

## ПЕДИАТРИЯ

### Авторы номера

Фурман Е.Г.  
Геппе Н.А.  
Горелов А.В.  
Воронкова О.В.  
Шерман В.Д.  
Лукушкина Е.Ф.  
Кондратьева Е.И.  
Старикова Е.Г.  
Воронкова А.Ю.  
Одинаева Н.Д.  
Федоров И.А.  
Рыбакова О.Г.  
Карпович Е.И.  
Максимова О.Г.  
Малявина У.С.  
Махарова Н.В.  
Пушкарева Ю.Э.  
Ханды М.В.  
Озерская И.В.  
Панченко А.С.  
и другие

### Дмитрий Николаевич Дегтярёв

Интервью с профессором, заведующим кафедрой неонатологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России, главным внештатным специалистом неонатологом Минздрава России по Центральному федеральному округу читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 11 (155), 2018

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Педиатрия № 11 (155), 2018

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Индексируется импакт-фактор РИНЦ: 5-летний 2017 — 0,402

Главный редактор «Доктор.Ру» Педиатрия Гепле Н.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Алмакин О.А., д. м. н., профессор  
Карпович Е.И., д. м. н.  
Мещеряков В.В., д. м. н., профессор  
Панков Д.Д., д. м. н., профессор  
Сметанина Н.С., д. м. н., профессор  
Фурман Е.Г., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор  
Цуканов В.В., д. м. н., профессор  
Эрдес С.И., д. м. н.

Директор журнала  
Антониади Е.Г., antoniadi@rusmg.ru

Медицинский советник  
Елисова О.В., к. м. н., proekt@rusmg.ru

Реклама  
reklama@rmevent.ru

Шеф-редактор  
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е.А., design@rusmg.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции  
107078, г. Москва,  
ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-13286 от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО «Юнион Принт»  
Периодичность: 11 номеров в год  
Тираж: 10 000 экз.

На сайте [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присваивается DOI

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»: на полугодие — 18413; на год — 80366

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ  
№ 11 (155), 2018

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Д.Н. Дегтярёв:** «Сегодня перинатология и неонатология относятся к наиболее интенсивно развивающимся областям медицины»

## ПЕДИАТРИЯ

- 6–9 **Функциональное состояние поджелудочной железы при семейной средиземноморской лихорадке у детей**  
Крутихина С.Б., Горелов А.В., Борисова Е.В.
- 10–14 **Генотипы *PaA15G2R1* и *IbA10G2 Cryptosporidium* при гастроэнтерите у детей в возрасте до 5 лет**  
Старикова Е.Г., Шубина Н.И., Воронкова О.В., Яровой Н.Д.
- 15–20 **Влияние дефицита витамина D на клинические проявления муковисцидоза у детей Московского региона**  
Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Одинаева Н.Д.
- 21–26 **Особенности церебрального кровотока у младших школьников, оказавшихся в экстремальных условиях**  
Глушко Ю.В., Ершова И.Б.
- 27–30 **Влияние физических нагрузок на морфологический состав красной крови у подростков Якутии**  
Гаврильева К.С., Ханды М.В., Соловьёва М.И., Винокурова С.П., Махарова Н.В.
- 31–34 **Аффективно-респираторные приступы у ребенка с фенилкетонурией: вопросы дифференциальной диагностики**  
Лукушкина Е.Ф., Карпович Е.И., Колбасова Е.В., Конурин О.В., Аксянова Х.Ф., Долганова Е.М.
- 35–37 **Случай спинальной мышечной атрофии I типа в сочетании с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией**  
Пушкарева Ю.Э., Федоров И.А.
- 38–42 **Случай синдрома Пирсона у грудного ребенка. Клиническое наблюдение**  
Панченко А.С., Максимова О.Г., Мацева Е.П., Кряжева О.И., Степанова Н.В., Ерохина Т.М.

## АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- 43–49 **Астматический статус в детском возрасте: клиническая практика и тактика ведения больных бронхиальной астмой**  
Фурман Е.Г., Каржавина Л.И., Пономарёва М.С., Хузина Е.А.
- 50–56 **Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом**  
Озерская И.В., Гепле Н.А., Малявина У.С.
- 57–60 **Микробиота респираторного тракта у детей при тяжелой бронхиальной астме**  
Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э., Рыбакова О.Г.
- 60 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**
- 61–64 **НОВОСТИ**

Анонс

## ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

- статью, посвященную инновационному подходу к диагностике бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом
- материал об особенностях определения фагоцитоза и гуморального иммунитета у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа (HHV-6)
- публикацию по результатам исследования микробиологического состава зубного налета у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом

## INTERVIEW

- 4–5 **Professor D.N. Degtyarev:** “Modern perinatology and neonatology are the most actively developing areas of medicine”

## PEDIATRICS

- 6–9 **Pancreatic Gland’s Functional Status in Children with Familial Mediterranean Fever**  
S.B. Krutikhina, A.V. Gorelov, E.V. Borisova
- 10–14 **IIaA15G2R1 and IbA10G2 Genotypes of *Cryptosporidium* in Gastroenteritis in Children of up to 5 Years Old**  
E.G. Starikova, N.I. Shubina, O.V. Voronkova, N.D. Yaravoy
- 15–20 **Impact of Vitamin D Deficit Over Clinical Signs of Cystic Fibrosis in Children from Moscow Region**  
E.I. Kondratyeva, E.K. Zhekaite, A.Yu. Voronkova, V.D. Sherman, N.D. Odinaeva
- 21–26 **Characteristics of Cerebral Blood Flow in Younger Schoolchildren in Emergencies**  
Yu.V. Glushko, I.B. Ershova
- 27–30 **Impact of Exercises on the Morphological Composition of Erythrocytes in Young Population of Yakutia**  
K.S. Gavrilieva, M.V. Khandy, M.I. Solovieva, S.P. Vinokurova, N.V. Makharova
- 31–34 **Affective-Respiratory Attacks in Children with Phenylketonuria: Issues of Differential Diagnostics**  
E.F. Lukushkina, E.I. Karpovich, E.V. Kolbasova, O.V. Konurina, Kh.F. Aksyanova, E.M. Dolganova
- 35–37 **A Case of Spinal Muscular Atrophy, Type I, in Combination with Antenatal Cytomegalovirus Infection**  
Yu.E. Pushkareva, I.A. Fedorov
- 38–42 **A Case of Pearson Syndrome in an Infant: Clinical Observation**  
A.S. Panchenko, O.G. Maksimova, E.P. Matsekha, O.I. Kryazheva, N.V. Stepanova, T.M. Erokhina

## ALLERGOLOGY

- 43–49 **Status Asthmaticus at an Early Age: Clinical Practice and Management of Patients with Bronchial Asthma**  
E.G. Furman, L.I. Karzhavina, M.S. Ponomaryova, E.A. Khuzina
- 50–56 **Characteristic Features of the Respiratory Epithelium in Children with Asthma and Allergic Rhinitis**  
I.V. Ozerskaya, N.A. Geppe, U.S. Malyavina
- 57–60 **Respiratory Tract Microbiota in Children with Severe Bronchial Asthma**  
I.A. Fedorov, Yu.E. Pushkareva, O.G. Rybakova

## 60 LIST OF ABBREVIATIONS

## 61–64 NEWS

### Announcement

### SEE NEXT ISSUE:

- an article dedicated to the innovative approach to diagnostics of broncho-obstructive syndrome in children with cystic fibrosis
- a work on specifics of detection of phagocytosis and humoral immunity in children infected with human herpes virus type 6 (HHV-6)
- a publication based on the results of the study of the microbiological composition of dental deposit in children with bronchial asthma and atopic dermatitis

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Pediatrics  
No. 11 (155), 2018

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
5-year impact factor (2017): 0.402

**Editor-in-Chief**  
Doctor.Ru Pediatrics  
N.A. Geppe, Professor, Doctor of Medical Sciences

**Science Editors:**  
O.I. Admakin, Professor, Doctor of Medical Sciences  
E.I. Karpovich, Doctor of Medical Sciences  
V.V. Mescheryakov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
D.D. Pankov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
N.S. Smetanina, Professor, Doctor of Medical Sciences  
E.G. Furman, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences  
V.V. Tsukanov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
S.I. Erdes, Doctor of Medical Sciences

**Journal Director**  
E.G. Antoniadi, [antoniadi@rusmg.ru](mailto:antoniadi@rusmg.ru)

**Medical Counselor**  
O.V. Elisova, [proekt@rusmg.ru](mailto:proekt@rusmg.ru)

For advertising inquiries please contact us at:  
[reklama@rmevent.ru](mailto:reklama@rmevent.ru)

**Managing Editor**  
E.B. Sergeeva, [eb.sergeeva@rusmg.ru](mailto:eb.sergeeva@rusmg.ru)

**Journal layout and color scheme**  
E.A. Beleseva, [design@rusmg.ru](mailto:design@rusmg.ru)

**Photos**  
Front cover and page 4: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

**Journal Central Office:**  
23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: +7 (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: Union Print LLC  
Frequency: 11 issues a year  
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Председатель:** **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва

**Антиониади Е.Г.**, г. Москва; **Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### ■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

**Боровик Т.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Короткий Н.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревакина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сизякина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

### ■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

**Арьков В.В.**, д. м. н., профессор РАН, г. Москва  
**Губайдуллин Р.Р.**, д. м. н., г. Москва  
**Кочетков А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Проценко Д.Н.**, к. м. н., г. Москва  
**Рассулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Бакулин И.Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Бордин Д.С.**, д. м. н., г. Москва  
**Веселов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

### ■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Андреева Е.Н.**, д. м. н., г. Москва  
**Анциферов М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дедов И.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петунина Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Прилепская В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Радзинский В.Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Савельева Г.М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сутурина Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

**Авдеев С.Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Аксёнова В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Боева О.И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь  
**Бокерия О.Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Вёрткин А.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Генс Г.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Илькович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Калинкин А.Л.**, к. м. н., г. Москва  
**Карпова Е.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Маев И.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мазуров В.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Мартынов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Фитце И.**, д. м. н., профессор, Германия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар

### ■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

**Гусев Е.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Тиганов А.С.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турбина Л.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ПЕДИАТРИЯ

**Бельмер С.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Горелов А.В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дронов И.А.**, к. м. н., доцент, г. Москва  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск  
**Козлова Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск  
**Кондюрина Е.Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Лукушкина Е.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород  
**Малахов А.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Подчерняева Н.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревакина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

### MANAGING EDITORIAL BOARD

**Chairman:** V.N. Krasnov

E.G. Antoniadis, N.A. Geppes, Yu.A. Karpov, L.V. Luss, A.G. Malyavin, I.N. Pasechnik, A.N. Razumov, M.B. Khamoshina, E.I. Shmelev, P.L. Shcherbakov

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

#### Allergology and Dermatology

T.E. Borovik, N.I. Il'ina, N.G. Korotkiy, R.V. Petrov, V.A. Revyakina, L.P. Sizyakina

#### Anesthesiology and Critical Care Medicine

V.V. Arkov, R.R. Gubaidullin, A.V. Kochetkov, A.M. Ovechkin, D.N. Protsenko, M.A. Rassulova, E.A. Turova

#### Gastroenterology

I.G. Bakulin, D.S. Bordin, V.V. Veselov, A.M. Nepochipai, M.F. Osipenko, Yu.G. Starikov,

V.V. Tsukanov, A.A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

#### Gynecology and Endocrinology

E.N. Andreeva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov, N.A. Petunina, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva, V.N. Serov, L.V. Suturina, I.F. Fatkullin, M.V. Shestakova

#### Cardiology Internal Medicine

S.N. Avdееv, V.A. Aksyonova, O.I. Boeva, O.L. Bokeria, E.Yu. Vasilieva, A.L. Vyorkin, G.P. Guens, M.M. Il'kovich, A.L. Kalinkin, E.P. Karpova, I.V. Maev, V.I. Mazurov,

A.I. Martynov, I.V. Misnikova, I.E. Stepanyan, I. Fietze, I.E. Chazova, N.E. Tchernehovskaya, M.A. Shkolnikova, L.V. Shulzhenko

#### Neurology and Psychiatry

E.I. Gusev, M.M. Oadinak, A.S. Tiganov, L.G. Turbina, V.K. Shamrey, N.N. Yakhno

#### Pediatrics

S.V. Belmer, A.V. Gorelov, I.A. Dronov, T.V. Zabolotskiy, L.V. Kozlova, E.G. Kondyurina, I.Ya. Kon', E.F. Lukushkina, A.B. Malakhov, N.S. Podtchernyaeva, V.A. Revyakina, V.M. Studenikin, V.K. Tatochenko, M.Yu. Shcherbakova

## «Сегодня перинатология и неонатология относятся к наиболее интенсивно развивающимся областям медицины»



*Дегтярёв Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова). Главный внештатный специалист неонатолог Минздрава России по Центральному федеральному округу.*

*Председатель совета Общественной организации содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов».*

*Автор более 200 научных работ, в том числе 8 клинических руководств и монографий.*

*Награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством II степени», медалью «В память 850-летия Москвы», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», грамотами Министерства здравоохранения Российской Федерации и Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).*

— **Уважаемый Дмитрий Николаевич, расскажите, пожалуйста, об основных направлениях работы по совершенствованию системы перинатальной медицинской помощи детям в России.**

— Отмечу, что полноценная (с медико-организационной точки зрения) система оказания перинатальной помощи в нашей стране сформировалась сравнительно недавно. Большую роль в ее становлении сыграла успешная реализация Федеральной целевой программы по строительству современных перинатальных центров в субъектах Российской Федерации. Такие центры относятся к медицинским организациям третьего функционального уровня. В их задачи входят оказание всех видов специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным детям, консультативно-диагностическая и лечебная поддержка деятельности учреждений первого и второго функциональных уровней, своевременная транспортировка наиболее сложных пациентов, включая беременных с внутриутробно выявленными заболеваниями плода и больных новорожденных.

Региональные перинатальные центры тесно взаимодействуют с многопрофильными больницами и специализированными педиатрическими стационарами и обеспечивают координацию усилий по профилактике, диагностике и лечению перинатальных заболеваний.

От того, насколько эффективно работают региональные учреждения, зависит уровень неонатальной и младенческой смертности в стране в целом.

Построенные в последнее десятилетие, перинатальные центры оснащены самым современным медицинским оборудованием, но качество их деятельности в регионах разное. В этой связи можно выделить несколько перспективных направлений повышения эффективности перинатальной помощи.

Во-первых, большое значение имеет повышение квалификации врачей — акушеров-гинекологов, неонатологов и анестезиологов-реаниматологов перинатальных центров. С этой целью на базе НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова (директор центра — академик РАН Г.Т. Сухих) и профильных кафедр Сеченовского университета (ректор — академик РАН П.В. Глыбочко) созданы медицинские симуляционно-тренинговые центры для обучения практических врачей и медицинских сестер. Их задачей является не только обеспечение внедрения новых технологий в практику, но и помощь в подготовке врачей-тренеров, призванных передавать навыки и знания коллегам в учреждениях первого и второго уровней. Благодаря этой работе в ближайшей перспективе во всех перинатальных центрах будут развернуты локальные симуляционно-тренинговые центры.

Вторым важным направлением являются совершенствование мониторинга состояния беременных и новорожденных

высокого риска и дальнейшее развитие телемедицинского консультирования.

Третье направление — создание современных клинических рекомендаций в области медицины плода и новорожденного. Их разработка станет итогом совместной деятельности экспертов Российского общества акушеров-гинекологов, Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины и Российского общества неонатологов.

— **Какие методы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении внедряются сегодня?**

— Дети, родившиеся ранее 32-й недели беременности, практически не имеют шансов на выживание без создания условий, максимально приближенных к внутриутробным. Поэтому большинство разработок в области неонатологии направлено на совершенствование оборудования и лекарственных технологий, обеспечивающих маловесному ребенку комфортную температуру тела, устойчивое дыхание, необходимое для быстрого роста организма. В последние годы все больше внимания уделяется решению проблемы защиты незрелого мозга от перинатального повреждения, созданию оптимальных условий для участия родителей в развивающем уходе.

Для уменьшения числа инвазивных диагностических процедур в НМИЦ АГП

имени В.И. Кулакова разрабатываются бесконтактные методы, основанные на масс-спектрометрическом анализе молекулярного состава выдыхаемого воздуха и мочи. Обнадеживающие результаты при лечении пациентов с тяжелыми инвалидизирующими осложнениями дает клеточная терапия. Отечественные и зарубежные специалисты совершенствуют методы фетальной и неонатальной хирургии. Американские врачи, используя последние достижения нанотехнологий и 3D-принтинга, разработали подходы к созданию полупроницаемых мембран, способных одновременно обеспечивать адекватный газообмен, питание и экскрецию продуктов метаболизма у глубоко недоношенных детей. По сути, это предпосылки для создания искусственной плаценты, которая позволит выхаживать детей с абсолютно незрелыми легкими.

Сегодня перинатология и неонатология относятся к наиболее интенсивно развивающимся областям медицины, число инновационных разработок непрерывно растет.

**— Какими заболеваниями чаще всего страдают недоношенные дети? Какие меры необходимо предпринимать, чтобы предупредить развитие тяжелых последствий таких заболеваний?**

— Чаще всего у глубоко недоношенных детей (особенно родившихся с массой тела от 500 до 1500 граммов) выявляются дисфункции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ЦНС (избыточное угнетение или возбуждение, мышечная дистония, нарушение предречьевого развития) и органов чувств (нарушения зрения и слуха), желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции, частые срыгивания). В первые месяцы нередко отставание в физическом развитии и анемия.

В случае раннего выявления и своевременной коррекции таких поражений у большинства недоношенных детей нарушения носят транзиторный характер. При правильном педиатрическом ведении более 90 процентов недоношенных детей к одному-двум годам жизни догоняют своих доношенных сверстников в физическом и нервно-психическом развитии. Для достижения хорошего результата педиатру требуется поддержка неонатолога, детского невролога, офтальмолога, хирурга-ортопеда, лор-врача, семейного психолога, логопеда, а при необходимости и представителей других специальностей.

Чем более недоношенным является ребенок, тем шире круг специалистов, которые должны быть задействованы в программе его реабилитации и ранней реабилитации.

**— В сфере Ваших научных интересов разработка методов диагностики, профилактики и лечения врожденных и неонатальных инфекций. Изменилась ли сегодня структура таких заболеваний?**

— В последние годы отмечаются изменения в этиологической структуре врожденных и перинатальных инфекционных заболеваний у новорожденных и недоношенных детей. Они имеют несколько причин. Во-первых, повысилась чувствительность и специфичность методов лабораторной диагностики за счет широкого использования для детекции ДНК и РНК микроорганизмов полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Это позволило устранить гипердиагностику неонатальных инфекций, вызванных такими распространенными возбудителями, как цитомегаловирус и вирус простого герпеса. Одновременно стали выявляться возбудители врожденных инфекций, о существовании которых ранее большинство неонатологов не подозревало (например, вирус Зика).

Во-вторых, широкое использование населением антибиотиков привело к существенному изменению спектра микроорганизмов на коже и слизистых оболочках матери, колонизирующих организм ребенка при рождении. Наконец, внедрение в неонатологию методов реанимации и интенсивной терапии привело к неизбежному увеличению числа инвазивных процедур, способствующих попаданию в кровь условно-патогенных микроорганизмов, большинство которых в нормальных условиях не способно преодолевать естественные барьеры макроорганизма.

Вышеперечисленные факторы привели к изменению частоты и модификации клинических проявлений таких заболеваний, как врожденная пневмония и неонатальный сепсис.

**— Насколько часто встречаются случаи перинатальных поражений головного мозга? Чем они опасны, каковы их профилактика и лечение?**

— При современном акушерстве перинатальное поражение мозга у доношенных новорожденных — явление относительно редкое (2–3 случая на тысячу). Другое дело, что в нашей

стране пока еще используются устаревшие критерии постановки этого диагноза. С моей точки зрения, часть отечественных неврологов занимается гипердиагностикой. У недоношенных детей частота таких поражений обратно пропорциональна гестационному возрасту: у так называемых поздних недоношенных, чей гестационный возраст составляет от 34 до 36 недель, этот показатель в 2–4 раза выше, чем у доношенных новорожденных, а среди глубоко недоношенных детей, родившихся на 22–24-й неделе беременности (с массой тела менее 750 граммов), он может достигать 70–90 процентов.

Отдаленные последствия перинатальных поражений ЦНС зависят от многих факторов, в первую очередь от выраженности и характера структурных повреждений головного мозга, степени его морфофункциональной зрелости, а также от своевременности и эффективности медико-реабилитационных мероприятий. Кроме того, на частоту и тяжесть последствий перинатальных поражений влияет состояние здоровья матери во время беременности. Так, частота неблагоприятных неврологических исходов выше у детей, родившихся у матерей с тяжелым сахарным диабетом, ожирением второй-третьей степени, преэклампсией.

Профилактика перинатальных поражений ЦНС включает в себя мероприятия по предупреждению невынашивания беременности, повышению уровня акушерской и неонатологической помощи, совершенствованию качества ранней диагностики и реабилитационных мероприятий. В последние годы особые надежды возлагаются на внедрение новых медицинских, в том числе клеточных, технологий.

**— Как можно улучшить подготовку специалистов, оказывающих перинатальную медицинскую помощь?**

— Если коротко, то с помощью совершенствования системы непрерывного медицинского образования акушеров-гинекологов и неонатологов, разработки и внедрения новых учебных программ по перинатологии на базе крупных симуляционно-тренинговых центров, планомерного и повсеместного перехода к аккредитации врачей-специалистов, оказывающих перинатальную помощь женщинам и детям.

Специально для *Доктор.Ру*  
Шемчук И.В.



# Функциональное состояние поджелудочной железы при семейной средиземноморской лихорадке у детей

С.Б. Крутихина<sup>1</sup>, А.В. Горелов<sup>1, 2</sup>, Е.В. Борисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>2</sup> ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

**Цель исследования:** изучение функционального состояния поджелудочной железы (ПЖ) во время и вне приступов семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) у детей, разработка алгоритма терапевтической коррекции нарушения функции ПЖ.

**Дизайн:** рандомизированное групповое сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 66 пациентов в возрасте 4–18 лет с генетически подтвержденной ССЛ: 39 детей в приступном периоде заболевания и 27 — вне приступа. У больных определяли уровни амилазы крови и мочи, панкреатической эластазы 1 (ПЭ-1) кала, оценивали данные копрограммы и УЗИ ПЖ с прандиальной нагрузкой.

**Результаты.** Со стороны желудочно-кишечного тракта преобладали рвота и разжиженный стул, в копрограмме — изменения по панкреатическому типу (48,7% во время приступа и 37,0% вне его). Средние показатели амилазы крови и мочи в приступный и бесприступный периоды, а также при разных мутациях гена *MEFV* не различались. Средние значения ПЭ-1 кала у гетерозигот были ниже, чем у гомозигот и компаунд-гетерозигот. В ходе УЗИ с прандиальной нагрузкой при приступе чаще отмечались изменения размеров ПЖ.

**Заключение.** Для оценки функционального состояния ПЖ у детей с ССЛ следует применять копрологическое исследование в сочетании с УЗИ с прандиальной нагрузкой. Дополнительным маркером может быть ПЭ-1 кала. Терапия микросферическими ферментными препаратами позволяет уменьшить проявления абдоминального болевого синдрома при ССЛ.

**Ключевые слова:** семейная средиземноморская лихорадка, абдоминальная боль, панкреатическая эластаза 1.

**Для цитирования:** Крутихина С.Б., Горелов А.В., Борисова Е.В. Функциональное состояние поджелудочной железы при семейной средиземноморской лихорадке у детей // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 6–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-6-9



## Pancreatic Gland's Functional Status in Children with Familial Mediterranean Fever

S.B. Krutikhina<sup>1</sup>, A.V. Gorelov<sup>1, 2</sup>, E.V. Borisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service of Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance (Rosпотребнадзор), Moscow

**Study Objective:** study of the pancreatic gland's (PG) functional status during and between attacks of familial Mediterranean fever (FMF) in children, development of therapeutic correction algorithms for impaired pancreatic function.

**Study Design:** randomized group comparative study.

**Material and Methods.** The study involved 66 patients aged 4–18 years with genetically confirmed FMF: 39 children during the FMF attack and 27 — between attacks. Amylase levels in blood and urine, faecal pancreatic elastase 1 (PE-1) were determined for the patients, data of coprogram and of postprandial pancreatic ultrasound were assessed.

**Study Results.** Vomiting and thin stool were prevalent gastrointestinal signs, coprogram showed changes according to the pancreatic type (48.7% during attack and 37.0% between attacks). Mean values of amylase levels in blood and urea during attack and attack-free periods, and well as in case of different *MEFV* mutations did not differ. Mean values of faecal PE-1 in heterozygotes were lower than in homozygotes and compound heterozygotes. Postprandial ultrasound tests revealed that changes in pancreatic size were more often during attack periods.

**Conclusion.** Scatology in combination with postprandial pancreatic ultrasound should be used to assess the pancreatic functional status in children with FMF. Faecal PE-1 might be an additional marker. Therapeutic treatment with microspheric enzymatic agents allows reduction of abdominal pain syndrome in FMF.

**Keywords:** familial Mediterranean fever, abdominal pain, pancreatic elastase 1.

**For reference:** Krutikhina S.B., Gorelov A.V., Borisova Ye.V. Pancreatic Gland's Functional Status in Children with Familial Mediterranean Fever. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 6–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-6-9

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, периодическая болезнь) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся периодически рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза. Ген, ответственный за развитие ССЛ (ген *MEFV*), локализован на коротком плече 16-й хромосо-

Борисова Елена Васильевна — к. м. н., заведующая гастроэнтерологическим отделением Университетской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: bor-len@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич — д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: agorelov\_05@mail.ru

Крутихина Светлана Борисовна — ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: svetulkakru@gmail.com

мы. Подавляющее большинство мутаций расположено в экзоне 10, а также в экзонах 2 и 5. На сегодняшний день известно более 300 вариантов последовательностей гена *MEFV* [1].

ССЛ относится к орфанным заболеваниям, в мире им страдают более 100 тысяч человек, в основном представители народов средиземноморского бассейна (евреи-сефарды, турки, армяне, арабы). Частота носительства мутантных вариантов гена *MEFV* колеблется от 1 : 56 у арабов до 1 : 50 у евреев-сефардов и турок [2]. Последними тенденциями являются рост заболеваемости среди армянских детей [3] и увеличение количества случаев ССЛ по всей Европе (в частности, во Франции, Греции, Италии, Бельгии) из-за исторических и недавних миграций [4]. Фиксируется рост заболеваемости в Японии и странах Юго-Восточной Азии [2]. В Российской Федерации также наблюдается рост заболеваемости и носительства генетических мутаций [5].

Наиболее частыми клиническими проявлениями ССЛ у детей являются приступы лихорадки в сочетании с абдоминальными болями и артралгиями [3].

Некоторые исследования показали, что у взрослых пациентов с ССЛ абдоминальный болевой синдром сопровождается различными жалобами со стороны ЖКТ [3, 6]. Частым осложнением ССЛ является амилоидоз почек, ЖКТ и поджелудочной железы [6].

**Цель исследования:** изучить функциональное состояние поджелудочной железы во время и вне приступов семейной средиземноморской лихорадки, разработать терапевтический алгоритм коррекции нарушения функции поджелудочной железы при этом заболевании.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В гастроэнтерологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (заведующая отделением — к. м. н. Борисова Е.В.) под наблюдением находились 66 детей в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст —  $10,2 \pm 1,0$  года) с генетически подтвержденной ССЛ. Ведущими клиническими проявлениями заболевания являлись лихорадка и абдоминальный болевой синдром. Среди больных было 40 (60,6%) мальчиков и 26 (39,4%) девочек; 39 (59,1%) детей находились в приступном периоде ССЛ, 27 (40,9%) детей — вне приступа.

При оценке степени тяжести ССЛ по критериям Tel HaShomer [7] у 21 ребенка (31,8%) выявлена умеренная степень тяжести, у 41 ребенка (62,1%) — средняя степень, 4 ребенка (6,1%) были с тяжелым течением болезни. Наиболее часто встречались компаунд-гетерозиготные ( $n = 26$ ; 39,4%), гомозиготные ( $n = 24$ ; 36,4%) и гетерозиготные мутации ( $n = 16$ ; 24,2%). Средний возраст манифестации ССЛ составил  $2,89 \pm 0,59$  года, у девочек и мальчиков он различался:  $2,56 \pm 0,39$  и  $3,20 \pm 0,43$  года соответственно.

Для изучения функционального состояния поджелудочной железы всем больным были проведены лабораторные исследования (определение уровней амилазы крови и мочи, панкреатической эластазы 1 кала, оценка результатов копрограммы по Н.Г. Плетневой и М.Ю. Денисову) [8] и УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой по патенту Г.В. Римарчук, С.И. Поляковой, А.В. Лебедевой [9].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel «Пакет анализа» (2013) и пакета прикладных программ

SPSS 15.0. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследованных больных ССЛ со стороны ЖКТ самыми частыми были жалобы на рвоту ( $n = 22$ ; 33,3%) и разжиженный стул ( $n = 16$ ; 24,2%). Реже отмечались жалобы на метеоризм ( $n = 1$ ; 1,5%), изжогу и снижение аппетита ( $n = 2$ ; 3,0%). У 19,7% больных ( $n = 13$ ) в анамнезе имелись оперативные вмешательства на брюшной полости.

При оценке результатов копрограммы (рис. 1) обнаружена наибольшая частота панкреатического копрологического синдрома (при наличии в кале нейтрального жира, мышечных волокон, потерявших исчерченность, крахмала, перевариваемой клетчатки, йодофильной флоры): 48,7% случаев (19/39) при приступе, 37,0% (10/27) — вне приступа ( $p = 0,347$ ). Копрограмму без отклонений от нормы имели лишь 2,6% детей (1/39) в приступном периоде и 3,7% (1/27) — вне приступа ССЛ ( $p = 0,790$ ).

Средние показатели амилазы крови и мочи представлены в таблице 1. Как показано в таблице, уровни амилазы крови вне приступа ССЛ были несколько выше, чем в приступном периоде ( $p > 0,05$ ), показатели амилазы мочи у детей во время приступа ССЛ и вне его имели практически равные значения.

В качестве более специфичного показателя функции поджелудочной железы был оценен уровень панкреатической эластазы 1 кала. У детей с ССЛ вне приступа отмечено более низкое содержание эластазы 1 в кале ( $398,84 \pm 109,26$  ед/л) по сравнению с детьми во время приступа ( $451,78 \pm 62,64$  ед/л,  $p = 0,345$ ).

Для выявления влияния мутаций гена *MEFV* анализировались средние показатели амилазы крови и мочи, панкреа-

Рис. 1. Частота копрологических синдромов у больных семейной средиземноморской лихорадкой, %



Таблица 1

Показатели амилазы крови и мочи у больных семейной средиземноморской лихорадкой во время и вне приступов, ед/л

Показатели	Приступ (n = 39)	Вне приступа (n = 27)	P*
Амилаза крови	$64,5 \pm 7,3$	$70,0 \pm 10,5$	0,489
Амилаза мочи	$374,4 \pm 63,8$	$371,4 \pm 83,5$	1,0

\* Критерий Манна — Уитни.

Примечание. В таблицах 1–3 данные представлены в форме  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — ошибка среднего.

