy Streptococcus pneumoniae, vyzyvayushhix vedushhie nozologicheskie formy pnevmokokkovyx infekcij. Zhurnal infektologii. 2013. № 5 (4). S. 36-42.

5. Мартынова Г.П. и др. Пневмококковая инфекция у детей. *Медицинский алфавит*. 2013. № 1. С. 12-16.

Martynova G.P. i soavt. Pnevmonokokkovaya infekciya u detej. Medicinskij alfavit. 2013. № 1. S. 12-16.

6. Pettigrew M.M., Gent J.F., Pyles R.B. Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. *J. Clin. Microbiol.* 2011. № 11 (49). P. 3750-3755.

7. Sakai F. et al. Single-plex quantitative assays for the detection and quantification of most pneumococcal serotypes. *PloS one*. 2015. № 10 (3). P. 47-54.

8. Бугайчук О.В., Радциг Е.Ю. Этиология острого среднего гнойного отита у детей дошкольного возраста. *Вестник РГМУ*. 2015. № 1. С. 38-40.

Bugajchuk O.V., Radcig E.Yu. Etiologiya ostrogo srednego gnojnogo otita u detej doshkol'nogo vozrasta. Vestnik RGMU. 2015. № 1. S. 38-40.

9. Сафьянова Т.В. Некоторые особенности распространенности внебольничной пневмонии и острого среднего отита на территории в Алтайском крае. *МедиАль*. 2014. № 3 (13). С. 78-80.

Saf'yanova T.V. Nekotorye osobennosti rasprostranennosti vnebol'nichnoj pnevmonii i ostrogo srednego otita na territorii v Altajskom krae. MediAl'. 2014. № 3 (13). S. 78-80.

10. Голоднова С.О. и соавт. Медицинские работники как группа риска по пневмококковой инфекции. *Медицинский альманах*. 2014. № 4 (34). С. 30-34.

Golodnova S.O. i soavt. Medicinskie rabotniki kak gruppa riska po pnevmokokkovoj infekcii. Medicinskij al'manax. 2014. № 4 (34). S. 30-34.

11. Брико Н.И. и др. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций: Учебно-методический комплекс. М.: Ремедиум Приволжье, 2013. 280 с.

Briko N.I. i dr. Immunoprofilaktika pnevmokokkovyx infekcij: Uchebno-metodicheskij kompleks. M.: Remedium Privolzh'e, 2013. 280 s.

12. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Современная клинко-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. *Лечащий врач*. 2012. № 4. С. 79-84.

Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S. Sovremennaya kliniko-epidemiologicheskaya charakteristika pnevmokokkovyx infekcij. Lechashhij vrach. 2012. № 4. S. 79-84.

13. Бисенова Н.М., Абжалова А.Б. Микробный пейзаж мокроты больных с респираторными инфекциями. *Науч. журн. национальные приоритеты России: спец. выпуск*. 2009. № 2. С. 236-237.

Bisenova N.M., Abzhalova A.B. Mikrobnij pejzazh mokroty bol'nyx s respiratornymi infekcijami. Nauch. zhurn. nacional'nye prioritety Rossii: spec. vypusk. 2009. № 2. S. 236-237.