Таблица 2

Средние показатели амилазы крови и мочи при различных мутациях гена *MEFV*, ед/л

Показатели	ГЗ (n = 24)	КГТЗ (n = 26)	ГТЗ (n = 16)	P*		
				ГЗ/КГТЗ	КГТЗ/ГТЗ	ГЗ/ГТЗ
Амилаза крови	71,5 ± 5,5	64,5 ± 4,2	63,3 ± 6,2	0,461	0,815	0,534
Амилаза мочи	340,3 ± 34,5	420,6 ± 42,3	345,3 ± 54,5	0,173	0,228	0,772

\* Критерий Манна — Уитни.

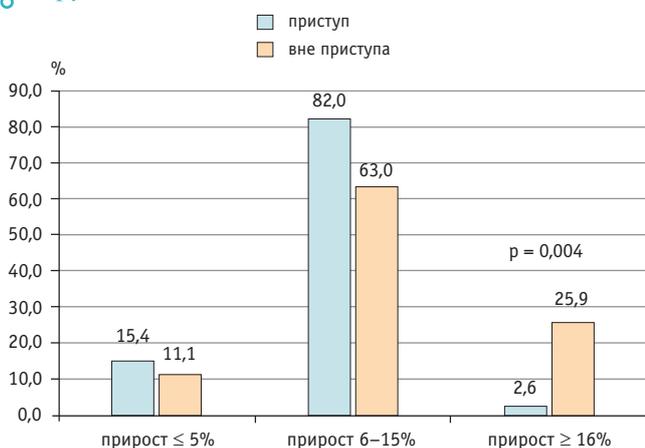
Примечание. В таблицах 2, 3: ГЗ — гомозиготы; КГТЗ — компаунд-гетерозиготы; ГТЗ — гетерозиготы.

Таблица 3

Уровни панкреатической эластазы 1 в кале при различных мутациях гена *MEFV*, мкг/г кала

Показатель	ГЗ (n = 17)	КГТЗ (n = 23)	ГТЗ (n = 10)	ГЗ/КГТЗ	КГТЗ/ГТЗ	ГЗ/ГТЗ
Панкреатическая эластаза 1 кала	437,6 ± 45,7	456,8 ± 41,8	384,4 ± 64,5	0,692	0,422	0,505

Рис. 2. Результаты ультразвукового исследования поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой, %



тической эластазы 1 при гомозиготных, компаунд-гетерозиготных и гетерозиготных мутациях гена *MEFV* (табл. 2). Наиболее высокий уровень амилазы крови выявлен у детей с гомозиготными мутациями ( $p > 0,05$ ). Наибольшая концентрация амилазы в моче отмечена в группе детей с компаунд-гетерозиготными мутациями, что также не являлось специфичным ( $p > 0,05$ ).

Средний уровень панкреатической эластазы 1 кала в группе гетерозигот оказался ниже, чем у гомозигот и компаунд-гетерозигот ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

При анализе корреляционной взаимосвязи по Спирмену выявлена умеренная обратная связь между уровнями панкреатической эластазы 1 в кале и СОЭ ( $r = -0,352$ ,  $p = 0,048$ ).

Всем больным было проведено УЗИ поджелудочной железы натощак и через 2 часа после завтрака с измерением ее размеров. Прирост размеров поджелудочной железы у больных ССЛ показан на рисунке 2. Как видно из рисунка, прирост на 16% и более, что являлось нормой, у пациентов вне приступа встречался статистически значимо чаще, чем у детей во время приступа ( $p = 0,004$ ).

«Золотым стандартом» лечения больных ССЛ является пожизненная терапия колхицином. В настоящее время активно изучаются возможности применения иммунобиологических препаратов. Немаловажным направлением является купи-

рование абдоминального болевого синдрома. С этой целью 29 детям с ССЛ, сопровождавшейся изменениями в копрограмме, сниженными показателями панкреатической эластазы 1 и недостаточным приростом размеров поджелудочной железы по данным УЗИ, была проведена терапия микросферическим ферментным препаратом (панкреатин) в дозе 1000 ЕД/кг в течение 2 недель (26 детей) или одного месяца (3 ребенка).

Эффективность терапии оценивалась по уменьшению/исчезновению абдоминального болевого синдрома, наличию или отсутствию изменений в копрограмме, размерам поджелудочной железы по результатам контрольного УЗИ. В подгруппе детей с приступом ССЛ ( $n = 19$ ) после курса заместительной ферментной терапии в 68,4% случаев прошли боли в животе ( $p < 0,001$ ), у 52,6% пациентов нормализовались показатели копрограммы ( $p < 0,001$ ), нормализация размеров поджелудочной железы по данным УЗИ произошла лишь в 10,5% случаев ( $p > 0,05$ ). В подгруппе детей вне приступа ССЛ ( $n = 10$ ) получены следующие результаты: абдоминальный болевой синдром купировался у 60,0% больных ( $p < 0,01$ ), показатели копрограммы нормализовались также у 60,0% детей ( $p < 0,01$ ), нормализации размеров поджелудочной железы по данным УЗИ удалось достичь у 10,0% пациентов ( $p > 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ) часто отмечаются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, разжиженный стул). В копрограмме как для приступного, так и для внеприступного периода характерны изменения по типу панкреатического копрологического синдрома. Средние показатели амилазы мочи и крови в различные фазы болезни практически не различаются. С помощью УЗИ с прандиальной нагрузкой выявлены изменения размеров поджелудочной железы во время приступа ССЛ. Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы у детей с ССЛ целесообразно использовать копрологическое исследование в сочетании с УЗИ с прандиальной нагрузкой. При длительном течении ССЛ дополнительным показателем может быть панкреатическая эластаза 1 кала, значения которой несколько ниже у детей вне приступа ССЛ и у детей с гетерозиготными мутациями гена *MEFV*. Уровень СОЭ коррелирует с показателями панкреатической эластазы 1 в кале.

Терапия микросферическими ферментными препаратами в течение не менее чем 3 недель позволяет снизить проявления абдоминального болевого синдрома у больных ССЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Debeljak M., Toplak N., Abazi N., Szabados B., Mulaosmanović V., Radović J. et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015; 33(6 Suppl. 94): S19–23.
2. Fujikura K. Global epidemiology of Familial Mediterranean fever mutations using population exome sequences. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2015; 3(4): 272–82. DOI: 10.1002/mgg3.140
3. Ben-Chetrit E., Hayrapetyan H., Yegiazaryan A., Shahsuvaryan G., Sarkisian T. Familial Mediterranean fever in Armenia in 2015: some interesting lessons. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015; 33(6 Suppl. 94): S15–8.
4. Cantarini L., Vitale A., Lucherini O.M., De Clemente C., Caso F., Costa L. et al. The labyrinth of autoinflammatory disorders: a snapshot on the activity of a third-level center in Italy. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34(1): 17–28. DOI: 10.1007/s10067-014-2721-0
5. Лянгасова О.В., Машкина Е.В., Луценко Е.В., Пирумян К.В., Бояджян А.С., Батталов Д.В. и др. Исследование спектра мутаций гена MEFV в Ростовской области. Живые и биокосные системы: электрон. периодич. изд. ЮФУ. 2014; 8. URL: <http://www.jbks.ru/assets/files/content/2014/issue8/article-13.pdf> (дата обращения — 01.11.2018). [Lyangasova O.V., Mashkina E.V., Lutsenko E.V., Pirumyan K.V., Boyadzhyan A.S., Battalov D.V. i dr. Issledovanie spektra mutatsii gena MEFV v Rostovskoi oblasti. Zhivye i biokosnye sistemy: elektron. periodich. izd. YuFU. 2014; 8. (in Russian)]
6. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология.* 2012; 16(2): 49–63.
7. Livneh A., Langevitz P., Zemer D., Zaks N., Kees S., Lidar T. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(10): 1879–85.
8. Плетнева Н.Г., Лещенко В.И. Диагностические возможности копрограммы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998; 8(6): 26–30. [Pletneva N.G., Leshchenko V.I. Diagnosticheskie vozmozhnosti koprogrammy. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1998; 8(6): 26–30. (in Russian)]
9. Полещук Л.А., Пыков М.И., Османов И.М., Хавкин А.И. Современные методы ультразвуковой диагностики патологии поджелудочной железы у детей. *Эффектив. фармакотерапия.* 2011; 30: 16–23. [Poleshchuk L.A., Rykov M.I., Osmanov I.M., Khavkin A.I. Sovremennyye metody ul'trazvukovoi diagnostiki patologii podzheludochnoi zhelezy u detei. *Effektiv. farmakoterapiya.* 2011; 30: 16–23. (in Russian)]



# Генотипы IIaA15G2R1 и IbA10G2 *Cryptosporidium* при гастроэнтерите у детей в возрасте до 5 лет

Е.Г. Старикова<sup>1</sup>, Н.И. Шубина<sup>2</sup>, О.В. Воронкова<sup>1</sup>, Н.Д. Яровой<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2», г. Томск

**Цель исследования:** определение генотипов инфицирующих видов криптоспоридий, вызывающих острые кишечные инфекции у детей в возрасте до 5 лет, и установление особенностей клинического течения криптоспоридиоза в зависимости от генотипа возбудителя.

**Дизайн:** одномоментное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включали детей в возрасте до 5 лет, госпитализированных с признаками гастроэнтерита. Для идентификации криптоспоридий микроскопировали мазки фекалий, окрашенных по Цилю — Нильсену после предварительного концентрирования модифицированным эфир-формалиновым методом. Генотипы криптоспоридий определяли посредством полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Из 26 образцов кала, положительных по криптоспоридиозу, с использованием специфических праймеров (к поверхностному гликопротеину криптоспоридий gp60) в 3 случаях (11,5%, группа 1) выявлены *C. hominis* (генотип IbA10G2), в 10 (38,5%, группа 2) — *C. parvum* (генотип IIaA15G2R1), в 13 образцах (50,0%, группа 3) генотип и вид криптоспоридий определить не удалось. Дети, инфицированные криптоспоридиями IIaA15G2R1, имели более высокую скорость оседания эритроцитов, различие с группой 3 статистически значимо:  $p = 0,036$ . При этом детям группы 3 инфузионная терапия назначалась статистически значимо чаще, чем в первых двух группах:  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Криптоспоридии *C. hominis* и *C. parvum* с генотипами IbA10G2 и IIaA15G2R1 соответственно ответственны за половину случаев криптоспоридиоза у детей до 5 лет.

**Ключевые слова:** криптоспоридиоз, генотип, гастроэнтерит, дети.

**Для цитирования:** Старикова Е.Г., Шубина Н.И., Воронкова О.В., Яровой Н.Д. Генотипы IIaA15G2R1 и IbA10G2 *Cryptosporidium* при гастроэнтерите у детей в возрасте до 5 лет // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 10–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-10-14



## IIaA15G2R1 and IbA10G2 Genotypes of *Cryptosporidium* in Gastroenteritis in Children of up to 5 Years Old

E.G. Starikova<sup>1</sup>, N.I. Shubina<sup>2</sup>, O.V. Voronkova<sup>1</sup>, N.D. Yaravoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk

<sup>2</sup> Medical Unit No.2, Tomsk

**Study Objective:** to identify the genotypes of infecting cryptosporidia causing acute enteric infections in children of up to 5 years old; and to find out the peculiarities of clinical progression of cryptosporidiosis depending on the pathogen gene type.

**Study Design:** cross-sectional study.

**Materials and Methods.** The study enrolled children of up to 5 years old hospitalised with symptoms of gastroenteritis. In order to identify cryptosporidia, microscopic examination of excrement smear was performed after Ziehl-Neelsen staining of samples and preliminary concentration with modified ether formaldehyde. Cryptosporidia gene types were identified by polymerase chain reaction.

**Results.** Out of 26 excrement samples positive for cryptosporidiosis when using specific primers (to surface cryptosporidia glycoprotein gp60) 3 cases (11.5%, group 1) demonstrated *C. hominis* (gene type IbA10G2), 10 cases (38.5%, group 2) — *C. parvum* (gene type IIaA15G2R1); 13 samples (50.0%, group 3) did not allow identifying cryptosporidia gene type. Children infected with IIaA15G2R1 cryptosporidia showed higher erythrocyte sedimentation rate, with statistically significant difference with group 3:  $p = 0.036$ . In group 3, infusion therapy was prescribed more often than in the other two groups:  $p < 0.05$ .

**Conclusion.** *C. hominis* and *C. parvum* cryptosporidia with IbA10G2 and IIaA15G2R1 gene types, respectively, caused a half of all cryptosporidiosis cases in children of up to 5 years old.

**Keywords:** cryptosporidiosis, gene type, gastroenteritis, children.

**For reference:** Starikova E.G., Shubina N.I., Voronkova O.V., Yaravoy N.D. IIaA15G2R1 and IbA10G2 Genotypes of *Cryptosporidium* in Gastroenteritis in Children of up to 5 Years Old. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 10–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-10-14

**К**риптоспоридиоз представляет собой протозойное заболевание с преимущественным поражением ЖКТ, клинически протекающее в форме гастроэнтеритов различной степени тяжести.

В настоящее время идентифицирован 31 вид криптоспоридий. Криптоспоридии являются одноклеточными паразитами, они широко распространены в природе, инфицируют диких и домашних животных, а также являются

Воронкова Ольга Владимировна — д. м. н., доцент, профессор кафедры биологии и генетики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2. E-mail: voronkova-ov@yandex.ru

Старикова Елена Григорьевна — д. м. н., ассистент кафедры биологии и генетики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2. E-mail: elena.g.starikova@yandex.ru

Шубина Наталья Ивановна — врач-инфекционист ОГБУЗ «МСЧ № 2». 634041, г. Томск, ул. Белы Куна, д. 3. E-mail: natalva.i.shubina@Haii.com  
Яровой Николай Дмитриевич — студент 5-го курса медико-биологического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2. E-mail: koly-yarovoy@yandex.ru

вторым по значимости (после ротавируса) этиологическим фактором острых кишечных инфекций (ОКИ) у человека. Доказано, что криптоспоридии вызывают наиболее тяжелые случаи диареи у детей в возрасте до 5 лет, нередко приводящие к летальному исходу [1].

Криптоспоридии имеют моноксенный цикл развития, протекающий в ЖКТ одного хозяина. Инфицирование человека происходит при заглатывании ооцист, из которых в тонком кишечнике высвобождаются спорозоиты, проникающие в щеточную каемку энтероцитов. Далее следуют повторяющиеся циклы спорогонии либо гаметогонии с образованием ооцист. Повреждение стенки тонкого кишечника в результате жизнедеятельности паразита сопровождается такими клиническими симптомами, как частый водянистый стул, боль в животе, повышение температуры тела; позднее развивается синдром мальабсорбции [2].

Способность вызывать ОКИ у человека установлена для 20 видов криптоспоридий. Наиболее часто вспышки ОКИ и спорадические случаи диареи во всем мире сопряжены с инфицированием двумя видами криптоспоридий: *Cryptosporidium hominis* и *C. parvum*. Отдельные генотипы *C. hominis* и *C. parvum* идентифицируют на основании секвенирования гликопротеина gp60. Последний является наиболее информативным генетическим маркером для генотипирования изолятов криптоспоридий [3].

Изучение распространенности криптоспоридиоза у ВИЧ-инфицированных лиц показало, что клиническое течение заболевания находится в зависимости от того, какие виды и генотипы возбудителя преобладают у пациента. Так, инфекция, вызванная *C. hominis* (генотипов Id и Ib), *C. parvum*, *C. canis*, *C. felis*, ассоциирована с более тяжелым клиническим течением криптоспоридиоза и характеризуется хронической диареей и значительной потерей массы тела [4]. Принимая во внимание зависимость клинической картины криптоспоридиоза от генотипического профиля возбудителя, а также различающуюся вирулентность генотипических вариантов криптоспоридий в отношении организма человека, следует отметить, что молекулярно-биологическая диагностика (генотипирование) паразита играет важную роль в определении риска тяжелого течения заболевания, развития осложнений, а также контагиозности инфекции для окружающих [5].

**Цель исследования:** определение генотипов инфицирующих видов криптоспоридий, вызывающих острые кишечные инфекции у детей в возрасте до 5 лет, и установление особенностей клинического течения криптоспоридиоза в зависимости от генотипа возбудителя.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось одномоментным. В него включали больных, госпитализированных в инфекционное отделение Медико-санитарной части № 2 (г. Томск). Анализ кала (выявление ооцист криптоспоридий, ПЦР) выполняли на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) Минздрава России (г. Томск).

Проведение работы одобрено этическим комитетом СибГМУ Минздрава России (протокол № 5123 от 27.12.2017).

Обследованы 98 детей в возрасте до 5 лет включительно, которые поступили в инфекционный стационар с марта по май 2017 г. Все дети были госпитализированы в порядке скорой медицинской помощи в связи с повышением температуры до 38–39 °С, жидким водянистым стулом от 3 до 10 раз в сутки, слабостью, снижением аппетита; в некоторых случаях

отмечалась рвота. Родители (опекуны) всех обследованных пациентов после разъяснения в доступной для них форме информации об объемах и характере медицинских манипуляций, а также о возможных последствиях их проведения давали свое письменное согласие на участие ребенка в исследовании.

Материалом для исследования служил кал. Для концентрирования ооцист криптоспоридий применяли устройство одноразового использования Mini Parasep (Diasys Ltd, США). Приготовление препаратов осуществляли следующим образом: на обезжиренное предметное стекло наносили осадок, полученный после концентрирования кала, высушивали на воздухе; далее мазки окрашивали по Цилю — Нильсену (ЭКОлаб, Россия). Окрашенные препараты микроскопировали с иммерсионной системой на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Ооцисты криптоспоридий, окрашенные по Цилю — Нильсену, имели вид округлых красных образований диаметром 3–5 мкм.

Выделение ДНК возбудителя проводили спиртовым преципитатным методом. Для разрушения ооцист использовали бусины silica-zir (BioSpec Products, США) различного диаметра. Количество выделенной ДНК, а также присутствие примесей определяли на спектрофотометре NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США).

Генотипирование криптоспоридий выполняли методом ПЦР. ДНК амплифицировали посредством ПЦР с применением флюорофора FAM и гасителя флюоресценции BHQ-1 на амплификаторе Mini Opticon (Bio-Rad, США). ПЦР проводили в объеме 25 мкл, реакционная смесь содержала буфер K25 (× 1), 0,2 mM dNTP, 300 nM праймеров, 0,5 ед. акт. SmartAq ДНК-полимеразы, блокированной антителами (Биолабмикс, Россия).

Использовали праймеры, позволяющие специфично амплифицировать фрагменты ДНК криптоспоридий:

- 1) *C. parvum* (генотип IIaA15G2R1):
  - Forward 5'-GAGGAAGGTAGTGAAGACGATG-3';
  - Probe FAM-CCAGCTCAAAGTGAAGCGCAAC-BHQ1;
  - Reverse 5'-GGTGCATAGACGATAGTGTAGG-3';
- 2) *C. hominis* (генотип IbA10G2):
  - Forward 5'-CCGTATAGTCTCCGCTGATTC-3';
  - Probe FAM-TCTCCGCATCTGCTTCTCTTGC-BHQ1;
  - Reverse 5'-GCCACCTTGAGTATCTGTGCC-3'.

Для каждой пары праймеров были подобраны оптимальные режимы амплификации путем варьирования температуры отжига, состава амплификационного буфера, а также параметров амплификационного цикла.

Полученные результаты проанализированы при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (25%; 75%), описание качественных показателей — с приведением абсолютной и относительной частоты встречаемости. Межгрупповое сравнение количественных показателей независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела — Уоллиса, качественных показателей — с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Для внутригруппового сравнения количественных показателей двух независимых выборок применяли U-критерий Манна — Уитни, качественных показателей —  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 26 (26,5%) из 98 детей, госпитализированных по поводу ОКИ, в фекалиях определялись ооцисты криптоспоридий.

В результате ПЦР ДНК криптоспоридий, проведенной с использованием специфических праймеров, у 3 из 26 (11,5%) пациентов было установлено наличие возбудителей, относящихся к генотипу IbA10G2 *C. hominis*, у 10 (38,5%) детей — к генотипу IIaA15G2R1 *C. parvum*. В 13 (50,0%) образцах отсутствовали фрагменты ДНК, комплементарные подобранным праймерам к генотипам IbA10G2 *C. hominis* и IIaA15G2R1 *C. parvum*, генотип и вид криптоспоридий установить не удалось.

Для анализа особенностей клинического течения заболевания в зависимости от генотипа возбудителя все пациенты с криптоспоридиозом были разделены на три группы: *первую группу* составили больные, у которых были обнаружены *C. hominis* (генотип IbA10G2); *вторую группу* — больные, позитивные по *C. parvum* (генотип IIaA15G2R1); в *третью группу* вошли пациенты, инфицированные криптоспоридиями с иными генотипами. Дети первой группы были в возрасте 12 (n = 1) и 24 (n = 2) месяцев, второй группы —

12 (11,5; 24) месяцев, третьей — 36 (12; 42) месяцев. Первая группа состояла только из мальчиков, во вторую группу входили 5 (50,0%) девочек и 5 (50,0%) мальчиков, в третью — 8 (61,5%) девочек и 5 (38,5%) мальчиков. По возрасту группы не различались (p = 0,158).

В результате сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей ОКИ, вызванной разными генотипами криптоспоридий, было установлено, что значения температуры тела, частота стула и общее количество лейкоцитов в крови у больных исследуемых групп статистически значимых различий не имеют. При этом СОЭ в группе детей, зараженных *C. parvum*, оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов с неидентифицированным генотипом криптоспоридий (p = 0,036). По характеру течения заболевания группы различий не имели (табл.).

Следует отметить, что в случае инфицирования детей криптоспоридиями, не относящимися к изучаемым генотипам,

Таблица

Клинико-лабораторные особенности криптоспоридиоза у детей в зависимости от генотипа возбудителя и назначенное лечение

Показатели	Группа 1 (n = 3)	Группа 2 (n = 10)	Группа 3 (n = 13)	Межгрупповые различия	Внутригрупповые различия
Число дефекаций*	2; 3; 5	5 (2; 10)	3 (2; 5)	p = 0,434	–
Температура тела, °С*	38,0; 38,5; 38,5	38,8 (38,3; 39,5)	39,0 (38,0; 39,7)	p = 0,567	–
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л*	6,0; 13,0; 14,1	13,3 (12,6; 17,0)	9,3 (7,4; 15,1)	p = 0,117	–
СОЭ, мм/ч*	8; 10; 37	10,5 (8,0; 17,5)	6,0 (4,5; 9,5)	<b>p = 0,023</b>	p <sub>1-3</sub> = 0,082 <b>p<sub>2-3</sub> = 0,036</b> p <sub>1-2</sub> = 0,864
Волнообразное течение ОКИ, абс. (%)	0 (0,0)	1 (10,0)	2 (15,4)	p = 0,740	–
Повторная госпитализация, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	p = 1,000	–
<b>Сопутствующие патогены, абс. (%)</b>					
Отсутствуют	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	p = 0,121	p <sub>1-3</sub> = 1,000 p <sub>2-3</sub> = 0,092 p <sub>1-2</sub> = 0,399
Вирусы	1 (33,3)	1 (10,0)	5 (38,5)		p <sub>1-3</sub> = 0,872 p <sub>2-3</sub> = 0,128 p <sub>1-2</sub> = 0,332
Бактерии	0 (0,0)	5 (50,0)	2 (15,4)		p <sub>1-3</sub> = 0,474 p <sub>2-3</sub> = 0,070 p <sub>1-2</sub> = 0,119
Бактерии + вирусы	2 (66,7)	2 (20,0)	6 (46,2)		p <sub>1-3</sub> = 0,532 p <sub>2-3</sub> = 0,194 p <sub>1-2</sub> = 0,129
<b>Назначенное лечение, абс. (%)</b>					
Инфузионная терапия	0 (0,0)	2 (20,0)	10 (76,9)	<b>p = 0,006</b>	<b>p<sub>1-3</sub> = 0,039</b> <b>p<sub>2-3</sub> = 0,021</b> p <sub>1-2</sub> = 1,000
Кишечные антисептики	2 (66,7)	6 (60,0)	10 (76,9)	p = 0,680	–
Антибиотики	1 (33,3)	8 (80,0)	10 (76,9)	p = 0,253	–
Противовирусные препараты	1 (33,3)	4 (40,0)	4 (30,8)	p = 0,898	–

\* В группах 2, 3 данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

Примечания.

1. Первая группа — *C. hominis*-позитивные пациенты; вторая группа — *C. parvum*-позитивные пациенты; третья группа — больные с неидентифицированным генотипом криптоспоридий.

2. ОКИ — острая кишечная инфекция.

для нормализации состояния пациентов статистически значимо чаще, чем при других этиологических вариантах криптоспориоза, приходилось прибегать к назначению инфузионной терапии ( $p < 0,05$ ). Антибиотики и противовирусные препараты использовали с одинаковой частотой во всех группах больных (см. табл.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основным путем заражения криптоспоридиями является фекально-оральный путь. При этом передача возбудителя возможна в нескольких вариантах: от человека к человеку, от животного к человеку, а также при употреблении контаминированной воды и пищи. Эпидемиологические исследования показали, что для разных видов криптоспоридий тот или иной вариант передачи возбудителя является преимущественным. Так, *C. hominis* чаще передается от человека к человеку; для *C. parvum* и других видов криптоспоридий, являющихся возбудителями антропозоонозов, наиболее характерна передача от животного к человеку [6].

Существуют разные подходы к определению видов криптоспоридий: анализ сиквенса ДНК различных локусов; исследование множественных микросателлитных маркеров; анализ конформационного полиморфизма одноцепочечных ДНК, изучение подвижности гетеродуплексов [7].

Показано, что ген *gp60* является наиболее высокополиморфным участком ДНК из всех изученных на сегодняшний день кодирующих локусов криптоспоридий. Секвенирование *gp60* выявило пять аллельных групп, проиндексированных как Ia, Ib, Ic, Id и II. Животные изоляты содержали аллель II типа, который также был идентифицирован в изолятах человека. Аллель гена *gp60* I типа содержался только в человеческих изолятах криптоспоридий [8].

В нашем исследовании для генотипирования криптоспоридий использовались специфические праймеры к генотипам возбудителей IIaA15G2R1 и IbA10G2, которые вызывают заболевание у детей в возрасте до 5 лет. Было установлено, что только у 3 из 26 (11,5%) детей, больных криптоспориозом, заболевание вызвано генотипом IbA10G2 *C. hominis*. Между тем данные литературы свидетельствуют о том, что *C. hominis* является наиболее распространенным видом паразита, детектируемым у человека, в частности у детей первых лет жизни и у женщин в возрасте от 15 до 45 лет [9]. Данный вид широко распространен в экономически развивающихся странах, включая Индию, Бразилию, Пакистан и Перу [10–12]. Показано также, что генотипы криптоспоридий Ia, Ib, Id и Ie вызывают ОКИ у людей чаще всего, при этом наибольшая гетерогенность характерна для Перу, Малайзии и Индии. Вирулентный генотип Ib ответственен за большинство вспышек криптоспориоза по всему миру. Большая часть вспышек криптоспориоза в США ассоциирована с генотипом IbA10G2, который также вызывал эпидемии криптоспориоза в Европе [9].

В индустриальных странах, таких как Австралия, США, страны Европы, *C. hominis* встречается с той же частотой, что и *C. parvum*, при этом на Ближнем Востоке *C. parvum* доминирует над другими видами криптоспоридий у паци-

ентов с криптоспориозом [13]. Два основных генотипа *C. parvum* — IIaA15G2R1 и IIaA18G3R1 — наиболее часто вызывали криптоспориоз в Португалии, Нидерландах и Ирландии [14]. В экономически развивающихся странах, включая Индию, Малайзию, Уганду, Кению, были обнаружены генотипы IIb и IIe [9].

Предполагают, что между видами и генотипами криптоспоридий часто происходят генетические рекомбинации, что, в свою очередь, приводит к возникновению более трансмиссивных и вирулентных вариантов возбудителя. Так, например, установлено, что благодаря генетическим рекомбинациям появился гипертрансмиссионный генотип IIaA15G2R1, вызывавший вспышки криптоспориоза в США, Канаде, Великобритании и Испании [15].

Результаты проведенного нами исследования показали, что у 10 из 26 (38,5%) обследованных пациентов с криптоспориозом заболевание было вызвано *C. parvum* (генотип IIaA15G2R1). Значения СОЭ, характеризующие выраженность системного воспалительного ответа на паразитарную инвазию, оказались выше в группе детей, зараженных *C. parvum*. Однако к назначению инфузионной терапии для борьбы с дегидратацией чаще приходилось прибегать в случае инфицирования криптоспоридиями, не относившимися к генотипам IIaA15G2R1 *C. parvum* и IbA10G2 *C. hominis*.

Существует несколько других видов криптоспоридий, таких как *C. meleagridis*, *C. canis* и *C. felis*, которые ассоциированы с ОКИ у человека. Установлено, что они широко распространены в экономически развивающихся странах [9]. Криптоспориоз, ассоциированный с *C. cervine*, напротив, чаще регистрируется в индустриальных странах, включая Канаду, Великобританию и США [9].

В нашем исследовании у 13 из 26 (50,0%) обследованных пациентов возбудители не относились ни к генотипу IIaA15G2R1 *C. parvum*, ни к генотипу IbA10G2 *C. hominis* (указанные генотипы не определялись применявшимися при амплификации ДНК праймерами). Вероятно, в этом случае главными этиологическими факторами криптоспориоза оказались другие вирулентные генотипы *C. parvum* и *C. hominis* либо иные, менее распространенные, виды криптоспоридий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание зависимость клинической картины и особенностей течения криптоспориоза от генотипической принадлежности инфицирующего вида возбудителя, следует подчеркнуть важность применения молекулярно-генетических методов диагностики в практическом здравоохранении с целью ранней верификации наиболее вирулентных этиологических вариантов криптоспориоза, своевременного проведения профилактики, этиотропной и патогенетической терапии.

*Исследование выполнено на средства гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (договор № 14W01.17.3455-МД).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I., Lawn J.E. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385(9966): 430–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6

2. Bouzid M., Hunter P.R., Chalmers R.M., Tyler K.M. *Cryptosporidium* pathogenicity and virulence. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26(1): 115–34. DOI: 10.1128/CMR.00076-12
3. Garcia R.J.C., Hayman D.T.S. Evolutionary processes in populations of *Cryptosporidium* inferred from *gp60* sequence data. *Parasitol. Res.* 2017; 116(7): 1855–61. DOI: 10.1007/s00436-017-5459-1

4. Asma I., Sim B.L., Brent R.D., Johari S., Yvonne Lim A.L. *Molecular epidemiology of Cryptosporidium in HIV/AIDS patients in Malaysia.* Trop. Biomed. 2015; 32(2): 310–22.
5. Старикова Е.Г., Воронкова О.В., Ковширина Ю.В., Шубина Н.В. Крптоспоридии и макроорганизм: факторы, влияющие на развитие крптоспоридиоза. Вестн. РАМН. 2017; 72(6): 420–7. [Starikova E.G., Voronkova O.V., Kovshirina Yu.V., Shubina N.V. Kriptosporidii i macroorganism: faktori, vliyauschie na razvitie kriptosporidioza. Vestn. RAMN. 2017; 72(6): 420–7. (in Russian)]
6. Ryan U., Fayer R., Xiao L. *Cryptosporidium species in humans and animals: current understanding and research needs.* Parasitology. 2014; 141(13): 1667–85. DOI: 10.1017/S0031182014001085
7. Checkley W., White A.C.Jr., Jaganath D., Arrowood M.J., Chalmers R.M., Chen X.M. et al. *A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium.* Lancet Infect. Dis. 2015; 15(1): 85–94. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70772-8
8. Lendner M., Dauschies A. *Cryptosporidium infections: molecular advances.* Parasitology. 2014; 141(11): 1511–32. DOI: 10.1017/S0031182014000237
9. Khan A., Shaik J.S., Grigg M.E. *Genomics and molecular epidemiology of Cryptosporidium species.* Acta Trop. 2018; 184: 1–14. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.10.023
10. Bushen O.Y., Kohli A., Pinkerton R.C., Dupnik K., Newman R.D., Sears C.L. et al. *Heavy cryptosporidial infections in children in northeast Brazil: comparison of Cryptosporidium hominis and Cryptosporidium parvum.* Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2007; 101(4): 378–84. DOI: 10.1016/j.trstmh.2006.06.005
11. Gatei W., Das P., Dutta P., Sen A., Cama V., Lal A.A. et al. *Multilocus sequence typing and genetic structure of Cryptosporidium hominis from children in Kolkata, India.* Infect. Genet. Evol. 2007; 7(2): 197–205. DOI: 10.1016/j.meegid.2006.08.006
12. Cama V.A., Bern C., Roberts J., Cabrera L., Sterling C.R., Ortega Y. et al. *Cryptosporidium species and subtypes and clinical manifestations in children, Peru.* Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(10): 1567–74. DOI: 10.3201/eid1410.071273
13. Nazemalhosseini-Mojarad E., Feng Y., Xiao L. *The importance of subtype analysis of Cryptosporidium spp. in epidemiological investigations of human cryptosporidiosis in Iran and other Mideast countries.* Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench. 2012; 5(2): 67–70.
14. Xiao L. *Molecular epidemiology of cryptosporidiosis: an update.* Exp. Parasitol. 2010; 124(1): 80–9. DOI: 10.1016/j.exppara.2009.03.018
15. Feng Y., Torres E., Li N., Wang L., Bowman D., Xiao L. *Population genetic characterisation of dominant Cryptosporidium parvum subtype IIaA15G2R1.* Int. J. Parasitol. 2013; 43(14): 1141–7. DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.09.002 

# Влияние дефицита витамина D на клинические проявления муковисцидоза у детей Московского региона

Е.И. Кондратьева<sup>1</sup>, Е.К. Жекайте<sup>1</sup>, А.Ю. Воронкова<sup>1</sup>, В.Д. Шерман<sup>1</sup>, Н.Д. Одинаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** оценить влияние дефицита витамина D на клинико-лабораторные показатели у детей с муковисцидозом (МВ) Московского региона.

**Дизайн:** одномоментное исследование.

**Материалы и методы.** В период 2014–2016 гг. обследовано 80 пациентов с МВ в возрасте 0–18 лет. Оценивали связь фенотипа детей с МВ (возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), рост; мекониальный илеус в анамнезе и показатели функции легких; наличие цирроза печени, панкреатической недостаточности, полипоза; микробная флора и терапия дыхательного тракта ингаляционными и системными стероидами) с содержанием витамина D в крови. Концентрацию 25(OH)D определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирмы Immunodiagnostic Systems Ltd (Великобритания) к автоматическому многоканальному фотометру ELx808 для микропланшетов (BioTek Instruments, США).

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о том, что дефицит витамина D оказывает влияние на функцию легких и рост детей с МВ ( $p < 0,05$ ) и зависит от возраста детей ( $p < 0,05$ ). Связи между дефицитом витамина D и полом, ИМТ, мекониальным илеусом в анамнезе, наличием цирроза печени, панкреатической недостаточности и полипоза, микробной флорой и терапией дыхательного тракта ингаляционными и системными стероидами в исследованной выборке больных не установлено.

**Заключение.** Дефицит витамина D влияет на снижение функции легких и показатели роста у детей с МВ и зависит от возраста детей.

**Ключевые слова:** витамин D, фенотип, дефицит, муковисцидоз, функция легких.

**Для цитирования:** Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Одинаева Н.Д. Влияние дефицита витамина D на клинические проявления муковисцидоза у детей Московского региона // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-15-20

## Impact of Vitamin D Deficit Over Clinical Signs of Cystic Fibrosis in Children from Moscow Region

E.I. Kondratyeva<sup>1</sup>, E.K. Zhekaite<sup>1</sup>, A.Yu. Voronkova<sup>1</sup>, V.D. Sherman<sup>1</sup>, N.D. Odinaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Genetics Scientific Centre, Moscow

<sup>2</sup> Moscow Regional Consultative and Diagnostic Center for Children



Original  
Paper

**Study Objective:** to assess the impact of vitamin D deficit over clinical and laboratory parameters in children with cystic fibrosis (CF) in Moscow Region.

**Study Design:** cross-sectional study.

**Materials and Methods.** In 2014–2016 80 patients with CF aged 0–18 years were examined. The relation between the phenotype of children with CF (age, sex, BWI, height, history of meconium ileus and lung parameters, presence of hepatic cirrhosis, pancreatic deficiency, polyposis, microbial flora and inhalation and system steroid therapy of respiratory tract) with vitamin D blood concentration was assessed. 25(OH)D concentration was determined by enzyme immunoassay using kits from Immunodiagnostic Systems Ltd (UK) for automatic multichannel photometer ELx808 for microplates (BioTek Instruments, USA).

**Study Results.** The data show that vitamin D deficit impacts the lung function and height of children with CF ( $p < 0.05$ ) and is age-dependant ( $p < 0.05$ ). There is no relation between vitamin D deficit and sex, BWI, history of meconium ileus, presence of hepatic cirrhosis, pancreatic deficiency, polyposis, microbial flora and inhalation and system steroid therapy of respiratory tract in the patient pool examined.

**Conclusion.** Vitamin D deficit affects lung function and height in children with CF and is age-dependant.

**Keywords:** vitamin D, phenotype, deficit, cystic fibrosis, lung function.

**For reference:** Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Odinaeva N.D. Impact of Vitamin D Deficit Over Clinical Signs of Cystic Fibrosis in Children from Moscow Region. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-15-20

Дефицит и недостаточность витамина D являются глобальной проблемой в связи с участием витамина D в регуляции экспрессии генов, ассоциированных

с многочисленными физиологическими процессами в организме человека. Установлена четкая зависимость между недостаточной обеспеченностью организма витамином D

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ». 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: voronkova111@yandex.ru

Жекайте Елена Кястутисовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ». 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: elena\_zhekaite@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ». 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: elenafpk@mail.ru

(Окончание на с. 16.)

и развитием рахита у детей раннего возраста, нарушением минеральной плотности костной ткани у подростков и взрослых, а также риском возникновения ряда хронических инфекционных и воспалительных заболеваний. С учетом этого особую актуальность приобретают диагностика дефицита и недостаточности витамина D у детей и подростков и организация профилактики и лечения витамин-D-дефицитного состояния [1, 2].

Недостаточность витамина D — широко распространенное явление, оказывающее неблагоприятное воздействие на состояние здоровья человека. В частности, она часто встречается у больных муковисцидозом (МВ). Низкий уровень витамина D у пациентов с МВ подтвержден в большом количестве исследований, которые были выполнены в различных странах мира, находящихся на разных географических широтах. Как и у людей, не страдающих этим заболеванием, о недостатке витамина D у больных МВ свидетельствует уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) [2, 3].

Причинами низкого содержания витамина D в организме при МВ считают уменьшение абсорбции витамина D в кишечнике вследствие панкреатической экзокринной недостаточности, нарушение гидроксирования витамина D в печени, снижение уровня витамин-D-связывающего белка, избегание пребывания на солнечном свете из-за фотосенсибилизации при приеме некоторых антибиотиков, недостаток жировой ткани, накапливающей витамин D [4].

Витамин D<sub>3</sub> — это производное 7-дегидрохолестерина (провитамин D<sub>3</sub>), ближайшего предшественника холестерина. Роль витамина D в поддержании кальциевого и костного гомеостаза достаточно хорошо изучена, но в последние годы накопилось много свидетельств того, что витамин D, наряду с выполнением классических функций, участвует в регуляции многих важных физиологических процессов, включая воспаление, иммунитет и репарацию органов и тканей. Дефицит витамина D — важный фактор риска развития ряда распространенных внескелетных хронических заболеваний, в том числе болезней органов дыхания. Пациенты с легочными заболеваниями часто имеют сниженный уровень витамина D в сыворотке крови. В эпидемиологических и клинических исследованиях показана связь статуса витамина D с легочной функцией, выраженностью воспаления, частотой обострений, повышением риска инфекционных и неопластических процессов в легких [5]. Влияние дефицита витамина D на клинические проявления и состояние здоровья детей с МВ изучено недостаточно.

**Цель исследования:** оценить влияние дефицита витамина D на клинико-лабораторные показатели у детей с муковисцидозом Московского региона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментном исследовании изучено состояние 80 детей и подростков (36 девочек и 44 мальчиков) в возрасте 0–18 лет, которые в период с 2014 по 2016 г. находились на обследовании и лечении в Российском центре муковисцидоза — научно-клиническом отделе муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Часть детей

(35 человек) была обследована дважды в разные возрастные периоды. Таким образом, в выборке из 80 пациентов в целом было проведено 115 обследований по содержанию витамина D в сыворотке крови, из них у детей 0–3 лет — 32 (*первая группа*), 4–5 лет — 24 (*вторая группа*), 6–12 лет — 42 (*третья группа*) и у подростков 13–18 лет — 17 исследований (*четвертая группа*). Диагноз «муковисцидоз» устанавливали согласно консенсусу [6].

Критериями включения в исследование явились наличие МВ, подписание информированного согласия, постоянное проживание в г. Москве и Московской области.

Критерии исключения: заболевания эндокринной системы (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет 1 типа, болезнь и синдром Иценко — Кушинга); ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, спондилоартрит); заболевания почек (хроническая почечная недостаточность); генетическая патология; прием лекарственных препаратов, влияющих на костный обмен (биологически активные препараты, кроме глюкокортикостероидов); пребывание на солнечных курортах за месяц и менее до обследования; некомпенсированный синдром мальабсорбции на заместительной терапии панкреатическими ферментами.

Все дети получали диетическое питание и витаминотерапию согласно национальному консенсусу [6] и европейским рекомендациям [3].

Концентрацию 25(OH)D определяли методом ИФА с применением наборов фирмы Immunodiagnostic Systems Ltd (Великобритания) к автоматическому многоканальному фотометру ELx808 для микропланшетов (BioTek Instruments, США). Для оценки степени насыщения организма витамином D использовали рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина D Европейского фонда муковисцидоза (англ. Cystic Fibrosis Foundation, 2012) [3]. На нормальное содержание витамина D указывали концентрации 25(OH)D в сыворотке крови от 30 нг/мл, на недостаточное содержание — 20–29 нг/мл, на дефицит витамина D — 10–19 нг/мл, на выраженный дефицит — концентрации 25(OH)D менее 10 нг/мл.

В числе клинических параметров оценивали: возраст, пол, ИМТ, рост; мекониальный илеус в анамнезе и показатели функции легких; наличие цирроза печени, панкреатической недостаточности, полипоза; микробную флору и терапию дыхательного тракта ингаляционными и системными стероидами. Спирометрию проводили детям старше 6 лет на аппарате Easy on-PC (nnd Medical Technologies, Цюрих, Швейцария). ФВД считали нормальной при ФЖЕЛ более 80% и ОФV<sub>1</sub> свыше 80% [7]. ИМТ оценивали с помощью программного продукта WHO Anthro (B03) [8].

Сведения о клинических признаках, данные инструментального и лабораторных исследований получены из карт пациентов, наблюдающихся в Российском центре муковисцидоза.

Обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, США). Для описания исходной выборки использовали медиану (Me), а также нижний и верхний квартили (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). В целях сопоставления

Одинаева Нуриноса Джумаевна — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ МО МОКДЦД, главный внештатный педиатр, неонатолог Минздрава МО. 115093, г. Москва, Б. Серпуховская, д. 62. E-mail: elenafpk@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ». 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: tovika@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 15.)

полученных выборок по количественному признаку применяли U-критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Клиническая характеристика изучаемой выборки приведена в *таблице 1*.

Нормальное содержание витамина D отмечено в 41 из 115 исследований, проведенных детям с МВ (35,7%), недостаточность витамина D обнаружена в 36 исследованиях (31,3%), дефицит витамина D — в 32 (27,8%), выраженный дефицит — в 6 (5,2%). Анализ распределения результатов в зависимости от уровня витамина D и возраста показал, что нормальные показатели витамина D имеются в 20 (62,5%) исследованиях детей в возрасте 0–3 лет (первая группа). При обследовании детей 4–5 лет (вторая группа), 6–12 лет

(третья группа) и 13–18 лет (четвертая группа) нормальные концентрации 25(OH)D были обнаружены в 7 (29,2%), 12 (28,6%) и 2 (11,8%) случаях соответственно, недостаточность — в 10 (41,7%), 15 (35,7%) и 6 (35,3%) исследованиях, а дефицит — у 5 (20,8%), 14 (33,3%) и 6 (35,3%) пациентов соответственно. Выраженный дефицит отсутствовал у детей первой группы и регистрировался с частотой от 2,4% ( $n = 1$ ) в третьей группе до 8,3% ( $n = 2$ ) во второй группе и 17,6% ( $n = 3$ ) у подростков (четвертая группа) ( $p_{1-3} = 0,0398$ ,  $p_{1-4} = 0,0083$ ).

Содержание витамина D не зависело от пола и составило 24,20 (15,40; 34,00) нг/мл у девочек и 25,65 (17,25; 33,25) нг/мл у мальчиков ( $p = 0,9457$ ).

При сравнении уровней витамина D в зависимости от ИМТ различий выявлено не было (*табл. 2*). Однако получена статистически значимая зависимость показа-

Таблица 1

**Клиническая характеристика обследованных пациентов с муковисцидозом**

Показатель	Наличие		Отсутствие	
	абс.	%	абс.	%
Мекониальный илеус в анамнезе (n = 80)	9	11,25	71	88,75
Цирроз печени (n = 80)	5	6,25	75	93,75
Ингаляционные стероиды (n = 78)	15	19,23	63	80,77
Системные стероиды (n = 78)	2	2,56	76	97,44
Панкреатические ферменты (n = 80)	70	87,50	10	12,50
Хроническая инфекция <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 80)	15	18,75	65	81,25
Интермиттирующая инфекция <i>P. aeruginosa</i> (n = 80)	14	17,50	66	82,50
Хроническая инфекция <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 80)	65	81,25	15	18,75
Метициллинрезистентный золотистый стафилококк (n = 80)	5	6,25	75	93,75
Хроническая инфекция <i>Burkholderia cepacia complex</i> (n = 80)	2	2,50	78	97,50
<i>Non-tuberculosis mycobacterium</i> (n = 80)	4	5,00	76	95,00
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 78)	3	3,85	75	96,15
<i>Achromobacter</i> (n = 79)	0	0,0	79	100,0
Неферментирующая грамотрицательная флора (n = 80)	7	8,75	73	91,25
Аллергический бронхолегочный аспергиллез (n = 80)	2	2,50	78	97,50
Диабет с ежедневным применением инсулина (n = 80)	0	0,0	80	100,0
Пневмоторакс, потребовавший дренирования (n = 80)	0	0,0	80	100,0
Электролитные расстройства (псевдосиндром Барттера) (n = 80)	1	1,25	79	98,75
Полипоз верхних дыхательных путей (n = 80)	17	21,25	63	78,75
Амилоидоз (n = 80)	0	0,0	80	100,0

Таблица 2

**Содержание витамина D в зависимости от индекса массы тела у детей с муковисцидозом Московского региона**

Индекс массы тела	N	Содержание витамина D, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), нг/мл	P	Количество детей с содержанием витамина D < 30 нг/мл	
				абс.	%
До 5-го перцентиля	17	24,90 (19,40; 34,30)	> 0,05	11	64,71
5–25-й перцентили	22	22,30 (14,80; 29,00)		17	77,27
25–50-й перцентили	19	21,70 (17,00; 31,30)		14	73,68
50–75-й перцентили	15	32,20 (19,40; 34,30)		7	46,67
Более 75-го перцентиля	7	22,80 (17,70; 37,80)		5	71,43
<b>Всего</b>	<b>80</b>	<b>23,70 (16,15; 33,05)</b>		<b>54</b>	<b>67,50</b>

Примечание. В таблицах 2–5 сравнение выполнено с применением U-критерия Манна — Уитни.

Содержание витамина D и показатели роста у детей с муковисцидозом Московского региона

Рост	N	Содержание витамина D, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), нг/мл	P	Количество детей с содержанием витамина D < 30 нг/мл	
				абс.	%
До 5-го перцентиля (1)	6	15,25 (10,00; 24,20)	P <sub>1-5</sub> = 0,038	5	83,33
5–25-й перцентили (2)	11	24,20 (13,00; 27,70)	P <sub>2-5</sub> = 0,042	9	81,82
25–50-й перцентили (3)	18	19,70 (15,80; 25,70)	P <sub>3-5</sub> = 0,034	15	83,33
50–75-й перцентили (4)	15	22,80 (17,50; 34,00)	–	10	66,67
Более 75-го перцентиля (5)	30	30,55 (19,00; 35,60)	–	15	50,00
<b>Всего</b>	<b>80</b>	<b>23,70 (16,15; 33,05)</b>	–	<b>54</b>	<b>67,50</b>

Примечание. Приведены только значения  $p < 0,05$ .

телей роста у детей с МВ от содержания витамина D (табл. 3). Минимальная средняя концентрация витамина D (15,25 нг/мл) была зарегистрирована при росте менее 5-го перцентиля, а самая высокая (30,55 нг/мл) — при росте более 75-го перцентиля (при сравнении с детьми с ростом до 50-го перцентиля  $p < 0,05$ ).

Показатели функции легких статистически значимо коррелировали с содержанием витамина D. Так, при ФЖЕЛ

и ОФВ<sub>1</sub> более 80% средние концентрации витамина D были выше, чем у детей с данными показателями до 80% ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

У пациентов с мекониальным илеусом в анамнезе ( $n = 9$ ) медиана концентрации витамина D составила 25,70 нг/мл, у детей без мекониального илеуса ( $n = 71$ ) — 23,20 нг/мл, что не имело статистически значимых различий ( $p = 0,869$ ). Наличие цирроза печени ( $n = 5$ ) не влияло на содержание витамина D в данном исследовании ( $p = 0,703$ ), что могло быть обусловлено малочисленностью группы больных циррозом. Не было выявлено также статистически значимых различий между пациентами с панкреатической недостаточностью и без нее ( $p = 0,335$ ).

Наличие полипоза верхних дыхательных путей у детей с МВ ( $n = 17$ ) не имело статистически значимой связи с уровнем витамина D ( $p = 0,583$ ). Различия по содержанию витамина D у пациентов с разной микробной флорой были незначительными: в частности, при хронической стафилококковой инфекции (метициллинчувствительный стафилококк,  $n = 65$ ) среднее содержание витамина D составило 24,9 нг/мл, при синегнойной инфекции ( $n = 29$ ) — 21,7 нг/мл ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

Прием ингаляционных стероидов ( $n = 15$ ) не оказывал влияния на уровень витамина D. У пациентов, принимавших системные стероиды ( $n = 2$ ), показатели витамина D отличались от таковых у пациентов, которые их не принимали

Таблица 4

Содержание витамина D и показатели функции легких (по данным спирометрии) у детей с муковисцидозом Московского региона

Показатели	N	Содержание витамина D, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), нг/мл	P
ОФВ <sub>1</sub> :			0,0262
• до 80%	16	16,00 (11,20; 21,55)	
• более 80%	27	21,70 (16,20; 29,80)	
ФЖЕЛ:			0,0075
• до 80%	11	14,30 (8,40; 19,30)	
• более 80%	32	21,95 (16,20; 29,10)	

Таблица 5

Зависимость содержания витамина D от микробной флоры дыхательного тракта

Показатели	Микробные патогены			P
	MSSA (1)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2)	MRSA (3)	
Количество больных	65	29	5	P <sub>1-2</sub> = 0,357
Содержание витамина D, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), нг/мл	24,90 (16,10; 33,90)	21,70 (16,20; 29,20)	19,30 (18,40; 19,90)	P <sub>1-3</sub> = 0,243 P <sub>2-3</sub> = 0,392

Примечание. MSSA — метициллинчувствительный стафилококк; MRSA — метициллинрезистентный стафилококк.

( $n = 76$ ), но статистически значимой разницы выявлено не было ( $p = 0,2797$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение проблемы дефицита витамина D у пациентов с МВ является актуальным в нашей стране. Так, в исследовании И.К. Ашеровой (2012), проведенном среди 24 больных в возрасте от 5 до 17 лет, проживающих в средней полосе РФ, установлено, что все больные МВ имеют пограничный или низкий уровень 25(OH)D. У 41,7% ( $n = 10$ ) пациентов определена недостаточность витамина D, которая не зависела от возраста и пола. Взаимосвязи содержания 25(OH)D с тяжестью заболевания и минеральной плотностью костной ткани выявлено не было. Корреляции между экзокринной функцией поджелудочной железы, измеряемой по уровню эластазы 1, и концентрациями 25(OH)D и кальция в сыворотке крови также не обнаружено. Автором были сделаны выводы (и результаты настоящего исследования с ними согласуются), что, несмотря на адекватную терапию панкреатическими ферментами и отсутствие клинических симптомов мальабсорбции, у детей и подростков с МВ содержание 25(OH)D остается низким [9].

В исследовании С.А. Красовского (2012) показано, что у 90,5% взрослых больных МВ снижен уровень 25(OH)D и значительно повышена концентрация 3-crossLaps при незначительных изменениях уровня остеокальцина сыворотки крови, а приема нативного витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола) в суточной дозе 400 МЕ недостаточно для поддержания нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови [10].

J.D. González и соавт. изучено состояние 377 пациентов с МВ, проживающих в Испании, в возрасте от 2 месяцев до 20 лет (2015); авторами установлена связь между степенью обсемененности патогенной микрофлорой и уровнем витамина D [11]. Отсутствие зависимости уровня витамина D от грамотрицательной микрофлоры дыхательных путей в нашем исследовании можно объяснить малой выборкой, в настоящее время исследование продолжается.

По данным Т. Simoneau и соавт. (2014), обследовавших 148 пациентов с МВ Бостонского детского госпиталя в возрасте от 10 месяцев до 12 лет, ИМТ, пол, панкреатическая недостаточность и функция легких не имеют взаимосвязи с дефицитом витамина D, при этом колонизация *Pseudomonas aeruginosa* статистически значимо влияет на его уровень [12].

J.D. Chalmers и соавт. (2013) при обследовании 402 пациентов с бронхоэктазами (Англия) только у 7% обнаружили нормальный уровень витамина D, у 43% авторы выявили его недостаточность, у 50% — дефицит. У пациентов с колонизацией *P. aeruginosa* уровень витамина D был статистически

значимо ниже. Отмечены также значительно более низкие показатели ОФВ<sub>1</sub> при дефиците витамина D [13], что показано и в нашем исследовании. Похожие выводы можно встретить в работе W.P. Sexauer и соавт. (2015), где выявлена статистически значимая корреляция между уровнем витамина D и показателями функции легких (ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>) у 597 пациентов с МВ [14].

В нашем исследовании связь между полипозом и уровнем витамина D не обнаружена, но некоторые авторы отмечают корреляцию между наличием назальных полипов и дефицитом витамина D [15].

При тяжелой бронхиальной обструкции и бронхиальной астме на фоне МВ препаратами базисной терапии являются ингаляционные глюкокортикоиды, дозы которых зависят от возраста больных и тяжести течения заболевания, препараты могут использоваться длительно [16]. Назначают такие препараты, как беклометазон, флутиказон, будесонид, флунизолид. Если симптомы обострения не купируются, доза гормона временно может быть удвоена [6]. В нашей работе зависимости содержания витамина D от глюкокортикоидной терапии не выявлено в связи с малым количеством наблюдений.

Наше исследование показало, что у детей с МВ необходимо поддерживать насыщение витамином D на оптимальном уровне и требуется обязательный контроль его содержания с учетом влияния на показатели роста и функции легких. В настоящее время разработаны рекомендации по профилактике и коррекции снижения уровня витамина D у детей с МВ [3]. Согласно национальному консенсусу [6], особое внимание необходимо уделять поступлению витамина D путем назначения витаминов, специально разработанных для больных МВ, или нативного витамина D: D<sub>2</sub> (эргокальциферол) либо D<sub>3</sub> (холекальциферол) [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для детей с муковисцидозом Московского региона установлена зависимость между содержанием витамина D и такими важными показателями здоровья, как функция легких и рост ребенка. Не обнаружено связи между уровнем витамина D и полом, индексом массы тела, наличием мекониального илеуса в анамнезе, циррозом печени, панкреатической недостаточностью, полипозом, микробной флорой, приемом системных и ингаляционных стероидов.

В настоящее время исследование содержания витамина D проводится в средней полосе РФ, в Сибири и на юге России.

*Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-015-00482).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Шмарина Г.В., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д. и др. Содержание витамина D в разные периоды года при муковисцидозе у пациентов Московского региона. *Вопр. дет. диетологии.* 2017; 4: 21–7. [Kondrat'eva E.I., Zhekaite E.K., Shmarina G.V., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu., Sherman V.D. i dr. Soderzhanie vitamina D v raznye periody goda pri mukovistsidoze u patsientov Moskovskogo regiona. *Vopr. det. dietologii.* 2017; 4: 21–7. (in Russian)]
2. Лесняк О.М., ред. *Остеопороз: руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. [Lesnyak O.M., red. *Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachei.* М.: GEOTAR-Media; 2016. 464 s. (in Russian)]
3. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A., Maguiness K., Enders J., Robinson K.A. et al.; Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-

- Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(4): 1082–93. DOI: 10.1210/jc.2011-3050
4. Hall W.B., Sparks A.A., Aris R.M. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int. J. Endocrinol.* 2010; 2010. ID 218691. 9 p. DOI: 10.1155/2010/218691
  5. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(3): 266–81. DOI: 10.1056/NEJMr070553
  6. Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., коорд.; Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., ответств. ред. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел

- «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Мед. генетика*. 2016; 15(11): 29–45. [Карпанов Н.И., Кондрат'ева Е.И., Каширская Н.Ю., коорд.; Петрова Н.В., Кондрат'ева Е.И., Красовский С.А., ответств. ред. *Proekt natsional'nogo konsensusa 'Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya'*. Razdel 'Genetika mukovistsidoza. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika pri mukovistsidoze'. *Med. genetika*. 2016; 15(11): 29–45. (in Russian)]
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Черняк А.В., Чикина С.Ю., Калманова Е.Н.; Российское респираторное общество. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии 2016 г. URL: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/488/472> (дата обращения — 15.08.2018). [Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chernyak A.V., Chikina S.Yu., Kalmanova E.N.; Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. *Metodicheskie rekomendatsii po ispol'zovaniyu metoda spirometrii 2016 g.* (in Russian)]
  8. WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros. URL: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> (дата обращения — 15.08.2018).
  9. Ашерова И.К., Ершова О.Б., Охупкина Е.А., Белова К.Ю. Нарушение обмена витамина D у детей и подростков с муковисцидозом. *Педиатрия*. 2012; 91(2): 36–9. [Asherova I.K., Ershova O.B., Okhupkina E.A., Belova K.Yu. *Narushenie obmena vitamina D u detei i podrostkov s mukovistsidozom*. *Pediatrya*. 2012; 91(2): 36–9. (in Russian)]
  10. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 26 с. URL: <http://www.dslib.net/pulmonologia/osteoporoz-u-vzroslyh-bolnyh-mukoviscidozom.html> (дата обращения — 15.08.2018).
  - [Krasovskii S.A. *Osteoporoz u vzroslykh bol'nykh mukovistsidozom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. Moskva, 2012. 26 s. (in Russian)]
  11. González J.D., Muñoz C.R., Garriga G.M., Molina A.M., Alvarez B.M., García R.R. et al. Vitamin D and chronic lung colonization in pediatric and young adults cystic fibrosis patients. *Nutr. Hosp.* 2015; 32(4): 1629–35. DOI: 10.3305/nh.2015.32.4.9503
  12. Simoneau T., Bazzaz O., Sawicki G.S., Gordon C. Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11(2): 205–10. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-171BC
  13. Chalmers J.D., McHugh B.J., Docherty C., Govan J.R., Hill A.T. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*. 2013; 68(1): 39–47. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202125
  14. Sexauer W.P., Hadeh A., Ohman-Strickland P.A., Zanni R.L., Varlotta L., Holsclaw D. et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14(4): 497–506. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.12.006
  15. Konstantinidis I., Fotoulaki M., Iakovou I., Chatziavramidis A., Mpalaris V., Shobat K. et al. Vitamin D<sub>3</sub> deficiency and its association with nasal polyposis in patients with cystic fibrosis and patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2017; 31(6): 395–400. DOI: 10.2500/ajra.2017.31.4484
  16. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. GINA, 2016. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report\\_tracked.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf) (дата обращения — 15.08.2018). 

# Особенности церебрального кровотока у младших школьников, оказавшихся в экстремальных условиях

Ю.В. Глушко, И.Б. Ершова

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск, Луганская Народная Республика



Оригинальная  
статья



Original  
Paper

**Цель исследования:** определить особенности церебрального кровотока у детей 7–9 лет, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, связанной с военным конфликтом, с развившимся посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР).

**Дизайн:** открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 123 ребенка 7–9 лет, находившихся в регионе Донбасс во время активных боевых действий, с развившимся ПТСР (основная группа) и 111 их сверстников, выезжавших за пределы региона, без ПТСР (группа сравнения). Показатели церебрального кровообращения исследовали методом реоэнцефалографии (РЭГ) во фронто-мастоидальных, бифронтальном и бимастоидальном (ММ) отведениях на этапах «фон» и «умственная нагрузка».

**Результаты.** Фоновая РЭГ у детей основной группы характеризовалась статистически значимым ( $p < 0,01$ ) сокращением времени распространения пульсовой волны во всех отведениях, а также повышением индекса венозного оттока, более высокими показателями периферического сопротивления сосудов и модуля упругости во всех отведениях, кроме ММ ( $p < 0,01$ ). Выявлен напряженный характер адаптации мозгового кровообращения к умственной нагрузке при ПТСР.

**Заключение.** Особенности РЭГ у детей с ПТСР указывают на напряжение механизмов регуляции тканевого кровотока, склонность к ангиоспастическим реакциям и снижение реактивности, что может повлечь за собой формирование цереброваскулярной патологии.

**Ключевые слова:** реоэнцефалография, стресс, дети, младший школьный возраст.

**Для цитирования:** Глушко Ю.В., Ершова И.Б. Особенности церебрального кровотока у младших школьников, оказавшихся в экстремальных условиях // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 21–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-21-26

## Characteristics of Cerebral Blood Flow in Younger Schoolchildren in Emergencies

Yu.V. Glushko, I.B. Ershova

Sanctifier Luca's Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

**Study Objective:** to identify the characteristics of cerebral blood flow in children aged 7–9 years in hardships caused by the military conflict, with posttraumatic stress disorder (PTSD).

**Study Design:** open prospective non-randomized comparative clinical research.

**Materials and Methods.** 123 children of 7–9 years old which stayed in Donbas during fierce military actions, with PTSD (test group), and 111 peers evacuated from the region, without PTSD (control group), were examined. Cerebral blood flow parameters were analysed using rheoencephalography (REG) in frontomastoidal, bifrontal and bimastoidal (MM) leads in “background” and “mental burden” modes.

**Study Results.** Background REG in children from the test group was characterised with statistically significant ( $p < 0.01$ ) reduction in the time of pulse wave distribution in all leads, and increase in the venous outflow index, higher peripheral resistance and module of elasticity in all leads, save for MM ( $p < 0.01$ ). Strenuous cerebral blood flow adaptation to mental burden in children with PTSD was recorded.

**Conclusion.** REG characteristics in children with PTSD show strained mechanisms of tissue blood flow regulation, tendency to angiospastic reactions and decreased reactivity, which can result in a cerebrovascular pathology.

**Keywords:** rheoencephalography, stress, children, younger schoolchildren.

**For reference:** Glushko Yu.V., Ershova I.B. Characteristics of Cerebral Blood Flow in Younger Schoolchildren in Emergencies. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 21–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-21-26

Последствия воздействия на организм экстремальных условий внешней среды — актуальная проблема современной медицины [1]. Военные конфликты подвергают людей тяжелому психоэмоциональному испытанию, вызывая симптомы посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) с последующим развитием психосоматических нарушений [2].

Согласно Федеральному закону от 24.07.1998 № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» (ст. 1), дети, оказавшиеся в экстремальных условиях, жертвы вооруженных и межнациональных конф-

ликтов входят в категорию детей, находящихся в трудной жизненной ситуации (ТЖС) [3].

Адаптация детского организма к экстремальным условиям внешней среды требует значительной мобилизации резервных возможностей функциональных систем. Особое значение при этом имеет функциональное состояние ЦНС и системы кровообращения [4, 5]. Так как в младшем школьном возрасте происходят процессы становления межполушарных связей, созревания коры головного мозга и перестройки регуляции сосудистого тонуса, немаловажную роль при возникновении патологии играет реактивность сосудов [6, 7].

Глушко Юлия Витальевна — аспирант кафедры педиатрии и детских инфекций ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки». 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г. E-mail: irina-ershova@mail.ru

Ершова Ирина Борисовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки». 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г. E-mail: irina-ershova@mail.ru

Одним из общепринятых методов исследования мозговой гемодинамики является реоэнцефалография (РЭГ) [8]. Для детей, переживающих стресс, данный метод представляется оптимальным: он неинвазивный, простой, безвредный, может использоваться многократно для длительной регистрации состояния сосудов головного мозга в покое и при проведении различных функциональных и фармакологических проб, не имеет противопоказаний и характеризуется объективностью результатов [8, 9]. Доводами в пользу выбора РЭГ служат регистрация кровообращения одновременно в нескольких сосудистых бассейнах головного мозга, возможность анализировать кровоток в пределах магистральных артерий, сосудов среднего калибра и в микроциркуляторном русле, доступность метода, удобство применения у детей с повышенным психоэмоциональным возбуждением.

Анализ литературы показывает, что особенности функционального состояния мозгового кровообращения наиболее ярко проявляются при выполнении функциональных нагрузок [9]. Значительное место в жизни младшего школьника занимают умственные нагрузки, однако их влияние на гемодинамику головного мозга детей, находящихся в ТЖС со сверхсильным воздействием стрессового фактора, в литературе не описано. Имеются данные о снижении памяти и концентрации внимания у взрослых людей с ПТСР [10].

**Цель исследования:** определить особенности церебрального кровотока у детей 7–9 лет, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, связанной с военным конфликтом, с развившимся посттравматическим стрессовым расстройством.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование проводилось на кафедре педиатрии и детских инфекций ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки» (заведующая кафедрой — д. м. н., профессор И.Б. Ершова), на базе Луганской городской многопрофильной детской больницы № 3 и Республиканской детской клинической больницы г. Луганска в период с 2015 по 2018 г.

В исследование были включены 234 ребенка в возрасте 7–9 лет. Из них 123 ребенка находились в регионе Донбасс во время активных боевых действий (*основная группа*) и 111 детей выезжали за пределы города и не испытывали стресса, связанного с военными действиями (*группа сравнения*).

Критериями включения в основную группу являлись возраст 7–9 лет и клинические проявления ПТСР; критериями исключения — возраст до 7 лет и старше 9 лет, отсутствие ребенка в регионе во время активных боевых действий и наличие признаков ПТСР, этиология которого не связана с военными действиями (насилие в семье, автомобильная авария и т. д.). В группу сравнения отбирались дети со следующими характеристиками: возраст от 7 до 9 лет включительно, отсутствие ребенка в регионе во время активных боевых действий, отсутствие признаков ПТСР любой этиологии.

Выборку детей с ПТСР осуществляли методами интервьюирования родителей, направленного на выявление признаков посттравматического стресса у детей, и медико-психологического тестирования детей, а также на основании заключений психиатра.

Исследование проводили с получением письменного информированного согласия родителей/опекунов каждого ребенка и разрешения межвузовского этического комитета.

Электрофизиологические показатели кровообращения мозга определяли методом РЭГ с применением 6-канального реографа-полианализатора «Реан-Поли» (ООО НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог) в два этапа: «фон» и «умственная нагрузка» (устный счет, решение математических примеров в уме). Показатели РЭГ отслеживали в четырех отведениях: фронтально-мастоидальных левого и правого полушарий (FM-L и FM-R соответственно), бифронтальном (FF) и бимастоидальном (MM). В число изучавшихся параметров РЭГ входили реографический индекс (РИ), индекс венозного оттока (ИВО), показатель периферического сопротивления сосудов (ППСС), время распространения пульсовой волны (ВРПВ), диастолический индекс (ДСИ), дикротический индекс (ДКИ) и модуль упругости (МУ).

Статистическая обработка результатов проведена в операционной системе Windows XP с использованием программ Microsoft Office Excel 7.0 и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные признаки характеризовали с помощью расчета медианы (Me) и квартилей ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ), а также среднего арифметического значения и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Для оценки различий в альтернативных выборках в связи с распределением показателей, отличным от нормального, использовали U-критерий Манна — Уитни. Статистическую значимость результатов устанавливали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная оценка показателей РЭГ без умственной нагрузки в двух сформированных группах позволила выявить особенности церебрального кровотока в бассейне внутренних сонных артерий у детей младшего школьного возраста с ПТСР в состоянии покоя (*табл. 1*).

Средние значения ИВО как в FM-L, так и в FM-R у детей с ПТСР были статистически значимо выше, чем у детей группы сравнения ( $p < 0,01$ ): в FM-L у детей с ПТСР он превышал показатель в группе сравнения на 14,5%, а в FM-R — на 16,6% (см. *табл. 1*).

Показатель ППСС также статистически значимо преобладал у детей с ПТСР: в основной группе в FM-L и FM-R он составил  $76,08 \pm 2,26\%$  и  $75,07 \pm 2,10\%$  соответственно, тогда как в группе сравнения —  $74,29 \pm 3,16\%$  и  $73,72 \pm 2,87\%$  (в обоих случаях  $p < 0,01$ ) (см. *табл. 1*).

ВРПВ во фронтально-мастоидальных отведениях у детей основной группы было статистически значимо меньше, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ ): в левом полушарии показатель основной группы оказался на 9,7% ниже, чем у детей без ПТСР, в правом — на 8,2% (см. *табл. 1*).

ДКИ в FM-R у детей основной группы составил  $64,73 \pm 1,86\%$  и статистически значимо превзошел аналогичный показатель у детей без ПТСР ( $p < 0,05$ ), тогда как разницы средних показателей ДКИ в FM-L при сравнении двух групп обнаружено не было ( $p > 0,05$ ) (см. *табл. 1*).

Зарегистрировано статистически значимое преобладание показателей МУ в бассейне внутренних сонных артерий в обоих полушариях головного мозга у детей основной группы ( $p < 0,01$ ). Средние значения РИ и ДСИ в исследуемом бассейне у детей с наличием и отсутствием ПТСР не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) (см. *табл. 1*).

Результаты анализа показателей церебрального кровотока в отведениях FF и MM в состоянии покоя у младших школьников сравниваемых групп приведены в *таблице 2*.

У детей с ПТСР в MM-отведении зарегистрировано статистически значимое преобладание РИ: в сопоставлении

Показатели церебрального кровотока в бассейне внутренних сонных артерий в состоянии покоя у детей 7–9 лет

Показатели	Основная группа (n = 123)		Группа сравнения (n = 111)	
	FM-L	FM-R	FM-L	FM-R
РИ, Ом: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0,178 ± 0,060 0,175 (0,165; 0,183)	0,188 ± 0,016 0,187 (0,175; 0,198)	0,183 ± 0,090 0,175 (0,166; 0,184)	0,192 ± 0,002 0,191 (0,176; 0,207)
ИВО, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	24,15 ± 3,30** 23,76 (21,56; 26,86)	23,19 ± 3,15** 22,98 (21,34; 25,43)	21,09 ± 2,49 21,05 (19,06; 22,67)	19,88 ± 2,51 19,45 (17,89; 21,45)
ППСС, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	76,08 ± 2,26** 76,45 (74,54; 77,45)	75,07 ± 2,10** 75,34 (73,45; 76,54)	74,29 ± 3,16 74,11 (71,99; 76,95)	73,72 ± 2,87 73,45 (71,34; 75,67)
ВРПВ, мс: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	111,19 ± 5,17** 110,54 (107,54; 114,56)	114,16 ± 4,87** 114,34 (110,45; 117,65)	123,09 ± 6,79 124,54 (117,67; 128,43)	124,33 ± 5,89 125,45 (119,32; 128,76)
ДСИ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	64,73 ± 1,93 64,87 (63,45; 65,98)	64,91 ± 1,83 64,97 (63,45; 65,89)	64,33 ± 2,34 64,55 (62,86; 65,45)	65,05 ± 2,15 65,15 (63,86; 66,43)
ДКИ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	64,94 ± 2,03 64,78 (63,43; 66,11)	64,73 ± 1,86* 64,55 (63,42; 65,47)	64,51 ± 2,89 64,34 (62,88; 65,87)	63,90 ± 3,20 63,76 (62,12; 65,45)
МУ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	17,12 ± 1,24** 17,23 (16,22; 18,11)	16,15 ± 1,08** 16,23 (15,34; 16,74)	16,17 ± 1,37 15,88 (15,11; 17,23)	15,53 ± 0,96 15,44 (15,05; 16,25)

Примечания.

1. В таблице 1 и далее: FM-L и FM-R — фронто-мастоидальные отведения левого и правого полушарий соответственно; ВРПВ — время распространения пульсовой волны; ДКИ — дикротический индекс; ДСИ — диастолический индекс; ИВО — индекс венозного оттока; МУ — модуль упругости; ППСС — показатель периферического сопротивления сосудов; РИ — реографический индекс.

2. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия с аналогичным показателем в группе сравнения: (\*) — p < 0,05; (\*\*) — p < 0,01 (U-критерий Манна — Уитни).

с показателем в группе сравнения его рост составил 20,1% (p < 0,01). При этом в основной группе самый низкий уровень кровенаполнения отмечен в FM-L (0,178 ± 0,060 Ом), тогда как в группе сравнения — в бимастоидальной области (0,159 ± 0,01 Ом) (см. табл. 1, 2).

Среднее значение ИВО в FF-бассейне у детей основной группы было на 24,1% выше показателя в группе сравнения (p < 0,01). Среднее значение ППСС в FF-отведении на 2,9% превосходило показатель в группе сравнения (p < 0,01). Кроме того, в этом же отведении в основной группе преобладали средние показатели ДКИ (p < 0,05) и МУ (p < 0,01) (см. табл. 2).

Одновременно в основной группе зарегистрировано статистически значимое (p < 0,01) уменьшение ВРПВ в обоих бассейнах (в FF — на 6,98%, в MM — на 6,0%). Статистически значимых различий между значениями ДСИ у детей сравниваемых групп не выявлено (p > 0,05) (см. табл. 2).

Особенности изменения показателей мозгового кровотока при умственной нагрузке у младших школьников с наличием и отсутствием ПТСР представлены в таблице 3. Реакция исследуемых параметров РЭГ на умственную нагрузку у детей сравниваемых групп в процентах от фоновых значений приведена в таблице 4.

Обнаружено статистически значимое снижение значений РИ во всех исследуемых бассейнах обеих групп. Наименьшее

снижение РИ отмечено у детей с ПТСР в MM-области: на 6,3% (p < 0,05), тогда как в трех других отведениях основной группы — на 14,1–14,6% (p < 0,01), в группе сравнения — на 10,4–12,0% (p < 0,01) (см. табл. 4).

Обращает на себя внимание то, что ИВО существенно меньше реагирует на нагрузку у детей с ПТСР в FF-области (на 7,8%, p < 0,05), различия прослеживаются в сравнении как с другими регистрируемыми отведениями в основной группе, так и со всеми отведениями в группе сравнения (во всех названных случаях при сопоставлении с фоновыми значениями p < 0,01) (см. табл. 4).

При нагрузке у детей с ПТСР статистически значимо (p < 0,05) снизились значения ВРПВ в FM-R, FF и MM; следует отметить, что ВРПВ в FM-L не изменилось (p > 0,05) (см. табл. 4).

Уровень ППСС в группе сравнения ни в одном из исследуемых отведений при нагрузке не изменился, тогда как в основной группе отмечен статистически значимый (p < 0,01) рост во всех отведениях (наибольшие изменения у детей с ПТСР коснулись отведения FM-R, где наблюдалось увеличение на 3,4%) (см. табл. 4).

У детей основной группы при нагрузке произошло статистически значимое повышение МУ по сравнению с фоновыми значениями: в бассейне внутренних сонных артерий слева на 7,0% (p < 0,05), справа на 12,6% (p < 0,01), в FF

Показатели церебрального кровотока во фронтальном и мастоидальном бассейнах в состоянии покоя у детей 7–9 лет

Показатели	Основная группа (n = 123)		Группа сравнения (n = 111)	
	FF	MM	FF	MM
РИ, Ом: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0,220 ± 0,020 0,222 (0,204; 0,237)	0,191 ± 0,010** 0,195 (0,176; 0,203)	0,236 ± 0,020 0,236 (0,218; 0,253)	0,159 ± 0,010 0,157 (0,151; 0,168)
ИВО, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	23,46 ± 2,86** 23,11 (21,34; 25,43)	25,04 ± 2,29 24,65 (23,45; 26,84)	18,90 ± 1,67 18,76 (17,84; 19,61)	24,68 ± 2,09 24,54 (23,12; 25,67)
ППСС, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	76,08 ± 1,35** 76,08 (75,14; 76,94)	76,58 ± 1,46 76,54 (75,56; 77,45)	73,95 ± 1,29 73,98 (73,14; 74,65)	76,46 ± 1,48 76,45 (75,23; 77,45)
ВРПВ, мс: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	121,98 ± 3,65** 122,34 (120,87; 123,76)	108,85 ± 3,76** 108,53 (106,45; 111,23)	131,13 ± 3,97 131,67 (127,12; 133,51)	115,84 ± 2,68 115,76 (114,03; 117,65)
ДСИ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	64,46 ± 1,69 64,65 (63,43; 65,45)	69,93 ± 3,89 69,06 (66,56; 72,87)	63,83 ± 1,66 64,04 (62,56; 65,19)	70,11 ± 3,38 70,34 (66,11; 72,82)
ДКИ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	62,69 ± 1,65* 62,56 (61,45; 63,56)	65,94 ± 2,01 65,55 (64,32; 67,34)	61,81 ± 1,96 61,96 (60,34; 62,98)	66,17 ± 1,67 66,09 (65,12; 67,34)
МУ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	16,86 ± 1,27** 16,96 (16,04; 17,67)	15,08 ± 1,07 15,23 (14,36; 15,67)	15,47 ± 0,94 15,43 (14,95; 16,11)	14,83 ± 1,17 15,11 (14,23; 15,62)

## Примечания.

1. В таблице 2 и далее: FF — бифронтальное отведение; MM — бимастоидальное отведение.
2. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия с аналогичным показателем в группе сравнения; (\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*) —  $p < 0,01$  (U-критерий Манна — Уитни).

на 6,6% ( $p < 0,05$ ) и в MM на 12,0% ( $p < 0,01$ ). В группе сравнения по всем отведениям обнаружен статистически значимый рост ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 4).

Как видно из таблицы 4, значения ДКИ и ДСИ у младших школьников обеих групп при выполнении нагрузки статистически значимо не изменялись ( $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов РЭГ позволил определить особенности мозговой гемодинамики у детей младшего школьного возраста, находившихся в ТЖС, связанной с военным конфликтом, с развившимся в связи с этим ПТСР. Данные особенности характеризовались статистически значимым уменьшением ВРПВ и повышением ИВО относительно показателей в группе сравнения, что свидетельствовало о повышенном тоне крупных артерий и вен и о затруднении венозного оттока.

Кроме того, у детей основной группы зарегистрировано статистически значимое повышение ППСС, который, по мнению ряда авторов, отражает степень нервно-эмоционального напряжения [1, 6], и значений МУ. Полученные данные могут иметь связь со снижением упруго-эластических свойств сосудов крупного и среднего калибра головного мозга и указывать на формирование функциональных нарушений внутричерепного кровотока.

Отмеченное в основной группе статистически значимое увеличение ДКИ указывает на повышенный тонус сосудов микроциркуляторного русла и нарушение оттока крови из артерий в вены.

В отличие от группы детей, выезжавших за пределы региона во время активных боевых действий, в основной группе выявлен напряженный характер адаптации мозгового кровообращения к умственной нагрузке, проявляющийся в увеличении совокупного просвета сосудов во всех бассейнах (с наибольшей выраженностью в бассейне задних мозговых артерий), а также в уменьшении ВРПВ в бассейне передних мозговых артерий. Кроме того, отмечено статистически значимое повышение тонуса крупных артерий и вен у детей с ПТСР в ответ на умственную нагрузку.

Выявленные нарушения могут лежать в основе проблем обучаемости детей младшего школьного возраста с ПТСР, снижения работоспособности и повышения заболеваемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, с развившимся посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) в результате повышения церебрально-эрготропных влияний отмечаются напряжение механизмов регуляции тканевого кровотока, склонность к ангиоспастическим реакциям и снижение реактивности, что связано с повышенным риском формирования цереброваскулярной патологии.

Выявленное состояние церебральной гемодинамики может быть обусловлено повышенной психоэмоциональной нагрузкой на детский организм в результате роста метаболических потребностей головного мозга под воздействием

Показатели церебрального кровотока при умственной нагрузке у младших школьников

Показатели	FM-L	FM-R	FF	MM
<b>Основная группа (n = 123)</b>				
РИ, Ом: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0,152 ± 0,009** 0,154 (0,145; 0,157)	0,161 ± 0,01** 0,159 (0,154; 0,167)	0,189 ± 0,02** 0,191 (0,189; 0,206)	0,179 ± 0,01* 0,168 (0,162; 0,176)
ИВО, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	30,63 ± 3,11** 30,54 (28,45; 32,76)	29,43 ± 3,05** 29,11 (27,24; 31,56)	25,28 ± 2,26* 25,24 (23,53; 26,57)	31,39 ± 3,62** 32,56 (28,45; 34,34)
ППСС, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	78,12 ± 1,97** 78,04 (76,55; 78,95)	77,65 ± 1,77** 77,55 (76,45; 78,45)	78,28 ± 2,06** 78,22 (76,56; 79,09)	78,95 ± 2,35** 78,43 (77,11; 81,04)
ВРПВ, мс: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	109,89 ± 4,15 109,34 (107,45; 111,87)	109,94 ± 3,44* 109,34 (107,65; 112,34)	119,40 ± 3,18* 120,45 (117,23; 121,54)	106,72 ± 2,66* 106,76 (104,56; 108,54)
ДСИ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	64,99 ± 1,69 65,11 (64,04; 66,23)	65,18 ± 1,53 65,33 (64,22; 66,23)	64,74 ± 1,51 62,12 (63,87; 65,67)	70,32 ± 3,64 70,34 (67,56; 72,96)
ДКИ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	65,17 ± 1,94 65,24 (63,66; 66,43)	64,41 ± 1,82 64,32 (63,23; 65,44)	62,40 ± 1,28 62,34 (61,45; 62,98)	66,06 ± 1,91 65,66 (65,11; 67,34)
МУ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	18,32 ± 1,39* 18,23 (17,34; 19,33)	18,19 ± 1,56** 18,11 (16,74; 19,34)	17,97 ± 1,21* 17,95 (17,33; 18,76)	16,89 ± 1,42** 16,56 (15,67; 17,97)
<b>Группа сравнения (n = 111)</b>				
РИ, Ом: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0,161 ± 0,09** 0,162 (0,157; 0,165)	0,172 ± 0,01** 0,174 (0,164; 0,183)	0,208 ± 0,02** 0,206 (0,205; 0,222)	0,141 ± 0,01** 0,142 (0,136; 0,152)
ИВО, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	27,13 ± 4,69** 28,09 (23,45; 30,34)	25,97 ± 4,26** 25,56 (22,87; 29,45)	23,81 ± 3,08** 23,65 (21,54; 26,23)	32,35 ± 3,72** 33,11 (29,04; 34,88)
ППСС, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	75,53 ± 2,87 75,67 (73,73; 77,56)	73,18 ± 2,44 73,14 (71,34; 74,52)	74,34 ± 1,39 74,33 (73,34; 75,23)	76,70 ± 1,67 76,56 (75,65; 77,67)
ВРПВ, мс: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	121,03 ± 5,33 122,34 (117,67; 124,34)	121,68 ± 4,03 122,34 (119,32; 123,65)	129,91 ± 3,58 130,87 (127,65; 132,34)	113,86 ± 1,97* 113,45 (112,34; 114,98)
ДСИ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	64,54 ± 2,13 64,56 (62,98; 65,76)	65,38 ± 1,78 65,34 (64,12; 66,45)	64,01 ± 1,64 64,32 (62,78; 65,34)	70,37 ± 3,37 70,84 (67,89; 72,45)
ДКИ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	64,78 ± 2,76 64,87 (63,23; 65,88)	63,43 ± 2,94 63,43 (61,76; 65,23)	62,12 ± 1,83 62,33 (61,23; 63,34)	65,51 ± 1,47 65,43 (64,34; 66,34)
МУ, %: M ± σ Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	17,11 ± 1,68* 16,73 (15,67; 18,43)	16,56 ± 1,57* 16,33 (15,34; 17,63)	16,51 ± 1,28* 16,29 (15,43; 17,23)	15,64 ± 1,09* 15,61 (15,11; 16,33)

Знаком (\*) отмечены статистически значимые отличия от фоновых значений: (\*) — p < 0,05; (\*\*) — p < 0,01 (U-критерий Манна — Уитни).

стрессового фактора, а также особенностями нейроонтогенеза в рассматриваемом возрастном периоде.

Определение показателей реоэнцефалограммы может способствовать принятию своевременных мер по оптимизации мозгового кровотока, влияющего на уровень и степень устойчивости функционального состояния нервной системы

детей, находившихся в стрессовой ситуации. Решение проблемы регуляции гемодинамики при ПТСР или некоторых ее аспектов может помочь в определении стратегии, направленной на коррекцию отклонений в психофункциональном развитии этих детей. Важно подчеркнуть, что оценка адаптации ЦНС детей, которые пережили сильнейший эмоциональный

Реакция параметров реоэнцефалограммы исследуемых групп на умственную нагрузку (% от фоновых значений)

Показатели	Отведения							
	FM-L		FM-R		FF		MM	
	основная группа	группа сравнения						
РИ	-14,6**	-12,0**	-14,4**	-10,4**	-14,1**	-11,9**	-6,3*	-11,3**
ИВО	26,8**	28,6**	26,9**	30,6**	7,8*	25,9**	25,4**	31,1**
ППСС	2,7**	1,7	3,4**	-0,7	2,9**	0,5	3,1**	0,3
ВРПВ	-1,2	-1,7	-3,7*	-2,1	-2,1*	-0,9	-2,0*	-1,7*
ДСИ	0,4	0,3	0,4	0,5	0,4	0,3	0,6	0,4
ДКИ	0,4	0,4	-0,5	-0,7	-0,5	0,5	0,2	-1,0
МУ	7,0*	5,8*	12,6**	6,6*	6,6*	6,7*	12,0**	5,5*

Знаком (\*) отмечены статистически значимые реакции параметров реоэнцефалограммы на нагрузку: (\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*) —  $p < 0,01$  (U-критерий Манна — Уитни).

стресс, не должна ограничиваться данными психологической оценки, необходимо учитывать также параметры мозгового кровообращения как в покое, так и при умственной нагрузке.

Исследование показало, что нейрофизиологические нарушения особенно остро проявляются среди детей, дли-

тельно находившихся в стрессовой ситуации (в данной работе — в условиях боевых действий), а под влиянием возрастных нагрузок такие нарушения могут усугубиться. Все это диктует необходимость медико-реабилитационного сопровождения детей с ПТСР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долецкий А.Н. Нейрофизиологические механизмы адаптивного биоуправления и пути повышения его эффективности: Дис. ... докт. мед. наук. Волгоград, 2013. 300 с. [Doletskii A.N. Neirofiziologicheskie mekhanizmy adaptivnogo bioupravleniya i puti povysheniya ego effektivnosti: Dis. ... dokt. med. nauk. Volgograd, 2013. 300 s. (in Russian)]
2. Martínez L., Prada E., Satler C., Tavares M.C.H., Tomaz C. Executive Dysfunctions: The role in attention deficit hyperactivity and post-traumatic stress neuropsychiatric disorders. *Front. Psychol.* 2016; 7: 1230. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01230
3. «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации»: Федеральный закон от 24.07.1998 № 124-ФЗ (ред. от 18.04.2018). URL: <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-24071998-n-124-fz-ob/> (дата обращения — 12.05.2018). [Ob osnovnykh garantiyakh prav rebenka v Rossiiskoi Federatsii: Federal'nyi zakon ot 24.07.1998 № 124-FZ (red. ot 18.04.2018). (in Russian)]
4. Филатова О.В., Сидоренко А.А. Возрастные и половые особенности гемодинамических характеристик артерий головного мозга. *Acta Biologica Sibirica.* 2015; 1(3-4): 199-243. URL: <http://dx.doi.org/10.14258/abs.v1i3-4.922> (дата обращения — 11.05.2018). [Filatova O.V., Sidorenko A.A. Vozrastnye i polovye osobennosti gemodinamicheskikh kharakteristik arterii golovnogo mozga. *Acta Biologica Sibirica.* 2015; 1(3-4): 199-243. (in Russian)]
5. Елохова Ю.А. Особенности биоэлектрической активности и гемодинамики головного мозга у детей, занимающихся дайвингом: Дис. ... канд. биол. наук. Омск, 2014. 190 с. [Elokho-va Yu.A. Osobennosti bioelektricheskoi aktivnosti i gemodinamiki golovnogo mozga u detei, zanimayushchikhsya daivingom: Dis. ... kand. biol. nauk. Omsk, 2014. 190 s. (in Russian)]
6. Мелькова Л.А., Федотов Д.М., Багрецова Т.В. Сравнительный анализ состояния церебрального кровотока у детей 7-14 лет с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Сер.: Медико-биологические науки.* 2014; 4: 16-25. [Mel'kova L.A., Fedotov D.M., Bagretsova T.V. Sravnitel'nyi analiz sostoyaniya tserebral'nogo krovotoka u detei 7-14 let s sindromom defitsita vnimaniya i giperaktivnosti. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki.* 2014; 4: 16-25. (in Russian)]
7. Глозман Ж.М. Нейропсихология детского возраста. М.: Академия; 2009. 272 с. [Glozman Zh.M. Neiropsikhologiya detskogo vozrasta. M.: Akademiya; 2009. 272 s. (in Russian)]
8. Яруллин Х.Х. Клиническая реоэнцефалография. М.: Медицина; 1983. 217 с. [Yarullin Kh.Kh. Klinicheskaya reoentsefalografiya. M.: Meditsina; 1983. 217 s. (in Russian)]
9. Животова В.А. Сравнительный анализ реоэнцефалографических показателей детей в норме и при минимальных мозговых дисфункциях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов н/Д; 2011. 26 с. [Zhitovota V.A. Sravnitel'nyi analiz reoentsefalograficheskikh pokazatelei detei v norme i pri minimal'nykh mozgovykh disfunktsiyakh: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Rostov n/D; 2011. 26 s. (in Russian)]
10. Tian F., Yennu A., Smith-Osborne A., Gonzalez-Lima F., North C.S., Liu H. Prefrontal responses to digit span memory phases in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD): a functional near infrared spectroscopy study. *Neuroimage Clin.* 2014; 4: 808-19. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.05.005

# Влияние физических нагрузок на морфологический состав красной крови у подростков Якутии

К.С. Гаврильева<sup>1</sup>, М.В. Ханды<sup>2</sup>, М.И. Соловьёва<sup>2</sup>, С.П. Винокурова<sup>2</sup>, Н.В. Махарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУ РС (Я) «Школа высшего спортивного мастерства», г. Якутск

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск

**Цель исследования:** сравнение морфологического состава красной крови (КК) у подростков в зависимости от двигательного режима.

**Дизайн:** открытое сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 198 подростков мужского пола в возрасте 16–17 лет национальности саха: 117 спортсменов (1-я подгруппа — кандидаты и мастера спорта, n = 48; 2-я подгруппа — обладатели 1-го и 2-го юношеских разрядов, n = 69) и 81 практически здоровый подросток, не занимающийся спортом (группа сравнения). Морфологический состав КК определяли в утреннее время, у спортсменов — до тренировок во время учебно-тренировочных сборов.

**Результаты.** Оптимальные показатели выявлены в 1-й подгруппе. Во 2-й подгруппе гемоглобин (HGB) < 120 г/л имели 8,7% и 120–129 г/л — 44,9% подростков, гематокрит < 40% — 20,3%, средний объем эритроцитов < 80 фл — 2,9%, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) < 27 пг — 7,2%, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC) < 320 г/л — 89,9% подростков. В группе сравнения концентрация HGB < 120 г/л выявлена у 12,3% подростков и 120–129 г/л — у 59,3%, частота гематокрита < 40%, MCH < 27 пг и MCHC < 320 г/л составила 66,7%, 12,3% и 6,2% соответственно.

**Заключение.** Уровень физических нагрузок оказывает непосредственное влияние на состав КК. Снижение ее морфологических показателей может быть признаком перетренированности и следствием влияния северного климата и экологии.

**Ключевые слова:** юные спортсмены, физические нагрузки, гемоглобин, гематокрит.

**Для цитирования:** Гаврильева К.С., Ханды М.В., Соловьёва М.И., Винокурова С.П., Махарова Н.В. Влияние физических нагрузок на морфологический состав красной крови у подростков Якутии // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 27–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-27-30

## Impact of Exercises on the Morphological Composition of Erythrocytes in Young Population of Yakutia

K.S. Gavrilieva<sup>1</sup>, M.V. Khandy<sup>2</sup>, M.I. Solovieva<sup>2</sup>, S.P. Vinokurova<sup>2</sup>, N.V. Makharova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Perfect Sports Mastery, Yakutsk

<sup>2</sup> M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk

**Study Objective:** to compare the morphological composition of erythrocytes in young population depending on their motor condition.

**Study Design:** open comparative study.

**Materials and Methods.** The study enrolled 198 young men aged 16–17 of Sakha nationality: 117 sportsmen (sub-group 1 — candidates in masters of sport and masters of sport, n = 48; sub-group 2 — junior category 1 and 2, n = 69) and 81 practically healthy young volunteers (control group). The morphological composition of erythrocytes was assessed in the morning, for sportsmen — prior to training sessions during training camps.

**Study Results.** The optimal values were demonstrated by sub-group 1. In sub-group 2, HGB < 120 g/L was recorded in 8.7%, 120–129 g/L — in 44.9% of young men; hematocrit of less than 40% was demonstrated by 20.3%; mean corpuscular volume < 80 fL was recorded in 2.9%, mean cell hemoglobin (MCH) < 27 pg was recorded in 7.2%, and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) < 320 g/L was in 89.9% of young men. The control group values were as follows: HGB < 120 g/L — 12.3% of young men and 120–130 g/L in 59.3%; hematocrit < 40%, MCV < 27 pg and MCHC < 320 g/L was 66.7%, 12.3%, and 6.2%, respectively.

**Conclusion.** The rate of exercises has direct impact over erythrocytes composition. Morphological parameters deterioration may be a symptom of overtraining and a result of northern climate and environment.

**Keywords:** young sportsmen, exercises, HGB, hematocrit.

**For reference:** Gavrilieva K.S., Khandy M.V., Solovieva M.I., Vinokurova S.P., Makharova N.V. Impact of Exercises on the Morphological Composition of Erythrocytes in Young Population of Yakutia. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 27–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-27-30

Немаловажную информацию о состоянии здоровья и физиологических механизмах адаптации организма при физической нагрузке дают исследования морфологического состава крови. Для оценки тренированности спортсменов [1], выявления перенапряжения и перетренировки [2, 3], определения утомляемости и реакции орга-

Винокурова Светлана Петровна — к. м. н., доцент кафедры прпедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677016, г. Якутск, ул. Ойунского, д. 27. E-mail: xitvsp@mail.ru

Гаврильева Кристина Семеновна — к. м. н., заведующая отделом физиотерапии и реабилитации ГБУ РС (Я) ШВСМ. 677016, г. Якутск, ул. Ойунского, д. 26. E-mail: gks.79@mail.ru

Махарова Наталья Владимировна — д. м. н., главный врач Центра спортивной медицины и реабилитации ГБУ РС (Я) ШВСМ. 677016, г. Якутск, ул. Ойунского, д. 26. E-mail: takharova@mail.ru

Соловьёва Марианна Иннокентьевна — к. б. н., доцент кафедры биохимии и биотехнологий Института естественных наук ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677016, г. Якутск, ул. Кулаковского, д. 48. E-mail: sm79@mail.ru

Ханды Мария Васильевна — профессор кафедры прпедевтики детских болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», д. м. н., профессор. 677016, г. Якутск, ул. Ойунского, д. 27. E-mail: m\_leader@rambler.ru



Оригинальная  
статья



Original  
Paper

низма на нагрузку [4, 5] используют гематологические и биохимические показатели. Главными факторами крови, которые определяют физическую работоспособность, являются объем циркулирующей крови, реологические свойства и морфологический состав [6].

При своевременной оценке изменений в показателях крови можно выявить и предотвратить состояние перенапряжения и перетренированности [7, 8], а также вовремя оценить тренированность спортсменов [1, 9]. Решающую роль в работе мышц при физической нагрузке играет кислород, который переносится гемоглобином (HGB) [10]. Насыщая кислородом все ткани и органы организма [11], HGB обеспечивает выносливость спортсменов при физической нагрузке. Но при интенсивных физических нагрузках у спортсменов часто наблюдается снижение концентрации HGB и значений гематокрита за счет увеличения объема циркулирующей плазмы, опережающего выработку HGB [12, 13].

Таким образом, определение показателей периферической крови является ключевым фактором мониторинга состояния юных спортсменов.

**Цель исследования:** сравнение морфологического состава красной крови у подростков в зависимости от двигательного режима.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 198 подростков мужского пола в возрасте 16–17 лет национальности саха. Основную группу составили 117 человек, профессионально занимающихся вольной борьбой и мас-рестлингом в детско-юношеской спортивной школе № 5 г. Якутска Республики Саха (Якутия). По уровню спортивной квалификации группу юных спортсменов разделили на две подгруппы: в первую подгруппу были включены 48 кандидатов и мастеров спорта; во вторую — 69 обладателей 1-го и 2-го юношеских разрядов. Группа сравнения состояла из практически здоровых подростков — учащихся общеобразовательных школ г. Якутска без вредных привычек, не имеющих отношения к спорту (n = 81).

Исследовательский проект был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова (решение № 3 от 15 марта 2014 г., выписка № 30). Подростки и их родители подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем юношам проводили общий анализ крови (ОАК) в отделе биохимического контроля Центра спортивной медицины и реабилитации Школы высшего спортивного мастерства г. Якутска (лицензия Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) № ЛО-14-01-001329 от 07.03.2014, главный врач — д. м. н. Махарова Н.В.). Забор капиллярной крови из пальца для анализа осуществляли в утреннее время, у спортсменов — до тренировок во время прохождения учебно-тренировочных сборов подготовительного этапа спортивного микроцикла. Исследование выполнялось на автоматическом гематологическом анализаторе Hemolux 19 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай). В ОАК у подростков определяли концентрацию HGB, значения гематокрита, число эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците (англ. mean cell haemoglobin, MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (англ. mean cell hemoglobin concentration, MCHC), средний объем эритроцитов (англ. mean cell volume, MCV).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью пакета прикладных программ IBM

SPSS Statistics версии 19. Были использованы критерии непараметрических методов статистической обработки, различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование гематологических параметров дает важную информацию о влиянии занятий спортом на состояние здоровья подростков. Показатели крови, особенно у спортсменов, имеют значительные индивидуально-типологические особенности, связанные с изменением объема циркулирующей плазмы, стимуляцией гемопоэза, перераспределительными реакциями и другими факторами.

При изучении морфологии красной крови у спортсменов с разными уровнями спортивной квалификации (основные подгруппы) и у подростков, не занимающихся спортом (группа сравнения), отмечены статистически значимые различия как между основными подгруппами, так и между подгруппами основной группы и группой сравнения (табл.).

Как видно из таблицы, у квалифицированных спортсменов первой подгруппы выявлены оптимальные значения всех параметров красной крови, необходимых для преодоления физических нагрузок. Статистически значимое ( $p = 0,001$ ) повышение уровня HGB относительно такового у подростков группы сравнения является проявлением адаптации организма посредством улучшения кислородтранспортной функции; HGB играет важную роль во время физических нагрузок, обеспечивая кислородом миоциты. У 31,3% спортсменов

Таблица

**Морфологический состав красной крови у юных спортсменов и подростков, не занимающихся спортом**

Показатели красной крови	Основная группа		Группа сравнения (n = 81) [III]	P
	1-я подгруппа (n = 48) [I]	2-я подгруппа (n = 69) [II]		
HGB, г/л	148,77 ± 6,01	132,00 ± 8,78	130,20 ± 9,04	$P_{I-III} = 0,001$ $P_{I-II} < 0,0001$ $P_{II-III} = 0,159$
RBC, млн/мм <sup>3</sup>	4,63 ± 0,20	4,72 ± 0,28	4,46 ± 0,30	$P_{I-III} = 0,001$ $P_{I-II} = 0,047$ $P_{II-III} = 0,001$
MCV, фл	90,43 ± 2,17	89,59 ± 0,53	86,56 ± 6,40	$P_{I-III} = 0,001$ $P_{I-II} = 0,180$ $P_{II-III} = 0,002$
HCT, %	42,03 ± 1,94	42,04 ± 4,44	38,44 ± 3,31	$P_{I-III} = 0,001$ $P_{I-II} = 0,986$ $P_{II-III} = 0,001$
MCH, пг	31,94 ± 0,70	28,20 ± 1,66	29,03 ± 2,53	$P_{I-III} = 0,001$ $P_{I-II} < 0,0001$ $P_{II-III} = 0,033$
MCHC, г/л	353,44 ± 5,12	309,58 ± 9,02	335,33 ± 7,87	$P_{I-III} = 0,001$ $P_{I-II} < 0,0001$ $P_{II-III} = 0,001$

Примечание. HCT — гематокрит; HGB — гемоглобин; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; MCV — средний объем эритроцитов; RBC — число эритроцитов.

с высокой квалификацией (первая подгруппа) концентрация HGB находилась в пределах 150–160 г/л (рис. 1). У участников данной подгруппы отмечено также увеличение MCV до 90,4 фл и MCHC до 353,4 г/л, в обоих случаях различия с группой сравнения статистически значимы ( $p = 0,001$ ) (см. табл.). Эти изменения косвенно свидетельствуют об активной стимуляции процессов гемопоэза, необходимых при интенсивных физических нагрузках.

Адаптация организма подростков к физическим нагрузкам происходит постепенно и зависит от спортивного стажа, квалификации и интенсивности тренировочного процесса. Поэтому у 89,9% начинающих спортсменов второй подгруппы с более низкой спортивной квалификацией физические нагрузки привели к снижению MCHC до значений менее 320 г/л (рис. 2). Во второй подгруппе отмечено также снижение показателей MCH до 28,2 пг и MCHC до 309,6 г/л, что статистически значимо меньше, чем у спортсменов первой подгруппы (в обоих случаях  $p < 0,0001$ ) и подростков группы сравнения ( $p = 0,033$  и  $p = 0,001$  соответственно) (см. табл.). Концентрация HGB в периферической крови менее 120 г/л выявлена у 8,7% спортсменов второй подгруппы и от 120 до 129 г/л — у 44,9% (см. рис. 1). У 20,3% начинающих спортсменов значения гематокрита были ниже 40% (рис. 3), у 2,9% MCV оказался меньше 80 фл, и у 7,2% величина MCH не достигала 27 пг.

Показано, что определение традиционного показателя — концентрации HGB у спортсменов часто оказывается неинформативным. Гораздо большей точностью обладает определение MCH и MCHC (с учетом объема эритроцитов), а также величины гематокрита. Результаты, полученные при динамических исследованиях комплекса гематологических показателей, дают основания утверждать, что в большинстве случаев значения MCH и гематокрита являются достаточно адекватными критериями наличия или отсутствия анемии у спортсменов [14].

Из отмеченного выше следует предположение, что сниженные показатели красной крови, наблюдавшиеся при анемических состояниях у физически активных подростков второй подгруппы (проявления феномена спортивной анемии) являются критериями перетренированности и перенапряжения. Это согласуется с результатами исследований Y.O. Schumacher и соавт. (2002), W. Schmidt и N. Prommer (2010), Е.И. Семёновой (2011) [7, 8, 10]. Выявленные изменения в периферической крови у начинающих спортсменов требуют незамедлительного информирования тренера и спортивного врача с целью коррекции спортивных тренировок и назначения восстановительных мероприятий. У высококвалифицированных спортсменов в момент обследования признаков анемии обнаружено не было.

Отсутствие физических нагрузок не оказывает благоприятного влияния на морфологический состав красной крови. Свидетельством этого является наличие железодефицитной анемии у подростков сравнительной группы, которое объясняется снижением уровня HGB и значений гематокрита. У 12,3% подростков, не занимающихся спортом, выявлены концентрации HGB ниже 120 г/л, у 59,3% — от 120 до 129 г/л (см. рис. 1). Значения гематокрита ниже возрастных норм обнаружены у 66,7% юношей (см. рис. 3). Низкие ( $< 27$  пг) показатели MCH в группе сравнения отмечены у 12,3% обследованных, снижение MCHC ( $< 320$  г/л) — у 6,2% (см. рис. 2). Данные изменения в периферической крови у подростков

Рис. 1. Концентрация гемоглобина в красной крови у подростков, %

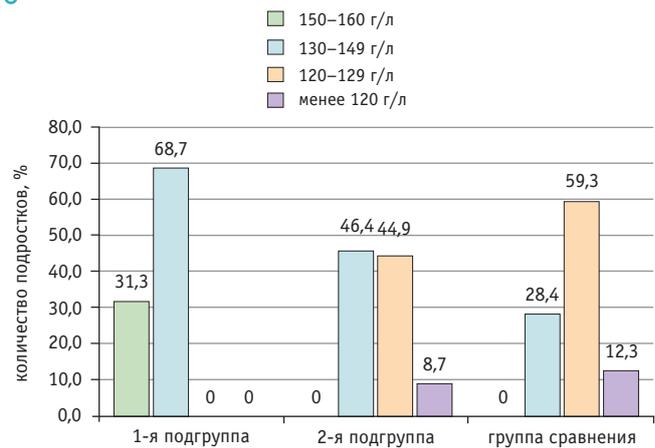


Рис. 2. Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах у подростков, %

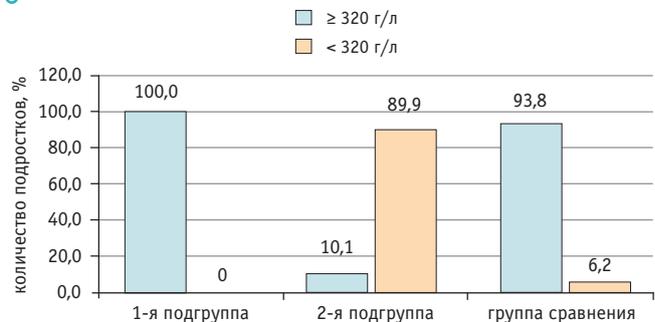
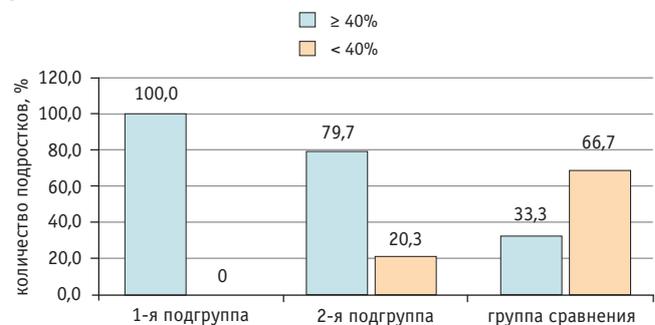


Рис. 3. Показатели гематокрита у подростков, %



могут быть следствием влияния северного климата и экологии республики.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на то, что физические нагрузки неоднозначно влияют на состав периферической крови. С повышением спортивной квалификации у спортсменов отмечается улучшение показателей периферической крови, что свидетельствует об усилении кислородтранспортной функции организма. Снижение показателей красной крови у начинающих спортсменов является признаком перетренированности и переходным состоянием в процессе адаптации организма к физическим нагрузкам.

У юношей, не испытывающих физических нагрузок, по данным проведенного исследования, имеются признаки железодефицитной анемии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иорданская Ф.А. Мониторинг функциональной подготовленности юных спортсменов — резерва спорта высших достижений: этапы углубленной подготовки и спортивно-го совершенствования. М.: Советский спорт; 2011. 141 с. [Iordanskaya F.A. Monitoring funktsional'noi podgotovlennosti yunyh sportsmenov — rezerva sporta vysshikh dostizhenii: etapy uglublennoi podgotovki i sportivnogo sovershenstvovaniya. M.: Sovetskii sport; 2011. 141 s. (in Russian)]
2. Coutts A.J., Reaburn P., Piva T.J., Rowsell G.J. Monitoring for overreaching in rugby league players. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007; 99(3): 313–24. DOI: 10.1007/s00421-006-0345-z
3. Halson S.L., Jeukendrup A.E. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Med.* 2004; 34(14): 967–81.
4. Макарова Г.А. Спортивная медицина: Учебник. М.: Советский спорт; 2004. 304 с. [Makarova G.A. Sportivnaya meditsina: Uchebnik. M.: Sovetskii sport; 2004. 304 s. (in Russian)]
5. Peake J.M., Suzuki K., Wilson G., Hordern M., Nosaka K., Mackinnon L. et al. Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines, and markers of neutrophil activation. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005; 37(5): 737–45.
6. Кылосов А.А. Динамика физической работоспособности, вариабельности ритма сердца, биохимических и гематологических показателей в течение годового цикла подготовки у юных лыжников: Дис. ... канд. биол. наук. Ярославль, 2009. 150 с. [Kylosov A.A. Dinamika fizicheskoi rabotosposobnosti, variabel'nosti ritma serdtsa, biokhimicheskikh i gematologicheskikh pokazatelei v techenie godichnogo tsikla podgotovki u yunyh lyzhnikov: Dis. ... kand. biol. nauk. Yaroslavl', 2009. 150 s. (in Russian)]
7. Семёнова Е.И. Морфологические показатели периферической крови высококвалифицированных спортсменов-единоборцев Якутии: Дис. ... канд. мед. наук. Якутск, 2011. 124 с. [Semenova E.I. Morfologicheskie pokazateli perifericheskoi krovi vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov-edinobortsev Yakutii: Dis. ... kand. med. nauk. Yakutsk, 2011. 124 s. (in Russian)]
8. Schumacher Y.O., Schmid A., Grathwohl D., Bültermann D., Berg A. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34(5): 869–75.
9. Fisher G., Schwartz D.D., Quindry J., Barberio M.D., Foster E.B., Jones K.W. et al. Lymphocyte enzymatic antioxidant responses to oxidative stress following high-intensity interval exercise. *J. Appl. Physiol.* 1985. 2011; 110(3): 730–7. DOI: 10.1152/japplphysiol.00575.2010
10. Schmidt W., Prommer N. Impact of alterations in total hemoglobin mass on VO 2 max. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2010; 38(2): 68–75. DOI: 10.1097/JES.0b013e3181d4957a
11. Levine B.D. VO 2 max: what do we know, and what do we still need to know? *J. Physiol.* 2008; 586(1): 25–34. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.147629
12. Дурманов Н.Д., Филимонов А.С. Диагностика и коррекция нарушений обмена железа в спорте высших достижений. М.: Физкультура и спорт; 2010. 84 с. [Durmanov N.D., Filimonov A.S. Diagnostika i korrektsiya narushenii obmena zheleza v sporte vysshikh dostizhenii. M.: Fizkul'tura i sport; 2010. 84 s. (in Russian)]
13. Brocherie F., Millet G.P., Hauser A., Steiner T. Association of hematological variables with team. *Sport Specific Fitness Performance, Hematology and Fitness in Team Sports.* 2015; 10: 1371–83.
14. Гунина Л.М., Винничук Ю.Д., Головащенко Р.В. Коррекция спортивной анемии как фактора, лимитирующего физическую работоспособность, с помощью цефарансина. Ресурсы конкурентоспособности спортсменов: теория и практика реализации. 2015; 3: 71–3. [Gunina L.M., Vinnichuk Yu.D., Golovashchenko R.V. Korrektsiya sportivnoi anemii kak faktora, limitiruyushchego fizicheskuyu rabotosposobnost', s pomoshch'yu tsefaransina. Resursy konkurentosposobnosti sportsmenov: teoriya i praktika realizatsii. 2015; 3: 71–3. (in Russian)]

# Аффективно-респираторные приступы у ребенка с фенилкетонурией: вопросы дифференциальной диагностики

Е.Ф. Лукушкина<sup>1, 2</sup>, Е.И. Карпович<sup>1, 2</sup>, Е.В. Колбасова<sup>2</sup>, О.В. Конурина<sup>3</sup>, Х.Ф. Аксянова<sup>2</sup>, Е.М. Долганова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»

<sup>3</sup> ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», г. Нижний Новгород

**Цель статьи:** представить клиническое наблюдение ребенка, больного фенилкетонурией (ФКУ), с аффективно-респираторными приступами (АРП), сопровождающимися эпизодами длительной асистолии.

**Основные положения.** С учетом сходства кинематики пароксизмов с эпилептическими приступами и выявленной региональной эпилептиформной активности проведена дифференциальная диагностика с эпилепсией. При холтеровском мониторировании во время приступа зафиксированы паузы ритма по типу «ареста» синусового узла до 15 секунд. В ходе двухлетнего наблюдения выявлено, что уровень фенилаланина (ФА) часто опускается ниже нормы.

**Заключение.** АРП с длительной асистолией могут иметь клиническое сходство с эпилептическими приступами. На фоне наследственного обменного заболевания возможна общая биоэлектрическая нестабильность нейронов головного мозга и проводящей системы сердца. Снижение уровня ФА у пациентов с ФКУ может быть звеном патогенеза нейрокардиогенных расстройств.

**Ключевые слова:** аффективно-респираторные приступы, эпилепсия, фенилкетонурия, холтеровское мониторирование.

**Для цитирования:** Лукушкина Е.Ф., Карпович Е.И., Колбасова Е.В., Конурина О.В., Аксянова Х.Ф., Долганова Е.М. Аффективно-респираторные приступы у ребенка с фенилкетонурией: вопросы дифференциальной диагностики // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 31–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-31-34

## Affective-Respiratory Attacks in Children with Phenylketonuria: Issues of Differential Diagnostics

E.F. Lukushkina<sup>1, 2</sup>, E.I. Karpovich<sup>1, 2</sup>, E.V. Kolbasova<sup>2</sup>, O.V. Konurina<sup>3</sup>, Kh.F. Aksyanova<sup>2</sup>, E.M. Dolganova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Privolzhskiy Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

<sup>3</sup> Municipal Children's Clinical Hospital No.1, Nizhny Novgorod

**Article Objective:** provide a case study of a child with phenylketonuria (PKU) having affective-respiratory attacks (ARA), with episodes of prolonged asystolia.

**Key Points.** Taking into account the similarity of paroxysm kinematics with epileptic seizures and revealed regional epileptiform activity we conducted a differential diagnostics to differentiate from epilepsy. Holter monitoring recorded rhythm pauses during the attack under sinus node "arrest" type up to 15 seconds. The two-year monitoring showed that phenylalanine (FA) level often falls below normal levels.

**Conclusion.** ARA with prolonged asystolia may have clinical similarity with epileptic seizures. A general bioelectric instability of brain neurons and cardiac conduction system is possible in association with the hereditary metabolic disorder. FA level decrease in PKU patients may be a component of pathogenesis of neurocardiogenic disorders.

**Keywords:** affective-respiratory attacks, epilepsy, phenylketonuria, Holter monitoring.

**For reference:** Lukushkina Ye.F., Karpovich Ye.I., Kolbasova Ye.V., Konurina O.V., Aksyanova Kh.F., Dolganova Ye.M. Affective-Respiratory Attacks in Children with Phenylketonuria: Issues of Differential Diagnostics. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 31–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-31-34

**А**ффективно-респираторные приступы (АРП) у детей относятся к пароксизмальным событиям неэпилептической природы, характеризуются, как правило, доброкачественным течением и проходят с возрастом. Частота

встречаемости АРП в детской популяции варьирует от 0,1% до 4,7% [1, 2].

Несмотря на достаточно широкую распространенность данных нарушений, этиология АРП до настоящего времени

Аксянова Хасяня Фатиховна — врач-генетик, заведующая медико-генетической консультацией консультативно-диагностического центра ГБУЗ НО НОДКБ. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: hasvanva@mail.ru

Долганова Екатерина Михайловна — врач — невролог-нейрофизиолог отделения нейрофизиологии отдела инструментально-диагностических методов исследования консультативно-диагностического центра ГБУЗ НО НОДКБ. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: eka-kudryashova@yandex.ru

Карпович Екатерина Ильинична — д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, врач-эпилептолог, заведующая отделением нейрофизиологии отдела инструментально-диагностических методов исследования консультативно-диагностического центра ГБУЗ НО НОДКБ, главный внештатный детский невролог Нижегородской области. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: paradis5@yandex.ru  
(Окончание на с. 32.)

остаётся предметом дискуссий. Рассматриваются такие этиологические факторы, как задержка процессов миелинизации в стволе головного мозга, железодефицитная анемия, истерические реакции младенца и нарушения в системе взаимоотношений «мать — дитя» как следствие повышенной тревожности и хронического стресса матери [1, 3, 4]. Ведущим звеном патогенеза АРП является дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса парасимпатического отдела при приступах бледного типа и симпатического — при приступах цианотического типа.

В качестве факторов, провоцирующих клиническую симптоматику АРП, выступают испуг, боль, страх, гнев, недовольство, фрустрация [1, 5].

В практике врача-невролога актуальны вопросы дифференциальной диагностики некоторых АРП с эпилептическими приступами у детей раннего возраста. По данным С.О. Айвазяна, у 6,2% детей с АРП был ошибочно установлен диагноз эпилепсии [6].

АРП, по наблюдениям ряда исследователей, в 9,42% случаев сопровождались генерализованными судорогами с преобладанием клонического компонента, более чем у 15% детей с АРП регистрировалась эпилептиформная активность на ЭЭГ. Описаны АРП с атипичным течением, при которых отсутствовал раздражитель, с развитием апноэ без предшествующего крика, тоническими судорогами, слюнотечением, непроизвольным мочеиспусканием [2, 4].

Для кардиологов данный синдром представляет интерес в связи с описаниями случаев развития у таких больных пароксизмальной брадикардии и асистолии продолжительностью до 40 секунд, потребовавших проведения сердечно-легочной реанимации [5, 7]. Имеются единичные указания на внезапную смерть детей в момент цианотического АРП, как правило, развившуюся на фоне органического поражения головного мозга и дыхательных путей [5]. Особый интерес представляет диагностика АРП у детей с резидуально-органическим поражением головного мозга и метаболическими расстройствами. Нами представлено клиническое наблюдение АРП у ребенка с фенилкетонурией (ФКУ).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Девочка Н., 3 лет, впервые поступила в клинику в возрасте 1 года 9 месяцев в связи с рецидивирующими приступами потери сознания, которые наблюдались с 10 месяцев. В большинстве случаев приступы провоцировались отрицательным аффектом, могли возникать как на фоне плача, так и без него. Были эпизоды провокации приступов болью, отдельные пароксизмы возникали без видимых причин.*

Пароксизмы протекали в виде остановки дыхания, закатывания глаз, тонического напряжения конечностей с последующим падением. Отдельные приступы сопровождались непроизвольным мочеиспусканием и завершались постприступным сном. Описаны два эпизода тонического напряжения конечностей, возникших в ночное время на фоне плача.

Один приступ развился в ванной во время купания, при этом девочка заплакала, обмякла и ушла под воду. Частота пароксизмов составляла от 1–2 раз в неделю до 1–3 раз в день.

Девочка страдает ФКУ с идентифицированной мутацией *R408W* в гомозиготном состоянии и находится на специализированной диете.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды в срок. Масса тела при рождении — 3630 г, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Концентрация фенилаланина (ФА) в крови при массовом скрининге — 28,9 мг%, назначена специализированная диета. В течение месяца после рождения колебания уровня ФА составляли от 11,9–12,0 до 15,2–28,8 мг%, после назначения диеты они находились в пределах 0,4–6,6 мг%.

В период новорожденности у ребенка наблюдались гипертоническая возбудимость, беспокойный сон, частые срыгивания. Моторное развитие соответствовало возрасту. Отмечалась задержка формирования экспрессивной речи: в 1 год 9 месяцев девочка произносила 5–6 слов.

Наследственность по эпилепсии не отягощена. В возрасте 1 года 9 месяцев ребенок был проконсультирован эпилептологом. На момент осмотра: девочка капризная, плохо вступает в контакт с врачом, гиперактивная. В неврологическом статусе: черепные нервы без видимой патологии, умеренная мышечная гипотония, оживление сухожильных рефлексов.

ЭЭГ-видеомониторинг в течение трех часов: на ЭЭГ бодрствования — умеренные диффузные общемозговые изменения с периодическим замедлением фоновой активности в правой лобно-центральной области; в 1-й и 2-й стадиях сна на отдельных фрагментах записи зарегистрирована единичная эпилептиформная активность (комплексы «острая — медленная волна») в лобно-центрально-височных областях с переменной акцентуацией по сторонам.

МРТ головного мозга: очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга не выявлено.

Предварительный диагноз: *симптоматическая фокальная эпилепсия на фоне фенилкетонурии; необходим дифференциальный диагноз с аффективно-респираторными приступами смешанного типа.*

С учетом кинематики приступов и данных ЭЭГ была назначена вальпроевая кислота с постепенной титрацией дозы до 20 мг/кг/сут. На фоне ее применения положительной динамики не отмечалось. Приступы происходили ежедневно (1–2 раза в день). Выявлено незначительное повышение уровней сывороточных ферментов: АЛТ — до 1,13 мккат/л; АСТ — до 1,24 мккат/л. При УЗИ брюшной полости обнаружены признаки умеренной гепатомегалии, холестаза.

Проведен ночной ЭЭГ-видеомониторинг, в ходе которого типичная эпилептиформная активность не регистрировалась. Утром возник приступ плача с последующей потерей сознания и обмяканием. Во время приступа эпилептиформная активность отсутствовала.

Результаты кардиологического исследования: ЭКГ-ритм синусовый, регулярный; ЧСС — 113 уд/мин.; положение

*Колбасова Елена Валентиновна — к. м. н., врач — детский кардиолог-аритмолог, заведующая кабинетом исследований сердечно-сосудистой системы отдела инструментально-диагностических методов исследования консультативно-диагностического центра ГБУЗ НО НОДКБ. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: drikk@mail.ru*

*Конурин Ольга Викторовна — к. м. н., врач — невролог-эпилептолог ГБУЗ НО ДГКБ № 1. 603081, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 76. E-mail: pediatri@list.ru*

*Лукушкина Елена Федоровна — д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, врач — педиатр-кардиолог ГБУЗ НО НОДКБ. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: fpediatr@nizhgma.ru (Окончание. Начало см. на с. 31.)*

электрической оси сердца нормальное. Эхо-КГ-признаки открытого овального окна с гемодинамически незначимым шунтированием и диагональной трабекулы в полости левого желудочка, недостаточность митрального клапана 1-й степени.

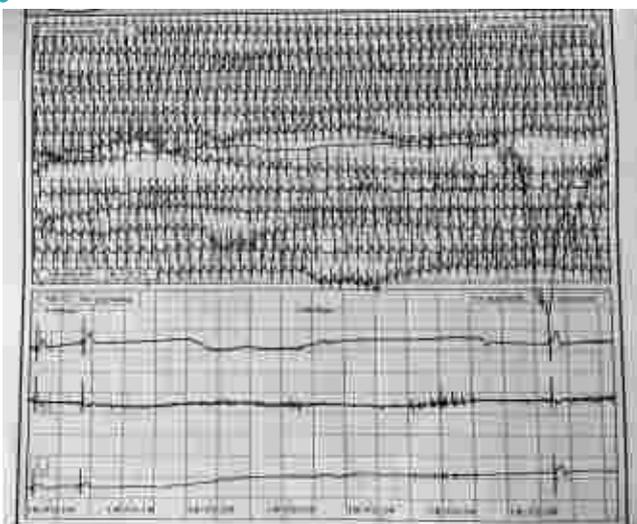
Холтеровское мониторирование ЭКГ: ритм синусовый; ЧСС средняя дневная — 127 уд/мин., средняя ночная — 88 уд/мин., максимальная (активная игра) и минимальная (сон) — 166 и 72 уд/мин. соответственно. Эктопическая суправентрикулярная активность — 18 политопных экстрасистол. Эктопическая желудочковая активность — 1 экстрасистола. Семь пауз ритма во время физической активности. Шесть остановок синоатриального (СА) узла: максимальная пауза 11,8 секунды (приступ потери сознания с тоническим напряжением конечностей), пауза 4,5 секунды (недомогание), остальные паузы от 2,3 до 3,4 секунды (изменений в самочувствии не отмечено).

После отмены вальпроевой кислоты при холтеровском мониторировании получены следующие данные: ритм синусовый; ЧСС — 57–189 уд/мин., средняя ЧСС в норме. Ночью зарегистрирован один эпизод атриовентрикулярной (АВ) блокады 2-й степени 1-го типа, на фоне плача зафиксирована остановка СА-узла. Перед паузой отмечалось значительное увеличение ЧСС — до 143 уд/мин., затем ритм замедлился до 64 уд/мин., возникла пауза 3 секунды, произошло одно сокращение, и за ним последовала пауза 12,4 секунды (в общей сложности длительность остановки составила 15,4 секунды) (рис. 1).

Кардиологом поставлен диагноз: *аффективно-респираторные приступы бледного типа (во время приступа паузы ритма по типу «ареста» синоатриального узла до 15 секунд); фенилкетонурия.*

Было решено воздержаться от имплантации электрокардиостимулятора и следовать выжидательной тактике. В настоящее время имеется положительная динамика: частота приступов составляет от 1–2 раз в месяц до одного раза за 2 месяца; приступы кратковременные — до 4–5 секунд, провоцируются негативным аффектом или неудовлетворенной потребностью. Девочка принимает

Рис. 1. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ пациентки Н. во время аффективно-респираторного приступа. Паузы ритма по типу «ареста» синоатриального узла до 15 секунд. Фото авторов



пирацетам (раствор) курсами, левокарнитин 30%, пропранолол в суточной дозе 8 мг.

Для оценки роли ФКУ в происхождении симптомов у ребенка в течение двух лет наблюдения проводился динамический анализ колебаний уровня ФА в крови. Был выявлен интересный факт: значения данного показателя часто не достигали нижней границы нормы (коридор нормальных значений — 2–6 мг%) (рис. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе установления диагноза девочке с ФКУ возникли сложности в дифференциальной диагностике АРП бледного типа и эпилепсии, а на этапе постановки кардиологического диагноза — АРП бледного типа и аритмогенных обмороков с решением вопроса об имплантации электрокардиостимулятора.

У пациентки отмечено атипичное течение АРП: наличие тонического судорожного компонента в структуре приступа, непроизвольное мочеиспускание, а также отсутствие в некоторых случаях явного провоцирующего фактора. Кроме того, у девочки наблюдались задержка формирования экспрессивной речи, выраженная гиперактивность и эмоциональная лабильность. В пользу диагноза эпилепсии свидетельствовала также регистрация эпилептиформной активности во время сна при ЭЭГ-видеомониторинге.

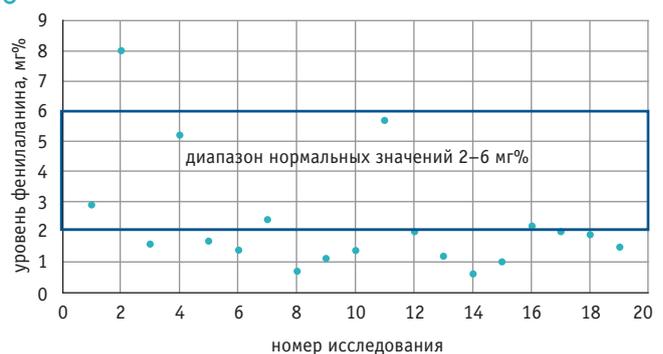
Отсутствие динамики на фоне применения антиконвульсантов и результаты последующих ЭЭГ-исследований, в том числе ночного ЭЭГ-видеомониторинга, требовали дальнейшего углубленного кардиологического исследования, которое выявило наличие пауз ритма по типу «ареста» СА-узла на фоне приступов.

Обмороки у детей встречаются часто и в подавляющем большинстве случаев имеют рефлекторное происхождение. В раннем детском возрасте встречаются два состояния:

- 1) рефлекторные синкопальные приступы (аноксические судороги), которые могут быть вызваны короткодействующими нейромедиаторными триггерами и обусловлены ингибирующим влиянием на сердечный ритм парасимпатической нервной системы;
- 2) АРП с потерей сознания как следствие гипоперфузии головного мозга [5, 7, 8].

Оба состояния, как правило, сопровождаются (или бывают вызваны) асистолией, в основном кратковременной. Частота эпизодов асистолии (за счет как АВ-блокады, так и остановки синусового узла) у детей с зарегистрированными синкопе, сопряженными с аритмогенными событиями, значительно колеблется: по данным разных авторов, она составляет от 14% до 100% в небольших выборках [7, 8].

Рис. 2. Динамика уровня фенилаланина в крови у пациентки Н. в течение двух лет мг%



В структуре нарушений электрической активности сердца у детей в момент развития АРП преобладает остановка синусового узла продолжительностью от 3 до 40 секунд (82% случаев); полная АВ-блокада зарегистрирована в 11% случаев [7].

В ситуациях длительной асистолии возникает вопрос о целесообразности постоянной электрокардиостимуляции [9]. С одной стороны, экстремальная продолжительность пауз ритма, сочетающаяся с обмороком и цианозом, склоняет в пользу постоянной кардиостимуляции, а с другой стороны, точно известная причина — триггер обморока (аффективное апноэ) и положительная возрастная динамика АРП допускают возможность выжидательной тактики и профилактической терапии. С учетом того, что даже при наличии вазовагальных обмороков с длительной асистолией синдром в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, в описанном случае была выбрана выжидательная тактика.

В представленном клиническом наблюдении интересна роль ФКУ, на фоне которой развились АРП. ФКУ — наследственная аминокислотопатия, связанная с нарушением метаболизма ФА, приводящим к хронической интоксикации и поражению ЦНС со снижением интеллекта и неврологическим дефицитом [10].

В последнее время большое значение в патогенезе ФКУ придается обмену моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина), играющих важную роль в созревании и функционировании ЦНС. Высокий уровень ФА в крови оказывает негативное влияние на развитие мозга, в то время как недостаточное поступление в организм этой

незаменимой аминокислоты может стать причиной отрицательного азотистого баланса и других нарушений, связанных с обменом нейромедиаторов и приводящих к повышению нервно-рефлекторной возбудимости.

На основе анализа клинического случая можно выдвинуть предположение, что у пациентки имела место общая биоэлектрическая нестабильность нейронов головного мозга и проводящей системы сердца на фоне наследственной болезни обмена веществ. Снижение уровня ФА относительно нормальных показателей играет определенную роль в патогенезе нейрокардиогенных расстройств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай представляет практический интерес для неврологов, педиатров, кардиологов, а также для медицинских генетиков. Показано, что аффективно-респираторные приступы (АРП) бледного типа с длительной асистолией имеют атипичное течение и кинематически сходны с эпилептическими пароксизмами.

В случаях развития АРП с атипичным течением на фоне наследственного обменного заболевания (фенилкетонурия) целесообразно проводить холтеровское мониторирование ЭКГ.

У детей с фенилкетонурией, особенно раннего возраста, находящихся на специализированной диете, важно выявлять не только повышенный, но и пониженный уровень фенилаланина в крови с целью своевременной оптимизации нутритивной поддержки для предупреждения развития неврологических и кардиологических нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчик А.Б., Понятишин А.Е. *Неэпилептические пароксизмы у грудных детей*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 136 с. [Pal'chik A.B., Ponyatishin A.E. *Neepilepticheskie paroksizmy u grudnykh detei*. М.: MEDpress-inform; 2015. 136 s. (in Russian)]
2. Goldman R.D. *Breath-holding spells in infants*. *Can. Fam. Physician*. 2015; 61(2): 149–50.
3. Bolat N., Eliacik K., Sargin E., Kanik A., Baydan F., Sarioglu B. *Efficacy of a brief psychoeducational intervention for mothers of children with breath-holding spells: a randomized controlled pilot trial*. *Neuropediatrics*. 2016; 47(4): 226–32. DOI: 10.1055/s-0036-1583316
4. Vurucu S., Karaoglu A., Paksu S.M., Oz O., Yaman H., Gulgun M. et al. *Breath-holding spells may be associated with maturational delay in myelination of brain stem*. *J. Clin. Neurophysiol*. 2014; 31(1): 99–101. DOI: 10.1097/WNP.000000000000020
5. Yilmaz U., Doksoz O., Celik T., Akinci G., Mese T., Sevim Yilmaz T. *The value of neurologic and cardiologic assessment in breath holding spells*. *Pak. J. Med. Sci*. 2014; 30(1): 59–64. DOI: 10.12669/pjms.301.4204
6. Айвазян С.О. *Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8(4): 23–33. [Aivazyan S.O. *Neepilepticheskie paroksizmal'nye sostoyaniya, imitiruyushchie epilepsiyu u detei*. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8(4): 23–33. (in Russian)]
7. Школьников М.А., Ковалев И.А., Школенко Т.М., Трофимова Т.А., Чернышев А.А. *Роль асистолии в клинической картине синкопе при аффективно-респираторных пароксизмах бледного и цианотического типа у детей раннего возраста*. *Педиатрия*. 2015; 94(2): 18–22. [Shkol'nikova M.A., Kovalev I.A., Shkolenko T.M., Trofimova T.A., Chernyshev A.A. *Rol' asistolii v klinicheskoi kartine sinkope pri affektivno-respiratornykh paroksizmax bljednogo i tsianoticheskogo tipa u detei rannego vozrasta*. *Pediatriya*. 2015; 94(2): 18–22. (in Russian)]
8. Школенко Т.М., Трофимова Т.А., Школьников М.А. *Бессимптомная асистолия у ребенка с кардиоингибиторными синкопе*. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2014; 3: 77–81. [Shkolenko T.M., Trofimova T.A., Shkol'nikova M.A. *Bessimptomnaya asistoliya u rebenka s kardioingibitornymi sinkope*. *Ros. vestn. perinatalogii i pediatrii*. 2014; 3: 77–81. (in Russian)]
9. Ревивили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В. и др.; ВНОА. *Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств*. М.; 2017. 702 с. [Revishvili A.Sh., Boitsov S.A., Davtyan K.V., Zenin S.A., Kuznetsov V.A., Kuptsov V.V. i dr.; VNOA. *Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoi ablyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroystv*. М.; 2017. 702 s. (in Russian)]
10. Бушуева Т.В., Винярская И.В., Черников В.В., Боровик Т.Э., Кузенкова Л.М. *Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией*. *Вестн. РАМН*. 2014; 69(11–12): 39–45. [Bushueva T.V., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Borovik T.E., Kuzenkova L.M. *Otsenka kachestva zhizni detei, bol'nykh fenilketonuriyey*. *Vestn. RAMN*. 2014; 69(11–12): 39–45. (in Russian)]

# Случай спинальной мышечной атрофии I типа в сочетании с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией

Ю.Э. Пушкарева, И.А. Федоров

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

**Цель статьи:** рассмотрение клинических особенностей течения спинальной мышечной атрофии (СМА) I типа в сочетании с врожденной цитомегаловирусной инфекцией у новорожденного мальчика.

**Основные положения.** Описан клинический случай сочетания СМА I типа (болезни Верднига — Гофмана) и врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденного ребенка. Тщательный анализ анамнеза и клинической симптоматики, а также проведенный диагностический поиск позволили своевременно поставить точный диагноз.

**Заключение.** Своевременная постановка клинического диагноза СМА дала возможность клиницистам правильно трактовать неврологическую симптоматику у больного с врожденной цитомегаловирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, внутриутробная инфекция, цитомегаловирус, новорожденный.

**Для цитирования:** Пушкарева Ю.Э., Федоров И.А. Случай спинальной мышечной атрофии I типа в сочетании с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 35–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-35-37

## A Case of Spinal Muscular Atrophy, Type I, in Combination with Antenatal Cytomegalovirus Infection

Yu.E. Pushkareva, I.A. Fedorov

South-Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk

**Article Objective:** to analyse clinical features of the progression of spinal muscular atrophy, type I (SMA-I), in combination with antenatal cytomegalovirus infection in a newborn boy.

**Key Points.** A case of SMA-I (Werdnig-Hoffmann disease) in combination with antenatal cytomegalovirus infection in a newborn is described. Thorough analysis of medical history and clinical symptoms as well as differential diagnosis allowed making a precise diagnosis.

**Conclusion.** Timely clinical diagnosis of SMA made it possible for clinicians to correctly interpret the neurological symptoms in the baby with antenatal cytomegalovirus infection.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, antenatal infection, cytomegalovirus, newborn.

**For reference:** Pushkareva Yu.E., Fedorov I.A. A Case of Spinal Muscular Atrophy, Type I, in Combination with Antenatal Cytomegalovirus Infection. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 35–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-35-37

Проблема орфанных заболеваний в последние годы вызывает большой интерес у практических врачей, поскольку, при своей редкости, они имеют огромное значение для конкретного пациента и всей его семьи. Мы продолжаем серию статей, посвященных редким заболеваниям, которые манифестировали в период новорожденности и потребовали совместных усилий неонатологов и врачей других специальностей для проведения своевременной диагностики, в том числе с применением молекулярно-генетических методов [1, 2]. В настоящей статье представлено описание клинического случая спинальной мышечной атрофии (СМА) I типа у новорожденного ребенка.

СМА — группа наследственных нервно-мышечных заболеваний, в основе которых лежит первичное поражение двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и ядер мозгового ствола в виде их прогрессирующей дегенерации и гибели. В зависимости от возраста манифестации выделяют пять типов заболевания. СМА I типа, или острая злокачественная инфантильная спинальная амиотрофия Верднига — Гофмана, описанная G. Werdnig и J. Hoffmann еще в XIX в., —

это наиболее тяжелая и распространенная форма СМА [3, 4]. Она встречается с частотой от 1 : 10 000 до 1 : 6000 новорожденных [4] и характеризуется ранним началом (в возрасте до 6 месяцев) и смертью от дыхательной недостаточности до достижения двухлетнего возраста [3]. Генетическая основа заболевания — мутация и/или делеция в гене *SMN1* (ген фактора выживания мотонейрона 1), расположенном на длинном плече 5-й хромосомы. Диагноз СМА можно подтвердить путем обнаружения делеции 7-го и/или 8-го экзона гена *SMN1* в гомозиготном состоянии [5].

**Цель статьи:** рассмотрение клинических особенностей течения спинальной мышечной атрофии I типа в сочетании с врожденной цитомегаловирусной инфекцией у новорожденного мальчика.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Особенностью описываемого случая является чрезвычайно отягощенный инфекционный анамнез, который направлял диагностическую мысль в русло поиска инфекционного процесса, указывая на то, что в основе имеющейся

Пушкарева Юлия Эдуардовна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: upush@mail.ru

Федоров Игорь Анатольевич — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: ifedorov@mail.ru



неврологической симптоматики может лежать инфекция нервной системы.

Мальчик С., поступил в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей городской клинической больницы № 1 г. Челябинска (далее — отделение патологии новорожденных) в возрасте 18 суток по поводу гнойного отделяемого из пупочной ранки и вялости.

Из анамнеза известно, что мальчик от второй беременности (первая закончилась регрессом на сроке 8 недель), протекавшей на фоне носительства IgG к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типа и цитомегаловирусу (с нарастанием титра в 12 недель, по поводу чего женщина получила курс интерферона альфа-2b), обострения хронической герпетической инфекции 1-го типа в 35–36 недель. Роды в 39–40 недель, самостоятельные. При рождении вес — 3690 г, рост — 54 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Закричал сразу, к груди был приложен в родзале. Группы крови матери и ребенка — O(I), резус-положительная.

С 3-х суток жизни отмечалось появление желтушного синдрома, максимальные цифры общего билирубина на 4-е сутки жизни составили 330 мкмоль/л за счет непрямой фракции. В роддоме мальчик получал фототерапию, находился на грудном вскармливании. На 6-е сутки жизни концентрация общего билирубина снизилась до 194 мкмоль/л, ребенок был выписан домой. Масса тела при выписке — 3640 г.

После выписки из роддома состояние ребенка было удовлетворительным, у матери жалобы отсутствовали, хотя ретроспективно она отмечала, что мальчик всегда был вялым и гиподинамичным, много спал. После 14 суток жизни мать стало беспокоить появление отделяемого из пупка, что заставило ее обратиться к участковому педиатру. Ребенка направили к хирургу, было проведено дренирование пупочной ранки, после чего мальчик поступил в отделение патологии новорожденных для лечения омфалита.

При поступлении в отделение: состояние ребенка средней тяжести за счет неврологического статуса, сознание ясное. Двигательная активность была сниженной, движения отмечались только в дистальных отделах конечностей, обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония и тихий, неохотный крик. Из физиологических рефлексов вызывались некоторые рефлексы орального автоматизма (поисковый, хоботковый, сосательный) и слабый рефлекс Робинсона, остальные рефлексы отсутствовали. Отмечалась субиктеричность склер и кожи до 2-й степени по Крамеру. Большой родничок имел размеры 1 × 1 см и не был напряжен. Печень до 1,5 см выступала из-под реберной дуги, пальпировался край селезенки. В пупочной ранке был установлен дренаж, отмечались умеренная гиперемия и отечность тканей пупочного кольца, пупочные сосуды не пальпировались.

Со слов матери, у ее сестры, которая проживала с ними в одной квартире и была в постоянном контакте с ребенком, в течение последних 2 недель наблюдалось обострение герпетической инфекции 1-го типа.

Учитывая явления омфалита, а также неврологический статус ребенка и данные анамнеза (высокий риск инфицирования вирусом простого герпеса), мальчику назначили следующее лечение: цефотаксим внутримышечно, интерферон альфа-2b (свечи), ацикловир внутривенно, местная обработка пупочной ранки.

При проведении обследования со стороны общих анализов крови и мочи патологических изменений не отмечалось, биохимический анализ крови показал небольшое повышение показателей общего билирубина (до 68,6 мкмоль/л,

прямая фракция — 7,5 мкмоль/л) и щелочной фосфатазы (до 492 Ед/л). В бакпосеве из пупочной ранки отмечен золотистый стафилококк в диагностическом титре. При анализе крови методом ПЦР обнаружена ДНК цитомегаловируса; ДНК вируса простого герпеса не выявлена. Ребенку провели люмбальную пункцию: по данным клинического анализа ликвора, патологические изменения отсутствовали; исследование ликвора методом ПЦР на вирусы простого герпеса и цитомегаловирус дало отрицательные результаты. В анализах крови на иммуноглобулины классов М и G к вирусам простого герпеса и цитомегаловирусу были обнаружены только IgG с высокой авидностью (90% и 95% соответственно). Гистологическое исследование плаценты выявило признаки очагового лимфоцитарного хориодецидуита, острого лимфоцитарного базального децидуита.

На нейросонограмме у ребенка отмечалась вентрикулодилатация (высота тел боковых желудочков — 10 мм, поперечный размер 3-го желудочка — 8 мм). При УЗИ органов брюшной полости обнаруживалась умеренная спленомегалия. Ребенок был осмотрен неврологом, который рекомендовал проведение электромиографии. Стимуляционная электромиография выявила грубое аксональное диффузное поражение моторных волокон верхних и нижних конечностей при сохранном сенсорном ответе, признаки переднервового поражения.

Учитывая результаты проведенного обследования, ребенок был направлен на консультацию генетика, который рекомендовал проведение молекулярно-генетического обследования — поиск делеции в гене *SMN1* для исключения СМА. Семейный анамнез по наследственным (генетическим) заболеваниям, сопровождающимся мышечной слабостью, со слов матери ребенка и ближайших родственников, не был отягощен.

Мальчика осмотрел детский инфекционист, поставивший диагноз: *внутриутробная активная цитомегаловирусная инфекция, генерализованная, острое течение, возможно, в сочетании с герпес-вирусной инфекцией*. К лечению был добавлен антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека (ребенок получил 5 введений через день). Результат контрольного анализа крови на цитомегаловирус методом ПЦР после лечения был отрицательным.

Через 2,5 недели после поступления ребенка в отделение пришел результат генетического исследования из Центра молекулярной генетики (г. Москва): «У пробанда зарегистрирована делеция экзонов 7–8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Диагноз спинальной мышечной атрофии подтвержден молекулярно-генетическими методами».

За время пребывания в отделении состояние ребенка улучшилось: явления омфалита купировались в течение 5 суток, исчезла желтуха, регрессировали симптомы активной цитомегаловирусной инфекции. Мальчик находился на грудном вскармливании, стабильно набирал вес (за 3 недели пребывания в отделении прибавил 820 г). К моменту выписки со стороны неврологического статуса какой-либо существенной динамики не отмечалось: сохранялись диффузная мышечная гипотония и гипорефлексия. Активные движения наблюдались только в дистальных отделах конечностей, пальцах рук и ног, шейном отделе позвоночника, при этом пассивные движения в конечностях присутствовали в полном объеме. Мальчик адекватно реагировал на осмотр, фиксировал взгляд, следил за предметом, улыбался, начал гулить. Обращало на себя внимание очень тихое, слабое чихание.

Ребенок был выписан из отделения в возрасте 1 месяца 7 дней с диагнозом: *внутриутробная цитомегаловирусная инфекция, активная, генерализованная, период реконвалесценции. Спинальная мышечная атрофия Вердника — Гофмана. Гнойный омфалит. Реципиент препаратов крови. Гармоничное физическое развитие, мезосоматотип. Группа здоровья V.*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, на сегодняшний день не существует патогенетических методов лечения спинальной мышечной атрофии (СМА), способных улучшить течение заболевания, хотя и проводятся многообещающие исследования с применением методов генной инженерии, направленные на «исправление» мутации гена *SMN1* [6, 7].

В приведенном клиническом случае имело место сочетание у одного больного двух конкурирующих диагнозов, несомненно, оказывавших влияние на клиническую симптомати-

ку. Наличие у новорожденного ребенка синдрома угнетения в неврологическом статусе, особенно на фоне отягощенного инфекционного анамнеза матери, наводило врачей на мысли о внутриутробной инфекции. Вместе с тем привлечение к диагностическому поиску узких специалистов, прежде всего невролога, которого насторожила выраженная мышечная гипотония, а также генетика, заподозрившего наличие СМА, оказало неоценимую помощь врачам-неонатологам в постановке точного диагноза. Проведение электромиографии и молекулярно-генетического исследования позволило диагностировать у больного СМА, несмотря на наличие у него внутриутробной цитомегаловирусной инфекции.

Своевременная диагностика редких болезней, в данном случае — СМА, имеет огромное значение для определения риска рождения больного ребенка и необходимости проведения пренатальной диагностики в конкретной семье в дальнейшем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пушкарева Ю.Э., Федоров И.А. Случай синдрома Блоха — Сульцбергера у новорожденного ребенка. *Вестн. совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2017; 3(18; 1): 57–61. [Pushkareva Yu.E., Fedorov I.A. Sluchai sindroma Blokha — Sul'tsbergera u novorozhdennogo rebenka. *Vestn. sojeta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti.* 2017; 3(18; 1): 57–61. (in Russian)]
2. Федоров И.А., Степанов О.Г., Пушкарева Ю.Э. Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия легких у новорожденного ребенка. *Человек. Спорт. Медицина.* 2012; 42(301): 127–8. [Fedorov I.A., Stepanov O.G., Pushkareva Yu.E. Vrozhdenная al'veolyarno-kapillyarnaya displaziya legkikh u novorozhdennogo rebenka. *Chelovek. Sport. Meditsina.* 2012; 42(301): 127–8. (in Russian)]
3. Забненкова В.В. Значение определения числа копий генов локуса 5q13 в диагностике спинальных мышечных атрофий I–IV типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 24 с. [Zabnenkova V.V. Znachenie opredeleniya chisla kopii genov lokusa 5q13 v diagnostike spinal'nykh myshechnykh atrofiy I–IV tipa: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. 24 s. (in Russian)]
4. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. *Нервно-мышечные болезни.* 2013; 3: 65–74. [Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya tipov I–IV: osobennosti molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2013; 3: 65–74. (in Russian)]
5. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения. *Нервные болезни.* 2015; 3: 9–17. [Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Spinal'nye myshechnye atrofiy: ponyatie, differentsial'naya diagnostika, perspektivy lecheniya. *Nervnye bolezni.* 2015; 3: 9–17. (in Russian)]
6. Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шестова Е.П., Омеляненко А.А., Симонян В.А., Луцкий И.С. Спинальные мышечные атрофии и боковой амиотрофический склероз как проявление болезни двигательного нейрона у детей. *Международ. неврол. журн.* 2013; 6(60): 15–28. [Evtushenko S.K., Morozova T.M., Shestova E.P., Omelyanenko A.A., Simonyan V.A., Luckij I.S. Spinal'nye myshechnye atrofiy i bokovoi amiotroficheskii skleroz kak proyavlenie bolezni dvigatel'nogo neirona u detei. *Mezhdunar. неврол. zhurn.* 2013; 6(60): 15–28. (in Russian)]
7. Артемьева С.Б. Спинальная мышечная атрофия, профилактика и лечение осложнений, новые возможности патогенетического лечения. *Consilium Medicum. Прил.: Педиатрия.* 2010; 2: 24–8. [Artemeva S.B. Spinal'naya myshechnaya atrofiya, profilaktika i lechenie oslozhnenii, novye vozmozhnosti patogeneticheskogo lecheniya. *Consilium Medicum. Pril.: Pediatriya.* 2010; 2: 24–8. (in Russian)]



# Случай синдрома Пирсона у грудного ребенка. Клиническое наблюдение

А.С. Панченко<sup>1</sup>, О.Г. Максимова<sup>1</sup>, Е.П. Мацеха<sup>2</sup>, О.И. Кряжева<sup>2</sup>, Н.В. Степанова<sup>2</sup>, Т.М. Ерохина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

<sup>2</sup> ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», г. Чита

<sup>3</sup> ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», г. Чита

**Цель статьи:** ознакомить врачей-неонатологов, педиатров, гематологов и онкологов с особенностями диагностики, клинических проявлений и лечения синдрома Пирсона (СП) у детей.

**Основные положения.** СП относится к группе митохондриальных болезней. Это мультисистемное заболевание с преобладающим вовлечением системы кроветворения, поджелудочной железы и печени, развивающееся вследствие дефекта митохондриальной ДНК. Манифестация СП характеризуется костно-мозговой недостаточностью у детей в возрасте до 1 года, которая заставляет проводить дифференциальную диагностику с другими гематологическими заболеваниями. В статье представлен разбор крайне редкого клинического случая заболевания, проявившегося с рождения трансфузионно-зависимой анемией, умеренной тромбоцитопенией и полиорганной недостаточностью.

**Заключение.** Диагностика СП сложна из-за редкой встречаемости и разнообразия клинических проявлений. Прогноз жизни при заболевании неблагоприятный в связи с прогрессирующим неконтролируемым лактатацидозом.

**Ключевые слова:** синдром Пирсона, митохондриопатия, дети, угнетение кроветворения.

**Для цитирования:** Панченко А.С., Максимова О.Г., Мацеха Е.П., Кряжева О.И., Степанова Н.В., Ерохина Т.М. Случай синдрома Пирсона у грудного ребенка. Клиническое наблюдение // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 38–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-38-42



## A Case of Pearson Syndrome in an Infant: Clinical Observation

A.S. Panchenko<sup>1</sup>, O.G. Maksimova<sup>1</sup>, E.P. Matsekha<sup>2</sup>, O.I. Kryazheva<sup>2</sup>, N.V. Stepanova<sup>2</sup>, T.M. Erokhina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia

<sup>2</sup> Transbaical Regional Oncologic Dispensary, Chita

<sup>3</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Chita

**Article Objective:** to introduce neonatologists, pediatricians, hematologists and oncologists into peculiarities of diagnostics, clinical signs and therapy of Pearson syndrome (PS) in children.

**Key Points.** PS is a mitochondrial disease. It is a multisystem disease, involving primarily the hemopoietic system, pancreatic gland and liver and caused by a defective mitochondrial DNA. PS manifestations are marrow deficiency in children of up to 1 year old which leads to differential diagnostics with other haematological diseases. The article describes a very rare clinical case of the disease which manifested itself from the very birth with transfusion-dependant anaemia, moderate thrombocytopenia and multi-organ failure.

**Conclusion.** PS diagnostics is quite difficult due to its rare occurrence and various clinical manifestations. The outcome prognosis is poor due to progressive uncontrolled lacticacidemia.

**Keywords:** Pearson syndrome, mitochondriopathy, children, depressed hematogenesis.

**For reference:** Panchenko A.S., Maksimova O.G., Matsekha E.P., Kryazheva O.I., Stepanova N.V., Erokhina T.M. A Case of Pearson Syndrome in an Infant: Clinical Observation. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 38–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-38-42

Синдром Пирсона (СП) входит в группу так называемых митохондриальных болезней (МБ) — наследственных заболеваний, связанных с дефектами функционирования митохондрий, приводящими к нарушению энергетического метаболизма в клетках. Термином «митохондриальные болезни» обозначают расстройства функционирования электронно-транспортной цепи и окислительного фосфорилирования. МБ являются существенной проблемой в педиатрии,

в значительной степени влияющей на детскую заболеваемость, инвалидизацию и смертность. Первоначально болезни данной группы рассматривались как редкие, в настоящее время, по данным разных авторов, частота заболеваний составляет от 1 : 10 000 до 1 : 5000 населения [1–4].

Функции митохондрий контролируются как ядерной ДНК (ядДНК), так и митохондриальной ДНК (мтДНК). Последняя кодирует рибосомальную и транспортную РНК, а также

Ерохина Татьяна Михайловна — врач-неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных ГУЗ КДКБ. 672027, г. Чита, ул. Новобульварная, д. 20. E-mail: erokhinatatyana72@mail.ru

Кряжева Оксана Ивановна — к. м. н., врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии ГУЗ ЗКОД. 672027, г. Чита, ул. Ленинградская, д. 104. E-mail: okryazheva73@mail.ru

Максимова Ольга Георгиевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 673000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: olgatax71@mail.ru

Мацеха Евгений Петрович — к. м. н., врач-гематолог, заведующий отделением детской онкологии и гематологии ГУЗ ЗКОД. 672027, г. Чита, ул. Ленинградская, д. 104. E-mail: matsekha@mail.ru

Панченко Александра Сергеевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 673000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: sashawomen18@mail.ru

Степанова Наталья Витальевна — врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии ГУЗ ЗКОД. 672027, г. Чита, ул. Ленинградская, д. 104. E-mail: chitinkanata@mail.ru

субъединицы электронной дыхательной цепи. В каждой клетке содержатся сотни копий мтДНК, так как каждая митохондрия включает в себя от 2 до 10 идентичных копий ДНК, а в каждой клетке содержится множество митохондрий. Мутация может возникать во всех копиях мтДНК в клетке (такое состояние называется гомоплазмией) или в части копий. Если только часть копий мтДНК несет в себе патологическую последовательность, то такое состояние обозначают термином «гетероплазмия». Клинические проявления возникают, когда гетероплазмия достигает порогового уровня, величина которого зависит от тяжести мутации и устойчивости ткани к поврежденному энергетическому метаболизму [5].

Наследование мтДНК происходит исключительно по материнской линии, так как после оплодотворения мтДНК сперматозоида лизируется. Именно материнская яйцеклетка служит источником митохондрий для организма ребенка [1].

Выделяют ряд классических митохондриальных синдромов, общая характеристика которых представлена в таблице [5, 6]. При синдромах Пирсона, Кернса — Сейра, MERRF (англ. myoclonic epilepsy with ragged red fibers — миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами), NARP (англ. neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa — невропатия, атаксия и пигментный ретинит), MELAS (англ. mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes — митохондриальная энцефалопатия, лактатацидоз и инсультоподобные эпизоды) выявляется изолированная мутация в мтДНК, в остальных случаях происходят мутации в генах яДНК.

СП — мультисистемное заболевание с преобладающим вовлечением системы кроветворения, поджелудочной железы (ПЖ) и печени, развивающееся вследствие дефекта мтДНК. Оно было впервые описано в 1979 г. проф. Говардом

Пирсоном (H.A. Pearson). Изначально данный синдром включал в себя рефрактерную сидеробластную анемию, вакуолизацию гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге, экзокринную дисфункцию ПЖ и характеризовался ранним дебютом — в возрасте до 1 года [7]. Только через 10 лет у пациентов с подобным симптомокомплексом выявили молекулярно-генетический дефект в виде крупной делеции в геноме митохондрий, что позволило отнести СП к митохондриопатиям [8].

Как правило, при СП поражаются различные органы и системы, причем с течением времени болезнь прогрессирует с вовлечением все большего числа систем. К почечным проявлениям относятся тубулопатия с синдромом аминокислотурии (с развитием синдрома де Тони — Дебре — Фанкони) [9]. Поражение печени встречается в виде гепатомегалии, синдрома холестаза, жировой дистрофии, синдрома цитолиза. Часто наблюдается фиброз ПЖ, проявляющийся мальабсорбцией, стеатореей и нарушением толерантности к глюкозе вплоть до инсулинозависимого сахарного диабета [10]. С возрастом СП приобретает черты другой митохондриопатии — синдрома Кернса — Сейра, при котором наблюдаются задержка физического развития, офтальмоплегия, атаксия, пигментная ретинопатия, нарушение ритма сердца и миопатия. Гематологические проявления при подобном синдроме не выражены [11].

При СП могут быть неврологические расстройства в виде мышечной гипотонии, задержки развития, атаксии, повышения содержания белка в ликворе, иногда может развиваться подострая некротизирующая энцефалопатия [12, 13]. Неврологические проявления при СП сходны с синдромом Лея [14].

Таблица

Основные митохондриальные синдромы [5, 6]

Синдром	Клиническая картина	Генетический дефект
Прогрессирующая наружная офтальмоплегия	прогрессирующая офтальмоплегия, птоз	делеция мтДНК, мутация гена <i>POLG1</i>
Синдром Кернса — Сейра	манифестация до 20 лет, офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, атаксия, атриовентрикулярная блокада, концентрация белка в ликворе более 1 г/л	делеция/дупликация мтДНК
Синдром Пирсона	сидеробластная анемия, панкреатическая дисфункция	делеция/дупликация мтДНК
MELAS	митохондриальная энцефалопатия, лактатацидоз, инсультоподобные состояния; другие клинические проявления: сахарный диабет, глухота, кардиомиопатия	80% — м.3243A>G; 20% — другие мутации мтДНК
MERRF	миоклоническая эпилепсия и миопатия с рваными красными волокнами, кардиомиопатия, деменция, глухота; типична манифестация во взрослом состоянии	мутация мтДНК м.8344A>G
Синдром Альперса	умеренное отставание в умственном развитии, взрывное начало некупируемых судорог, церебральная атрофия, печеночная недостаточность	мутация гена <i>POLG1</i>
Синдром Лея	манифестация с мышечной гипотонии или задержки психического развития, обычно в возрасте до 2 лет; постепенное прогрессирование приводит к дистонии, нарушению стволовых функций	мутация гена <i>SURF1</i> , комплекса I или пируватдегидрогеназы
Синдром Барта	X-сцепленная кардиомиопатия, миопатия скелетной мускулатуры, нейтропения, задержка роста	мутация в гене <i>Tafazzin</i>
NARP	мышечная слабость, атаксия, пигментная ретинопатия	мутация мтДНК м.8993T>G

Примечания.

1. мтДНК — митохондриальная ДНК.
2. Гены *POLG1*, *SURF1*, *Tafazzin* располагаются на ядерной ДНК.

Для СП характерно обнаружение в костном мозге вакуолизированных гранул в эритроидных предшественниках и кольцевидных сидеробластов после окраски берлинской лазурью, что может являться специфическим маркером данного заболевания. В периферической крови больных наблюдается макроцитарная анемия, возможно выявление нейтропении и/или тромбоцитопении. Эти изменения очень часто сопровождаются повышением содержания лактата и гиперлактатацидозом [15].

Диагностика СП сложна из-за редкой встречаемости и разнообразия клинических проявлений. Заболевание часто дебютирует с анемии, что приводит к ошибочным диагнозам железодефицитной,  $B_{12}$ -фолиеводефицитной, апластической анемии.

СП можно заподозрить на основании совокупности следующих проявлений: макроцитарная анемия, ретикулоцитопения, возможно наличие нейтропении и/или тромбоцитопении, нормальное содержание витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, повышение уровня ферритина, нормальное или повышенное содержание железа в сыворотке крови, эпизоды необъяснимой многократной рвоты и/или инсультоподобные эпизоды. При рождении дети с СП обычно имеют средние антропометрические показатели, до года не отстают в физическом и психомоторном развитии.

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва (далее — ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва) и Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова на основании литературных данных и собственных наблюдений разработали диагностические критерии СП [5].

Основные проявления СП: лактатацидоз (наиболее информативно определение уровня лактата в ликворе); макроцитарная анемия с неадекватно низким содержанием ретикулоцитов/панцитопенией; перегрузка железом (повышение содержания железа, ферритина в сыворотке крови); характерная вакуолизация цитоплазмы миелоидных и эритроидных предшественников; кольцевидные сидеробласты в костном мозге (после окраски берлинской лазурью); крупная делеция и дупликация мтДНК (выделение ДНК из лейкоцитов) [5].

Дополнительные диагностические критерии: поражение печени (гепатомегалия, синдром цитолиза — повышение уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы); спленомегалия; дисфункция и/или атрофия ПЖ (хроническая диарея, мальабсорбция, стеаторея, нарушение толерантности к глюкозе); неврологические расстройства (мышечная гипотония, задержка развития, атаксия, подострая некротизирующая энцефалопатия, инсультоподобные эпизоды); тубулопатия (глюкозурия, фосфатурия, аминоацидурия); эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоз, дефицит гормона роста) [5].

Для постановки диагноза СП необходимым условием является наличие пяти критериев основной группы или трех основных критериев в сочетании с тремя критериями дополнительной группы [5].

Манифестация заболевания начинается с костно-мозговой недостаточности у детей в возрасте до 1 года, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с другими гематологическими заболеваниями. При анемии Даймонда — Блекфена редко бывают нейтропения и тромбоцитопения и отсутствуют гепатоспленомегалия, нарушение функции ПЖ, мышечная гипотония, кольцевидные сидеробласты в костном мозге, повышение уровня лактата.

Пациенты с синдромом Швахмана — Даймонда имеют гематологические сдвиги и экзокринную недостаточность ПЖ, идентичные таковым при СП, но для них нехарактерна мышечная гипотония, содержание лактата в крови остается в пределах нормы. Заболевание обусловлено мутацией в гене *SBDS*, локализованном на 7-й хромосоме. Схожие гематологические симптомы могут наблюдаться при мегалобластной анемии, при которой в пунктате костного мозга обнаруживаются мегалобласты и отсутствуют кольцевидные сидеробласты.

Выявление поражения мтДНК подтверждает диагноз СП. Пренатальная диагностика СП неинформативна, так как большинство случаев болезни возникает спорадически.

Терапия в настоящее время исключительно симптоматическая. Для облегчения состояния пациентов используется комплексное лечение, позволяющее повысить качество и продолжительность жизни больных. С целью стимуляции переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий и обеспечения образования АТФ в клетках, оказания антиоксидантного и антигипоксанта действия применяют коэнзим  $Q_{10}$  (убидекаренон и др.). Коэнзим  $Q_{10}$  назначается детям в дозе 4,5 мг/кг/сут. на длительный срок — 6–12 месяцев. Компонентами терапии служат левокарнитин, витамин Е, рибофлавин, никотинамид, Димефосфон. При повышении уровня сывороточного ферритина используется хелаторная терапия: деферазирокс в дозе 10–12 мг/кг/сут. По показаниям проводят трансфузию компонентов крови, стимуляцию гранулоцитопоэза препаратами гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. С целью коррекции недостаточности экзокринной и эндокринной функции ПЖ применяют ферменты (панкреатин), инсулин [1, 5].

Прогноз при СП неблагоприятный. Продолжительность жизни пациентов, как правило, не превышает двух лет вследствие неконтролируемого лактатацидоза. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не приводит к излечению, так как заболевание мультисистемное, и не устраняет основной причины смерти больных.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ПИРСОНА

*Девочка Р.* поступила в отделение детской онкологии и гематологии Забайкальского краевого онкологического диспансера (г. Чита) в возрасте 2,5 месяца в связи с бледностью, иктеричностью кожи и слизистых, снижением аппетита, разжижением стула, плохой прибавкой массы тела.

Из анамнеза известно, что ребенок от возрастной первородящей женщины с первичным бесплодием. Беременность протекала на фоне гестационного пиелонефрита, обострения цистита на сроке 23 недель, многоводия в 26 недель. Роды оперативные на сроке 40 недель. Вес при рождении — 2540 г, рост — 49 см, окружность головы — 33 см, груди — 31 см. Состояние девочки с рождения удовлетворительное. Через 15 часов от рождения развилась отрицательная динамика за счет нарастания дыхательных нарушений, гипогликемии (сахар крови < 1 ммоль/л). Ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, где ему проводили ИВЛ и выполняли гемотрансфузию, учитывая анемию тяжелой степени. На этапе реанимации ребенок имел клинический диагноз «пневмония, неонатальная гипогликемия». Обращали на себя внимание изменения в коагулограмме, которые свидетельствовали о нарушении синтетической функции печени, а также постоянная тромбоцитопения, лейкопения с абсолютной нейтропенией и моноцитопенией.

В возрасте 15 суток жизни девочку перевели на второй этап выхаживания в Краевую детскую клиническую больницу (г. Чита). Ребенка проконсультировал гематолог, не исключалась  $V_{12}$ -фолиеводефицитная анемия. Девочка получала лечение (фолиевая кислота, препараты железа), в динамике анемия прогрессировала до тяжелой степени тяжести, была проведена заместительная терапия эритроцитарной массой. В дальнейшем продолжалась терапия железом, вводился эпоэтин альфа. Был проведен консилиум с участием врача-генетика, гематолога, онколога — рекомендованы проведение миелограммы, спектрометрии тандемной массы, цитохроматическое определение концентрации органических кислот в моче. По результатам обследования злокачественное образование исключено. Выставлен предварительный диагноз тирозиноза. При анализе на органические кислоты обнаружены повышение уровней 2-гидроксиизовалериановой кислоты, 3-гидроксибутирата, 4-гидроксифенилпирувата, 4-гидроксифениллактата, лактата, субериновой кислоты, фумаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты. Данные изменения обуславливаются печеночной, митохондриальной патологией. При повторной консультации врачом-гематологом был рекомендован перевод ребенка в специализированный стационар. С диагнозом анемии Даймонда — Блекфена девочку перевели в отделение детской онкологии и гематологии онкологического диспансера.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, нестабильное за счет интоксикации, нарастания иктеричности кожи и склер, увеличения печени, болей в животе, неустойчивости стула. Девочка очень вялая, аппетит снижен. Субфебрилитет до 37,5 °С. Подкашливает, жесткое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Живот подвздут, мягкий, урчит; печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги; селезенка не пальпируется; стул неустойчивый, светло-зеленого цвета, до 6–8 раз в сутки; диурез не нарушен, моча светлая. В ходе динамического наблюдения в гемограмме у ребенка сохранялись анемия и тромбоцитопения тяжелой степени, лимфоцитоз. В биохимических показателях: гипербилирубинемия с нарастанием прямой фракции билирубина более 50%; повышение уровней АЛТ, АСТ, лактата, ферритина. Обследование методом ПЦР ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна — Барр не выявило.

Проведено иммунологическое исследование костного мозга: эритроидный росток — 0,7%; гранулоциты — 20,0%; моноциты — 1,9%; лимфоциты — 75,8%; В-клеточные предшественники — 1,3%; миелоидные предшественники — 0,3%.

Выполнена миелограмма, согласно которой пунктаты были бедны миелокариоцитами, включали нейтральный жир и единичные элементы стромы (остеокласты, остеобласты). Мегакариоцитарный росток в точке № 1 был представлен единичными миелокариоцитами без видимой отшнуровки тромбоцитов, в точке № 2 миелокариоциты не найдены. При обзорном просмотре препаратов встречались разрушенные миелокариоциты и скопления тромбоцитов. Бластные клетки составили 6% и по морфологическим признакам могли быть отнесены к лимфоидной линии дифференцировки. Нейтрофильный росток был сужен, в составе преобладали зрелые формы. Моноцитарный росток был сужен, лимфоидный росток относительно расширен, эритроидный росток редуцирован.

Трепан-биопсия костного мозга не выполнялась ввиду малого возраста ребенка и высокого риска осложнений. В иммунограмме отмечалось снижение иммуноглобулинов А, М и G.

Выписка ребенка была направлена в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва на заочную консультацию, где рекомендовалось провести генетическое обследование с целью исключения СП. При ПЦР-анализе материала (периферической крови, мочи) в медико-генетической лаборатории (г. Москва) СП был подтвержден. Методом ПЦР очень длинных фрагментов (англ. long-range PCR) ребенку проводился анализ ДНК, выделенной из клеток крови, на наличие делеций мтДНК в районах, где описано большинство изменений (6380–16 567). Выявлена делеция примерно 5000 пар нуклеотидов в гомоплазмическом состоянии.

Выполнялось динамичное инструментальное исследование. При абдоминальном УЗИ отмечались увеличение и диффузные изменения печени, увеличение ПЖ; КТ органов брюшной полости позволила определить признаки жирового гепатоза 3-й степени, КТ головного мозга — атрофические изменения головного мозга. Ребенок был проконсультирован специалистами: невролог диагностировал токсико-метаболическую энцефалопатию сложного генеза тяжелой степени тяжести, атрофические изменения головного мозга; кардиолог — функционирующие фетальные коммуникации, дилатацию левого предсердия.

С целью подтверждения диагноза и определения тактики лечения ребенка выписка девочки была направлена в Российскую детскую клиническую больницу (г. Москва) на консультацию генетика, а затем проводилась телемедицинская консультация. В результате ребенку был установлен клинический диагноз: *синдром Пирсона, обусловленный делецией мтДНК примерно 5000 пар нуклеотидов в гомоплазмическом состоянии.*

Одним из возможных вариантов лечения заболевания может быть проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако с учетом раннего начала развития СП, мультисистемного и прогрессирующего характера болезни проведение трансплантации костного мозга (ТКМ) нецелесообразно, так как с помощью ТКМ может быть скорректирована только гематологическая дисфункция. Химиотерапия, применяемая при ТКМ, может ускорить возникновение других клинических проявлений, характерных для основного заболевания, и тем самым значительно ухудшить качество жизни. Ранняя манифестация заболевания свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе. В данной клинической ситуации показана только посиндромная терапия: коррекция гематологических проявлений, метаболических нарушений (левокарнитин), снижение лактатацидоза (Димефосфон, бикарбонат натрия).

Девочка получала симптоматическое лечение: заместительную терапию препаратами крови 1 раз в 3–4 недели, гепатопротекторную, нейропротекторную, посиндромную терапию. Происходило постоянное ухудшение за счет нарастающего астенического синдрома, прогрессировали вялость и слабость, отмечалась отрицательная весовая динамика, нарастал синдром интоксикации вследствие развития гипербилирубинемии, ДВСК-синдрома, присоединения вторичной жизнеугрожающей инфекции на фоне тяжелого агранулоцитоза. Среди гематологических проявлений вторичного миелодиспластического синдрома наблюдались тяжелая анемия, тромбоцитопения тяжелой степени тяжести, агранулоцитоз тяжелой степени тяжести вторичного генеза, которые постоянно усиливались. Нарастали явления активного гепатита, синдрома цитолиза тяжелой степени, синдрома холестаза тяжелой степени, признаки жирового гепатоза печени, присоединилась вторичная коагулопатия смешанного генеза тяжелой степени тяжести с развитием ДВСК.

Состояние ребенка в динамике имело крайнюю степень тяжести и характеризовалось усилением дыхательной недостаточности с переводом на ИВЛ, церебральной недостаточности с развитием комы 2–3-й степени, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, олигоурии, прогрессированием ДВСК-синдрома (длительное кровотечение из мест инъекций, нарастающие гематомы в местах попытки забора крови, желудочное кровотечение). Нарастание полиорганной недостаточности на фоне прогрессивного течения заболевания привело к летальному исходу.

Заключительный диагноз: *Синдром Пирсона, прогрессирующее тяжелое течение. Полиорганная недостаточность с поражением костного мозга, печени, поджелудочной железы, легких, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, почек, мышечной системы; тяжелый метаболический ацидоз первичного генеза. Острый простой бронхит, период реконвалесценции. Внутрибольничная правосторонняя пневмония неуточненной этиологии средней степени тяжести у иммунокомпрометированного ребенка. Вторичный миелодиспластический синдром: анемия тяжелой степени тяжести, тромбоцитопения тяжелой степени тяжести, агранулоцитоз тяжелой степени тяжести вторичного генеза. Врожденная экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Активный гепатит, синдром цитолиза тяжелой степени, синдром холестаза тяжелой степени. Жировой гепатоз печени. Вторичная коагулопатия смешанного генеза тяжелой степени тяжести, ДВСК-*

*синдром тяжелого прогрессирующего течения. Токсико-метаболическая энцефалопатия сложного генеза тяжелой степени тяжести. Атрофические изменения головного мозга. Отек ствола головного мозга. Ишемия почек. Синдром острой почечной недостаточности. Уточненная кардиопатия: функционирующие фетальные коммуникации, миокардиодистрофия. Вторичное иммунодефицитное состояние.*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика синдрома Пирсона (СП) у детей раннего возраста сложна вследствие редкой встречаемости, а также в силу мультисистемного и прогрессирующего характера заболевания. Клинические симптомы СП начинаются с костно-мозговой недостаточности у детей в возрасте до 1 года, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с другими гематологическими заболеваниями, а также с поражениями поджелудочной железы и печени. Диагностика данного синдрома основана на анализе митохондриальной ДНК и выявлении молекулярно-генетического дефекта в виде крупной делеции в геноме митохондрий.

В настоящее время терапия СП является исключительно симптоматической. Для облегчения состояния пациентов используется комплексное лечение, позволяющее повысить качество и продолжительность жизни больных. Исход СП неблагоприятный, при ранней манифестации заболевания продолжительность жизни, как правило, не превышает двух лет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева Е.А., Новиков П.В. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у детей. *Педиатрия*. 2014; 93(6): 75–82. [Nikolaeva E.A., Novikov P.V. Problema diagnostiki i differentsial'noi diagnostiki mitokhondrial'nykh zabolevanii u detei. *Pediatrics*. 2014; 93(6): 75–82. (in Russian)]
2. Skladal D., Halliday J., Thorburn D.R. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain*. 2003; 126(Pt. 8): 1905–12. DOI: 10.1093/brain/awg170
3. Elliott H.R., Samuels D.C., Eden J.A., Relton C.L., Chinnery P.F. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83(2): 254–60. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.07.004
4. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L., He L., Whittaker R.G., Taylor R.W. et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann. Neurol.* 2008; 63(1): 35–9. DOI: 10.1002/ana.21217
5. Овсянникова Г.С., Калинина И.И., Байдильдина Д.Д. Синдром Пирсона. *Педиатрия*. 2014; 93(6): 83–90. [Ovsyannikova G.S., Kalinina I.I., Baidil'dina D.D. Sindrom Pirona. *Pediatrics*. 2014; 93(6): 83–90. (in Russian)]
6. Rötig A., Cormier V., Blanche S., Bonnefont J.P., Ledest F., Romero N. et al. Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J. Clin. Invest.* 1990; 86(5): 1601–8. DOI: 10.1172/JCI114881
7. Pearson H.A., Lobel J.S., Kocoshis S.A., Naiman J.L., Windmiller J., Lammi A.T. et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J. Pediatr.* 1979; 95(6): 976–84.
8. Blaw M.E., Mize C.E. Juvenile Pearson syndrome. *J. Child Neurol.* 1990; 5(3): 187–90.
9. Atale A., Bonnefont-Amati P., Rötig A., Fischer A., Perez-Martin S., de Lonlay P. et al. Tubulopathy and pancytopenia with normal pancreatic function: a variant of Pearson syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 2009; 52(1): 23–6. DOI: 10.1016/j.ejmg.2008.10.003
10. Munnich A., Rustin P., Rötig A., Chretien D., Bonnefont J.P., Nuttin C. et al. Clinical aspects of mitochondrial disorders. *J. Inher. Metab. Dis.* 1992; 15(4): 448–55.
11. Larsson N.G., Holme E., Kristiansson B., Oldfors A., Tulinius M. Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr. Res.* 1990; 28(2): 131–6.
12. McShane M.A., Hammans S.R., Sweeney M., Holt I.J., Beattie T.J., Brett E.M. et al. Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient with a deletion of mtDNA. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 48(1): 39–42.
13. Santorelli F.M., Barmada M.A., Pons R., Zhang L.L., DiMauro S. Leigh-type neuropathology in Pearson syndrome associated with impaired ATP production and a novel mtDNA deletion. *Neurology*. 1996; 47(5): 1320–3.
14. Salviati L., Freehauf C., Sacconi S., DiMauro S., Thoma J., Tsai A.C. Novel SURF1 mutation in a child with subacute encephalopathy and without the radiological features of Leigh Syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004; 128A(2): 195–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.30073
15. Jameson E., Morris A. Mitochondrial disease — a review. *Pediatrics and child health.* 2010; 86(21): 22. 

# Астматический статус в детском возрасте: клиническая практика и тактика ведения больных бронхиальной астмой

Е.Г. Фурман, Л.И. Каржавина, М.С. Пономарёва, Е.А. Хузина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России



Обзор

**Цель обзора:** систематизация современных тенденций терапии обострений бронхиальной астмы (БА) у детей в реальной клинической практике.

**Основные положения.** БА детского возраста остается актуальной проблемой медицины независимо от степени тяжести заболевания, обострение БА может стать фатальным. В качестве иллюстрации приводятся два наблюдения клинического течения астматического статуса (АС) в детском возрасте с различными исходами.

**Заключение.** Основными мерами по профилактике обострений БА, и в частности АС, следует считать проведение адекватной базисной терапии БА вне обострений и эффективное купирование обострений, обучение больного и родителей навыкам самоконтроля и само-наблюдения.

**Ключевые слова:** дети, астматический статус, неотложная терапия.

**Для цитирования:** Фурман Е.Г., Каржавина Л.И., Пономарёва М.С., Хузина Е.А. Астматический статус в детском возрасте: клиническая практика и тактика ведения больных бронхиальной астмой // Доктор. Ру. 2018. № 11 (155). С. 43–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-43-49

## Status Asthmaticus at an Early Age: Clinical Practice and Management of Patients with Bronchial Asthma

E.G. Furman, L.I. Karzhavina, M.S. Ponomaryova, E.A. Khuzina

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of Russia



Review

**Review purpose:** systematization of modern management trends for exacerbations of bronchial asthma (BA) in children in real clinical practice.

**Key points.** BA in children is still a relevant medical issue irrespective of severity of the disease; its exacerbation may be fatal. Two case studies of clinical progression of status asthmaticus (SA) at an early age with different outcomes are given as examples.

**Conclusion.** Adequate basic BA therapy outside exacerbation and efficient reduction of exacerbations, teaching patients and their parents of skills of self-control and self-surveillance should be main measures for BA exacerbation prevention (and, in particular, SA).

**Keywords:** children, status asthmaticus, emergency management.

**For reference:** Furman Ye.G., Karzhavina L.I., Ponomaryova M.S., Khuzina Ye.A. Status Asthmaticus at an Early Age: Clinical Practice and Management of Patients with Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 43–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-43-49

Астматический статус (АС) — самое серьезное и угрожающее жизни проявление обострения бронхиальной астмы (БА). Термин «астматический статус» используется в России, его эквивалентом в зарубежной литературе является термин «тяжелое обострение бронхиальной астмы». В современных классификациях АС включает понятия «жизнеугрожающая астма» и «астма, близкая к фатальной» — состояние, сопряженное с угрозой остановки дыхания.

АС определяется как тяжелый приступ БА и характеризуется выраженной и быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, обусловленной обструкцией воздухопроводящих путей вследствие воспаления, диффузного отека слизистой оболочки бронхов, обтурации просвета бронхов слизистыми пробками и полного прекращения эвакуа-

ции мокроты при формировании резистентности больного к ранее проводившейся бронхолитической терапии [1, 2].

Критерии определения степени тяжести обострения формулируются преимущественно на основании симптоматики [3]. За последние 15 лет частота поступления детей с АС в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) увеличилась во многих странах, причем этот рост не сопровождался повышением смертности и потребности в механической вентиляции [4, 5].

В частности, в Нидерландах за последние 10 лет в 3 раза увеличилось число детей с АС, которым требовалось лечение в отделении реанимации. Это объясняется, с одной стороны, ростом числа детей с БА, не получающих ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК), и более ранним

Каржавина Лидия Ивановна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614068, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: karzhavina.lida@mail.ru

Пономарёва Мария Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614068, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: sms79@yandex.ru

Фурман Евгений Григорьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, проректор по науке ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614068, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: furman1@yandex.ru

Хузина Екатерина Александровна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614068, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: eka-khuzina@yandex.ru

и частым использованием препаратов сальбутамола, с другой стороны, снижением порога клинических критериев для поступления в ОРИТ.

Госпитализация ребенка с АС в ОРИТ связана с серьезными затратами для системы здравоохранения. К тому же неожиданное поступление ребенка в ОРИТ является стрессовым событием и связано с посттравматическим стрессовым расстройством как у детей, так и у их родителей [6].

Обострения БА могут развиваться у любого пациента независимо от тяжести заболевания, но они считаются частым клиническим проявлением у пациентов с трудно контролируемой БА. Обострения заболевания — зачастую следствие неэффективности базисной терапии БА и отсутствия приверженности к назначениям врачей.

Характерны сезонные колебания поступления детей с АС в ОРИТ. Так, в период с ноября по март отмечается наибольшее число пациентов с АС. Вероятно, это связано с увеличением распространенности респираторных вирусных инфекций, которые являются одним из наиболее частых триггеров обострения БА [7].

К факторам риска поступления пациента с АС в ОРИТ относят:

- активное или пассивное курение;
- выраженные проявления аллергических заболеваний у детей и родителей;
- неиспользование ИГК в качестве базисной терапии;
- предыдущую госпитализацию для лечения астмы;
- ожирение у детей дошкольного возраста [6, 7].

Показанием к направлению пациента с АС в ОРИТ считают наличие одного или нескольких из следующих факторов:

- нарастание гипоксии или гиперкапнии;
- потребность в интенсивной (с интервалом < 2 часов) или непрерывной небулайзерной терапии;
- истощение больного с поверхностным дыханием;
- изменение психического состояния пациента;
- синдром «утечки воздуха»;
- дыхательная недостаточность.

Критериями перевода пациента из ОРИТ в педиатрическое отделение являются:

- потребность в кислороде с концентрацией менее 40% для поддержания насыщения кислородом крови  $\geq 92\%$ ;
- возможность проведения небулайзерной терапии с интервалом 3 часа и более;
- отсутствие необходимости в проведении неинвазивной вентиляции (НВ);
- отсутствие синдрома «утечки воздуха» [7].

Неинвазивная пульсоксиметрия и лабораторный мониторинг газов крови и кислотно-основного равновесия — важная часть программы обследования пациентов с АС. При интерпретации этих показателей необходимо учитывать исследуемый субстрат (венозная, капиллярная кровь и т. д.). В диагностике АС используются методы имидж-диагностики. При рентгенографии грудной клетки при АС наиболее часто встречаются такие симптомы, как гиперинфляция, сегментарный или лобарный коллапс легкого. Эти данные коррелируют с патофизиологией АС, которая включает в себя повышенное сопротивление дыхательных путей и образование слизистых пробок. Хотя рутинное рентгенологическое исследование не рекомендуется для всех случаев обострений астмы, оно остается важным диагностическим инструментом при АС для пациентов, нуждающихся в переводе в ОРИТ, для исключения таких осложнений, как синдром «воздушной утечки» или крупный коллапс легкого [7].

Наиболее частое осложнение АС у детей — синдром «утечки воздуха» (пневмомедиастинум, пневмоторакс и др.). В большинстве случаев отмечается постепенное выздоровление без необходимости межреберного дренажа. Могут наблюдаться и другие осложнения: пневмония, включая аспирационную пневмонию и пневмонию, ассоциированную с ИВЛ, и гемодинамический компромисс.

Резкое начало респираторной недостаточности, вторичной по отношению к БА, известно как острая асфиксия взрослых, редко встречается в детском возрасте. Однако в литературе приводятся единичные случаи ее у детей с острым началом дыхательной недостаточности взрослого типа. В частности, описан случай БА у 11-летнего мальчика с развитием легочной грыжи шейного отдела и последующим возникновением острой асфиксии взрослого типа [8].

Показатели смертности при АС у детей постепенно снижаются и составляют от 0% до 4%. Потребность в механической вентиляции связана с более высокой смертностью. Еще одним важным фактором повышенной заболеваемости и смертности при АС у детей является задержка госпитализации.

Системные стероиды и ингаляционный сальбутамол остаются основой терапии АС [9]. В России наиболее часто для купирования бронхообструктивного синдрома (БОС) применяется комбинированный бронхолитик (ипратропия бромид + фенотерол). Системные стероиды рекомендуются из расчета по эквивалентной дозе преднизолона 1–2 мг/кг/сут.

Существует три схемы ингаляционной терапии сальбутамолом:

- 1) непрерывная небулизация;
- 2) прерывистый режим введения;
- 3) смешанный вариант (лечение начинается с короткого периода непрерывной небулизации, далее происходит быстрый переход на прерывистый режим).

При непрерывном небулайзерном режиме сальбутамол обычно вводят из расчета 0,5 мг/кг/ч до достижения максимальной дозы 15 мг/ч, существует разброс в дозах от 2,5 до 20 мг/ч. В отдельных исследованиях описаны схемы использования высоких доз сальбутамола при АС в ОРИТ: от 75 и даже до 150 мг/ч. Результаты исследования S. Phumeetham и соавт. показали, что непрерывная небулизация высоких доз препарата связана с низкой частотой последующей механической вентиляции и довольно короткой продолжительностью пребывания в ОРИТ без выраженных токсических эффектов [10].

M.C. Pardo и соавт. сообщили, что непрерывное введение сальбутамола путем небулизации улучшает результаты лечения и экономически более эффективно по сравнению с прерывистой терапией [11]. Однако использование такого метода должно сопровождаться тщательным мониторингом потенциальных побочных эффектов. По наблюдениям S. Sarnaik и соавт., дозозависимыми побочными эффектами  $\beta_2$ -агониста с высокой дозой являются диастолическая гипотензия и тахикардия, которые могут быть ассоциированы с ростом уровня маркера поражения миокарда — тропонина у пациентов с высоким риском [12].

Кроме того, описаны случаи временного внутрилегочного шунтирования, связанного с терапией  $\beta_2$ -агонистом, которое может способствовать появлению артериальной гипоксемии [13]. Вводимый в высоких дозах сальбутамол при АС у детей может быть фактором риска развития особого вида аритмии — ускоренного идиовентрикулярного ритма (медленной желудочковой тахикардии) [14].

Детям с АС, нуждающимся в непрерывном введении салбутамола, следует вводить сульфат магния с низкой частотой побочных эффектов [15]. В последнее время в зарубежной практике отмечается ряд изменений в лечении АС у детей. Данные изменения включают тенденцию к увеличению частоты небулайзерного введения ипратропия бромидом (такой подход давно используется в отечественной практике, применяют комбинацию ипратропия бромидом с фенотеролом) и внутривенного введения салбутамола. Кроме того, стало осуществляться внутривенное введение раствора сульфата магния в качестве второй линии терапии АС со значительным снижением использования аминофиллина.

В различных публикациях обсуждаются эффективность, безопасность и стоимость «оптимального» внутривенного бронходилататора [16–18].

Некоторые исследователи указывают, что в случае, когда с помощью первоначального лечения не удастся купировать АС, внутривенное введение сульфата магния может снизить количество госпитализированных больных и улучшить исход заболевания [19, 20].

Несмотря на то что внутривенное введение метилксантинов остается одним из вариантов лечения АС во многих ОРИТ, данные, подтверждающие эффективность их использования в качестве дополнения к лечению АС у детей, достаточно слабые. В настоящее время метилксантины в лечении АС используют реже, в том числе из-за отсутствия доказанного превосходства над внутривенным введением сульфата магния или  $\beta_2$ -агониста, а также в связи с риском развития неблагоприятных побочных эффектов и узким терапевтическим окном. Тем не менее его использование в рефрактерных случаях АС (при отсутствии эффекта от стандартной стационарной терапии БА, включающей системные кортикостероиды, частые ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, антихолинэргических препаратов) рассматривается в качестве дополнительной схемы терапии [21]. Оптимальный бронходилатационный эффект развивается при концентрации теофиллина в крови в пределах от 10 до 20 мг/мл, по другим данным — от 5 до 15 мг/мл. Для этого теофиллин первоначально вводится в виде болюса из расчета 5 мг/кг в течение 30 минут, а затем титруется в дозе 0,5–1 мг/кг/ч до достижения оптимальной концентрации теофиллина в крови (5–15 мг/мл).

Отдельно обсуждаются методы респираторной поддержки и вентиляции. Ряд авторов обращают внимание на преимущества НВ методами ВРАР, СРАР и др. S. Basnet и соавт. опубликовали проспективное рандомизированное контролируемое исследование, результаты которого указывают на безопасность НВ и благоприятный исход у пролеченных детей с АС. Основными результатами ее проведения являются улучшение работы дыхания и облегчение газообмена. Применяются ингаляции с гелием [22].

Ретроспективное исследование показало выполнимость и безопасность введения высокого потока кислородной смеси через носовые канюли (NHF) у 39 детей с тяжелой астмой. Показатели газов крови и клинические данные значительно улучшались в течение первых 24 часов. Метод оказался неудачным только у двух пациентов, и ни одному из них не потребовалась инвазивная вентиляция (один пациент был переведен на НВ, а у второго развился пневмоторакс) [23].

В связи с этим методы НВ стали популярными для уменьшения потребности в интубации трахеи. Однако в тяжелых случаях с прогрессивным течением заболевания интубация и механическая вентиляция становятся неизбежными. В настоящее время отмечается тенденция к снижению

частоты использования механической вентиляции у детей и подростков с АС [21, 24, 25].

Ниже приводим два наблюдения клинического течения АС у детей с различными исходами.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

*Мальчик Н.* в возрасте 4 лет был госпитализирован в ОРИТ ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница» (далее — КДКБ) в 2017 г. в состоянии комы I степени на 3-и сутки от начала заболевания.

По данным анамнеза: ребенок от второй физиологически протекавшей беременности, вторых срочных родов. Наследственность отягощена: у матери БА. Проявления атопического дерматита отмечались в 1 месяц. Первый эпизод бронхиальной обструкции перенес в 1 месяц на фоне респираторной инфекции, второй эпизод — в 6 месяцев в структуре сегментарной пневмонии справа. В 1 год 10 месяцев амбулаторно диагностирован дебют БА, назначен курс базисной терапии ИГК длительностью 3 месяца. В 2 года ребенок обследован в отделении пульмонологии КДКБ, выписан с диагнозом: *Бронхиальная астма атопическая, средней степени тяжести, обострение. Внебольничная пневмония, очаговая с двух сторон, средней степени тяжести. Врожденный порок развития трахеобронхиального дерева: трахеобронхомаляция I–II степени.*

В возрасте 4 лет 5 месяцев у мальчика появились частый сухой кашель, одышка; одышка не купировалась будесонидом в дозе 1000 мкг/сут. через небулайзер.

На 2-е сутки от появления симптомов затрудненного дыхания ребенок был госпитализирован в соматическое отделение Центральной районной больницы Пермского края, где находился в течение суток. Экстренно была начата терапия препаратами первой линии при обострениях БА — ингаляции раствора ипратропия бромидом и фенотерола через небулайзер. Проводились также ингаляции небулизированного будесонида (в дозе 2 мг). На 3-и сутки от начала обострения в связи с отсутствием положительной динамики ребенок доставлен в ОРИТ КДКБ. При поступлении состояние больного расценено как очень тяжелое. Сознание угнетено, кома I степени. Кожные покровы бледные, цианотичные. Тургор тканей несколько снижен. Слизистые чистые, цианотичные. Дыхание жесткое, не проводится в нижних отделах, единичные сухие свистящие хрипы. Требуется жесткая ручная вентиляция,  $SpO_2 = 88–97\%$  на вентиляции мешком Амбу 100%-ным кислородом. ЧСС — 180 уд/мин., АД — 100/48 мм рт. ст.

При поступлении произведен лаваж трахеобронхиального дерева с муколитиком (ацетилцистеин 300 мг), получено большое количество мокроты. Далее ребенок был переведен на продленную ИВЛ. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз до  $16,7 \times 10^9/л$  с палочкоядерным сдвигом. По кислотно-щелочному состоянию — гипоксемия средней степени тяжести с  $pO_2 59$  мм рт. ст. На рентгенограмме органов грудной полости в прямой проекции: легочная ткань вздута, отчетливых инфильтративных изменений нет, усилен легочный рисунок за счет выраженной реакции интерстиция, диафрагма уплощена, низко расположена.

На 2-е сутки реанимационных мероприятий состояние ребенка расценивалось как тяжелое, без ухудшения; ребенок был экстубирован, переведен на спонтанное дыхание с кислородотерапией через маску. В ОРИТ КДКБ больной получал следующее лечение: инфузии глюкозо-солевых растворов, раствор ипратропия бромидом и фенотерола ингаляционно,

системные глюкокортикоиды внутривенно (дексаметазон в дозе 1,5 мг/кг), ИГК (будесонид в дозе 2000 мкг/сут.), антибактериальную терапию (амикацин, цефотаксим).

На этапе ОРИТ в связи с недостаточной эффективностью короткодействующих ингаляционных бронхолитиков к лечению добавлен 2,4%-ный раствор аминофиллина внутривенно капельно в нагрузочной дозе 3 мг/кг, далее — 0,5 мг/кг/ч.

На 3-и сутки пребывания в ОРИТ (5-е сутки от начала заболевания) основные симптомы острой дыхательной недостаточности купированы, проведена фибробронхоскопия. В подсвязочном пространстве наблюдались отек и гиперемия слизистой с небольшими налетами фибрина, что может быть расценено как последствие воздействия интубационной трубки на слизистую. Слизистая бронхиального дерева гиперемирована, с выраженным отеком. Устья бронхов значительно сужены за счет отека слизистой. Слева в просвете главного, долевого и сегментарного бронхов найдено большое количество слизисто-гноющей мокроты с полной obturацией бронхов нижней доли. Проведена санация трахеобронхиального дерева антисептическим раствором. Подсвязочное пространство обработано суспензией гидрокортизона. В связи с выраженными воспалительными изменениями слизистой, гиперсекрецией мокроты, распространенной обструкцией трахеобронхиального дерева начат курс преднизолона в дозе 2 мг/кг (получал 40 мг/сут. в течение 5 дней).

На 6-е сутки заболевания в клинике преобладал продуктивный кашель, сохранялась умеренная одышка, преимущественно экспираторного характера, ребенок оставался  $O_2$ -зависимым.

С 9-х суток от начала обострения БА состояние ребенка — с отчетливой положительной динамикой, дыхание самостоятельное, периодически дышит кислородом через маску с увлажнением.  $SpO_2 = 95\%$ .

С 12-х суток от начала обострения БА ребенок стал  $O_2$ -независимым, одышки нет, ЧДД — 26/мин. Аускультативно в легких жесткое дыхание, проводится во все отделы, выдох свободный, хрипов нет.

На 20-е сутки от начала обострения состояние удовлетворительное, ребенок выписан домой. Базисную терапию рекомендовано продолжить будесонидом в дозе 1000 мкг/сут.

### Комментарии

Благоприятный исход представленного клинического случая тяжелого обострения БА у ребенка 4 лет обусловлен своевременностью оказания специализированной медицинской помощи при развившемся приступе БА.

Благодаря госпитализации больного в педиатрический стационар на 2-е сутки от начала заболевания, было предотвращено бесконтрольное использование  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, являющееся одним из факторов смерти больных с тяжелым обострением БА.

Тем не менее необходимо отметить, что основными причинами развития АС у пациента были неадекватная противовоспалительная терапия и неэффективное использование небулайзера. Базисную терапию (ИГК в дозе 1000 мкг/сут. по будесониду) ребенок в течение 2,5 года получал нерегулярно. Доза препарата, кратность приема и продолжительность курса определялись родителями. Методом выбора для базисного лечения БА у дошкольников является ежедневная небулайзерная терапия суспензией микронизированного будесонида в адекватной дозе продолжительностью 3 месяца с решением в дальнейшем вопроса о степени лечения.

Отсутствие значимого лечебного эффекта от ингаляционной терапии не насторожило ни родителей, ни врача-педиатра. Позже, при развитии жизнеугрожающего обострения заболевания, врачом-пульмонологом КДКБ был осмотрен небулайзер, через который ребенок получал ингаляционную терапию: фильтр был загрязнен, не менялся со времени приобретения устройства; составные части небулайзера также не подвергались обработке, были визуальным образом деформированы; воздухоотводная трубка содержала элементы плесени. Родители ребенка не имели навыка и не владели информацией об уходе за небулайзером.

Развитию АС предшествовали два обострения БА, потребовавшие госпитализации, что относится к факторам повышенного риска неблагоприятного исхода. Кроме того, обращает на себя внимание склонность больного к частым гнойно-воспалительным заболеваниям дыхательных путей (перенес 3 пневмонии, последний раз — за 6 месяцев до развития жизнеугрожающего обострения). По данным бронхоскопического обследования, на 5-е сутки от начала обострения у ребенка имелась мокрота слизисто-гноющей характера, кроме того, отмечались явления подскладочного ларингита, что могло быть последствием интубации трахеи или самостоятельным заболеванием, сопутствовавшим тяжелому обострению БА или предшествовавшим ему.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

*Девочка К.* в возрасте 7 лет 4 месяцев была госпитализирована ночью в октябре 2017 г. в ОРИТ КДКБ в бессознательном состоянии.

По данным анамнеза заболевания: ребенок с диагнозом БА, установленным в 5,9 года. В течение 6 часов до момента обращения за медицинской помощью отмечалось ухудшение состояния. Девочка самостоятельно многократно применяла ипратропия бромид с фенотеролом, сальбутамол, будесонид, на фоне чего прогрессировала одышка, появился цианоз губ, наступили нарушение сознания, остановка дыхания и сердечной деятельности. Развитие клинической смерти (20 минут) произошло до приезда бригады скорой помощи. Бригада скорой помощи проводила реанимационные мероприятия. Ребенок был интубирован, переведен на ИВЛ мешком Амбу, при восстановлении сердечной деятельности немедленно транспортирован в ОРИТ КДКБ.

При поступлении состояние крайне тяжелое. Без сознания, без реакции на осмотр, зрачки широкие без реакции на свет, атония. Оценка по шкале Глазго — 3 балла. Кожные покровы бледные, чистые. Температура тела — 36,6 °С. Слизистые оболочки розовые, чистые, влажные. Девочка переведена на ИВЛ аппаратом T. Bird в режиме SIMV  $SpO_2$  93%. В легких дыхание жесткое, проводится с обеих сторон, ослабленное в нижних отделах, сухие свистящие и рассеянные влажные хрипы. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД — 126/80 мм рт. ст. Органы ЖКТ без патологии.

Диагноз при поступлении: *Постреанимационная болезнь. Кома III степени. Бронхиальная астма atopическая, тяжелая. Астматический статус. Внебольничная пневмония? Дыхательная недостаточность III степени.*

В общем анализе крови лейкоцитоз до  $18,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилез со сдвигом влево.

При определении кислотно-щелочного состояния зафиксированы декомпенсированный ацидоз (рН крови — 6,886), повышение уровня углекислого газа в артериальной крови ( $pCO_2$  — 61 мм рт. ст.) и дефицит буферных оснований (–22,8 мэкв/л).

В биохимическом анализе крови уровень креатинина был равен 133 мкмоль/л (норма — 88–106 мкмоль/л), АСТ — 84 ЕД/л (норма — до 40 ЕД/л), калия — 8,56 ммоль/л (норма — 3,5–5,1 ммоль/л).

На электроэнцефалограмме: биоэлектрическая активность мозга не соответствует возрастной норме, грубые диффузные изменения корковой ритмики.

На рентгенограмме грудной клетки: вздутие легочной ткани в нижних отделах слева; справа неоднородная воспалительная инфильтрация. Усиление легочного рисунка за счет выраженной реакции интерстиция.

Проведенное лечение: инфузионная терапия в режиме нормогидратации (10%-ная глюкоза с электролитами), коррекция кислотно-щелочного состояния, дексаметазон внутривенно в дозе 8 мг 3 раза, ингаляции через небулайзер (ипратропия бромид с фенотеролом, будесонид), антибиотикотерапия (цефотаксим, амикацин внутривенно), симптоматическая терапия.

Состояние ребенка в течение всего времени нахождения в ОРИТ оставалось крайне тяжелым. На 7-й день произошла остановка сердечной деятельности на фоне аппаратной ИВЛ в режиме SIMV FiO<sub>2</sub> 100%. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут оказались безуспешными. Была констатирована биологическая смерть.

Патолого-анатомический основной диагноз: *Бронхиальная астма атопическая, тяжелая, астматический статус; катарально-десквамативный эндобронхит, обструкция бронхов; острое вздутие легких. Осложнения: состояние после клинической смерти (20 минут); постреанимационная болезнь; отек и набухание головного мозга; очагово-сливная лейкоцитарная пневмония с участками деструкции легочной ткани; альвеолярный и интерстициальный отек легких, перибронхиальных зон и плевры; паренхиматозная белковая дистрофия внутренних органов.*

По данным анамнеза: ребенок от второй беременности. Роды вторые, срочные, путем кесарева сечения. Отягощенная наследственность по аллергии: у матери БА.

Масса тела ребенка при рождении — 3000 г, рост — 50 см. Находилась на грудном вскармливании до 3 месяцев, с 4 месяцев — искусственное вскармливание. На 1-м году жизни регулярно наблюдалась у специалистов по диспансеризации.

На 2-м году жизни: в 1 год 10 месяцев — первый обструктивный бронхит. В общем анализе крови отмечалась эозинофилия (15%).

На 3-м году жизни врач — аллерголог-иммунолог назначил аллергологическое обследование, которое не было проведено.

На 4-м году жизни ребенок начал посещать детский сад, стал чаще болеть ОРВИ, перенес пневмонию. Был один эпизод БОС, который потребовал вызова скорой помощи и применения парентеральных глюкокортикоидов. Выявлено значительное повышение уровня общего IgE — до 970 МЕ/мл (норма — до 40 МЕ/мл), но дальнейшее обследование не было проведено. В общем анализе крови продолжала персистировать эозинофилия.

На 5-м году жизни: 4 эпизода БОС, все на фоне ОРВИ, для лечения использовали антигистаминные препараты, бронхолитики, муколитики, ИГК. В крови — эозинофилия.

На 6-м году жизни установлен диагноз БА легкой степени (5,9 года), отмечалось 3 обострения БА не только на фоне ОРВИ, но и при влиянии пищевых аллергенов (цитрусовых). Базисную терапию девочка получала нерегулярно, коротки-

ми курсами, при обострении доза глюкокортикоидов в 2 раза не повышалась. Лабораторное и инструментальное обследование не проводилось.

На 7-м году жизни БА плохо контролировалась, при каждом осмотре отмечался период неполной ремиссии или фиксировалось обострение. Коррекции базисной терапии не было, девочка получала низкие дозы глюкокортикоидов (от 250 до 500 мкг/сут. по будесониду).

На 8-м году жизни контроль БА отсутствовал, жалобы сохранялись. Впервые проведена спирометрия (7,2 года), выявлена генерализованная обструкция (ОФV<sub>1</sub> — 55%), проба с бронхолитиком отрицательная. По результатам спирометрии госпитализации или коррекции базисной терапии не было. В 7 лет 4 месяца — смерть от острой дыхательной недостаточности вследствие обострения БА.

### Комментарии

Представленный клинический случай смерти от крайне тяжелого обострения БА демонстрирует позднюю постановку диагноза БА (с опозданием на 1 год 3 месяца) и недооценку степени ее тяжести. Не было проведено полноценное обследование ребенка в условиях пульмонологического отделения. Базисная терапия не соответствовала степени тяжести БА, не корректировалась при обострении. Кроме того, родители поздно обратились за медицинской помощью.

Легкая БА заслуживает внимания потому, что возможны обращения за неотложной медицинской помощью, тяжелые обострения могут произойти внезапно и без очевидных причин даже при хорошо контролируемой астме; обострение БА может быть фатальным.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время отмечаются изменения в характере заболеваемости и в ведении детей с астматическим статусом (АС). Наблюдается незначительное увеличение возраста детей с АС, которых необходимо направлять в ОРИТ, с максимальной заболеваемостью осенью и зимой. Притом что основными средствами терапии продолжают оставаться системные стероиды и ингаляционный сальбутамол, увеличивается частота применения сульфата магния и неинвазивных методов вентилиации. С другой стороны, аминофиллин при тяжелых обострениях бронхиальной астмы (БА) стали использовать значительно реже [26].

Следует также отметить, что пациентов после перенесенного АС можно выписать только при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации. В течение нескольких дней после выписки должен произойти визит пациента к врачу первичного звена или специалисту по лечению БА для последующего наблюдения. Целью этого визита является обеспечение продолжения терапии до достижения основных показателей контроля заболевания. По данным проспективных исследований [4, 6, 19], после выписки из отделения неотложной помощи наблюдение пациента специалистом приводит к лучшим результатам, чем возвращение под наблюдение врача первичного звена.

Основными мерами по профилактике обострений БА, и в частности АС, следует считать проведение адекватной базисной терапии ингаляционными глюкокортикоидами вне обострений и эффективное купирование обострений, обучение больного и родителей навыкам самоконтроля и самонаблюдения [27].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин Б.М. Актуальные вопросы обострений бронхиальной астмы у детей. *Трудный пациент*. 2010; 9: 13–9. [Blohin B.M. Aktual'nye voprosy obostrenij bronhial'noj astmy u detej. *Trudnyj pacient*. 2010; 9: 13–9. (in Russian)]
2. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И. и др. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатр. фармакология*. 2013; 10(4): 60–72. [Vishnyova E.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Efen-dieva K.E., Levina Yu.G., Voznesenskaya N.I. i dr. Detskaya astma: klyucheveye principy dostizheniya kontrolya na sovremennom etape. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2013; 10(4): 60–72. (in Russian)]
3. Российское общество скорой медицинской помощи; Союз педиатров России. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при обострении бронхиальной астмы у детей. М.; 2015. 14 с. [Rossijskoe obshchestvo skoroj medicinskoj pomoshchi; Soyuz pediatrov Rossii. *Klinicheskie rekomendacii (protokol) po okazaniyu skoroj medicinskoj pomoshchi pri obostrenii bronhial'noj astmy u detej*. М.; 2015. 14 s. (in Russian)]
4. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in admissions for pediatric status asthmaticus in New Jersey over a 15-year period. *Pediatrics*. 2010; 126(4): e904–11. DOI: 10.1542/peds.2009-3239
5. Strid J.M.C., Gammelager H., Johansen M.B., Tønnesen E., Christian F.C. Hospitalization rate and 30-day mortality among patients with status asthmaticus in Denmark: a 16-year nationwide population-based cohort study. *Clin. Epidemiol.* 2013; 5: 345. DOI: 10.2147/CLEP.S47679
6. Boeschoten S.A., Buysse C.M.P., Merkus P.J.F.M., Wijngaarden J.M.C., Heisterkamp S.G.J., de Jongste J.C. et al. Children with severe acute asthma admitted to Dutch PICUs: a changing landscape. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53(7): 857–65. DOI: 10.1002/ppul.24009
7. Aragona E., El-Magbri E., Wang J., Scheckelhoff T., Scheckelhoff T., Hyacinthe A. et al. Impact of obesity on clinical outcomes in urban children hospitalized for status asthmaticus. *Hosp. Pediatr.* 2016; 6(4): 211–18. DOI: 10.1542/hpeds.2015-0094
8. Martchek M.A., Padilla B.E., Zonfrillo M.R., Friedlaender E.Y. Cervical lung herniation complicating a case of acute asphyxial asthma in a child. *Pediatr. Emerg. Care*. 2015; 31(4): 281–3. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000412
9. Keeney G.E., Gray M.P., Morrison A.K., Levas M.N., Kessler E.A., Hill G.D. et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133(3): 493–9. DOI: 10.1542/peds.2013-2273
10. Phumeetham S., Bahk T.J., Abd-Allah S., Mathur M. Effect of high-dose continuous albuterol nebulization on clinical variables in children with status asthmaticus. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015; 16(2): e41–6. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000314
11. Papo M.C., Frank J., Thompson A.E. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit. Care Med.* 1993; 21(10): 1479–86.
12. Samaik S.M., Saladino R.A., Manole M., Pitetti R.A., Arora G., Kuch B.A. et al. Diastolic hypotension is an unrecognized risk factor for  $\beta$ -agonist-associated myocardial injury in children with asthma. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14(6): e273–9. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31828a7677
13. Bates M.L., Jacobson J.E., Eldridge M.W. Transient intrapulmonary shunting in a patient treated with  $\beta$ 2-adrenergic agonists for status asthmaticus. *Pediatrics*. 2014; 133(4): e1087–91. DOI: 10.1542/peds.2013-1171
14. Beach C., Marcuccio E., Beerman L., Arora G. Accelerated idioventricular rhythm in a child with status asthmaticus. *Pediatrics*. 2015; 136(2): e527–9. DOI: 10.1542/peds.2015-0449
15. DeSanti R.L., Agasthya N., Hunter K., Hussain M.J. The effectiveness of magnesium sulfate for status asthmaticus outside the intensive care setting. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53(7): 866–71. DOI: 10.1002/ppul.24013
16. Kantor D.B., Phipatanakul W. Intravenous  $\beta$  agonists and severe pediatric asthma exacerbation: time for a closer look at terbutaline? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112(3): 187. DOI: 10.1016/j.anai.2014.01.005
17. Morris I., Lyttle M., O'Sullivan R., Sargent N., Doull I., Powell C. Which intravenous bronchodilators are being administered to children presenting with acute severe wheeze in the UK and Ireland? *Thorax*. 2015; 70(1): 88–91. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206041
18. Singhi S., Grover S., Bansal A., Chopra K. Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. *Acta Paediatr.* 2014; 103(12): 1301–6. DOI: 10.1111/apa.12780
19. Koninckx M., Buysse C., de Hoog M. Management of status asthmaticus in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2013; 14(2): 78–85. DOI: 10.1016/j.prv.2013.03.003
20. Shedd G.C., Noe S.M. Intravenous magnesium sulfate reduces rates of mechanical ventilation in pediatric asthma. *Adv. Emerg. Nurs. J.* 2014; 36(1): 3–8. DOI: 10.1097/TME.0000000000000009
21. Hon K.L.E., Leung A.K.C. Medications and recent patents for status asthmaticus in children. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2017; 11(1): 12–21. DOI: 10.2174/1872213X11666170130143524
22. Basnet S., Mander G., Andoh J., Klaska H., Verhulst S., Koirala J. Safety, efficacy, and tolerability of early initiation of noninvasive positive pressure ventilation in pediatric patients admitted with status asthmaticus: a pilot study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012; 13(4): 393–8. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318238b07a
23. Florent B., Buisson A., Vanel B., Massenavette B., Pouyau R., Javouhey A. Nasal high flow in management of children with status asthmaticus: a retrospective observational study. *Ann. Intensive Care.* 2017; 7(1): 55. DOI: 10.1186/s13613-017-0278-1
24. Rampa S., Allareddy V., Asad R., Nalliah P.R., Allareddy V., Rotta A.T. Outcomes of invasive mechanical ventilation in children and adolescents hospitalized due to status asthmaticus in United States: a population based study. *J. Asthma.* 2015; 52(4): 423–30. DOI: 10.3109/02770903.2014.971969
25. Rehder K.J. Adjunct therapies for refractory status asthmaticus in children. *Respir. Care.* 2017; 62(6): 849–65. DOI: 10.4187/respcare.05174
26. Al-Eyadhy A.A., Tamsah M.H., Alhaboob A.A., Aldubayan A.K., Almousa N.A., Alsharidah A.M. et al. Asthma changes at a pediatric intensive care unit after 10 years: observational study. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10(4): 243–8. DOI: 10.4103/1817-1737.165302
27. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronhial'naya astma u detej. *Strategiya lecheniya i profilaktika*". М.; 2017. 160 s. (in Russian)] ■



# Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

И.В. Озерская, Н.А. Геппе, У.С. Малявина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Цель исследования:** изучить особенности функционального состояния цилиарного эпителия у детей с бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР).

**Дизайн:** открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** Обследован 131 ребенок в возрасте 4–17 лет: 75 детей с БА в сочетании с АР; 20 — с БА без сопутствующего АР; 19 — с АР без сопутствующей патологии нижних дыхательных путей; 17 детей без патологии дыхательной системы и лор-органов. Двигательную активность цилиарного эпителия регистрировали методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии.

**Результаты.** У детей с БА, в отличие от детей с АР, выявлены статистически значимые ( $p < 0,01$ ) отклонения функционального состояния цилиарного эпителия в виде снижения количества клеток с подвижными ресничками (до 20,0 [10,0–20,0]% и 13,0 [5,0–19,0]% в соскобах со средней и нижней носовых раковин соответственно), нарушения синхронности биения ресничек (не менее чем у 88% пациентов). Показатели функционального состояния эпителия ухудшались при обострении БА и длительно оставались на сниженном уровне при наступлении клинической ремиссии.

**Заключение.** Концепция центральной роли респираторного эпителия в патогенезе БА открывает новые перспективы в разработке подходов к профилактике и лечению заболевания, которые направлены на повышение резистентности эпителия к факторам внешней среды.  
**Ключевые слова:** цилиарный эпителий, реснички, бронхиальная астма, аллергический ринит, дети.

**Для цитирования:** Озерская И.В., Геппе Н.А., Малявина У.С. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 50–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56



## Characteristic Features of the Respiratory Epithelium in Children with Asthma and Allergic Rhinitis

I.V. Ozerskaya, N.A. Geppe, U.S. Malyavina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Study Objective:** study characteristic features of the functional status of the ciliary epithelium in children with bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR).

**Study Design:** open prospective non-randomized comparative clinical study.

**Material and Methods.** The study involved 131 children aged 4–17 years: 75 children with BA in combination with AR; 20 — with BA without associated AR; 19 — with AR without associated lower respiratory tract pathology; 17 children without respiratory system and ENT organs pathology. Motor activity of the ciliary epithelium was registered with the digital high-speed videomicroscopy method.

**Study Results.** Children with BA, as opposed to children with AR, showed statistically significant ( $p < 0.01$ ) deviations of the functional status of the ciliary epithelium in the form of reduction of number of cells with motile cilia (up to 20.0 [10.0–20.0]% and 13.0 [5.0–19.0]% in scrapes from middle and inferior nasal concha respectively), ciliary action desynchronization (at least in 88% of patients). Indicators of the epithelium functional status deteriorated in case of BA exacerbation and remained at a lower level for a long time in the event of clinical remission.

**Conclusion.** The concept of the key role of the respiratory epithelium in the BA pathogenesis brings in new expectations in development of approaches (aimed at increase of the epithelium resistance to environmental factors) to prevention and treatment of the disease.

**Keywords:** ciliary epithelium, cilia, bronchial asthma, allergic rhinitis, children.

**For reference:** Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Malyavina U.S. Characteristic Features of the Respiratory Epithelium in Children with Asthma and Allergic Rhinitis. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 50–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56

Несмотря на очевидную роль Th2-опосредованного воспаления в патогенезе бронхиальной астмы (БА), оно не может в полной мере объяснить ни возникновение заболевания, ни повышенную восприимчивость дыхательных путей больных к широкому кругу различных факторов внешней среды. Более того, известно, что применение мощных противовоспалительных средств (глюкокортикостерои-

дов) позволяет контролировать симптомы БА, однако, по-видимому, не влияет на естественный ход заболевания [1–3]. В настоящее время предполагают, что большое значение в патогенезе БА имеют респираторный эпителий и нарушение эпителиального барьера [4, 5].

Одной из важнейших функций респираторного эпителия является мукоцилиарный клиренс, обеспечивающий неспе-

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: geppe@mail.ru

Малявина Ульяна Станиславовна — к. м. н., врач-оториноларинголог Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: ozerskaya@inbox.ru

Озерская Ирина Владимировна — ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: ozerskaya@inbox.ru

цифическую защиту респираторного тракта. Уникальное свойство эпителия заключается в способности создавать непроницаемый барьер за счет формирования плотных межклеточных контактов. Последние сгруппированы в виде апикальных соединительных комплексов, которые состоят из взаимодействующих между собой белков (ZO-1–3, окклюдин, клаудин-1–5, β-катенины, E-кадгерин и др.) [6].

Респираторный эпителий активно участвует в иммунных реакциях за счет цитокиновых взаимодействий с дендритными (антигенпрезентирующими) клетками, макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами [7–9]. Стойкое нарушение структуры и функции респираторного эпителия может привести к увеличению восприимчивости к респираторным инфекциям, выраженному и продолжительному иммунному ответу, формированию хронического воспаления [10].

Барьерная функция эпителия у больных БА нарушена за счет врожденного дефекта формирования плотных межклеточных контактов [11–13]. Нарушение формирования плотных соединений отмечено при культивировании биоптатов бронхиального эпителия, что указывает на врожденный характер таких дефектов [6, 12]. Имеются также данные о врожденных отличиях бронхиального эпителия больных БА от эпителия здоровых лиц по цитокератиновому профилю, у них наблюдаются усиленное высвобождение противовоспалительных медиаторов и сниженный синтез TGF-β<sub>1</sub> [14]. Нарушение целостности эпителиального барьера и повышение его проницаемости играют важную роль в развитии сенсибилизации к аллергенам, так как способствуют более легкому контакту аллергенов с подэпителиальными антигенпрезентирующими клетками [15].

У больных БА отмечены следующие морфологические особенности респираторного эпителия: слущивание эпителиальных клеток; потеря клетками ресничек; гиперсекреция слизи; гипертрофия слизистой оболочки; гиперплазия клеток эпителия (при большой длительности заболевания нарастают явления атрофии и субатрофии); изменение формы эпителиальных клеток; исчезновение реснитчатой каймы; увеличение числа бокаловидных клеток [7, 16–18]. Морфологические изменения эпителия у больных БА выявляются и в слизистой носа, даже при отсутствии клинических признаков аллергического ринита (АР) [19].

При АР также наблюдаются изменения эпителия: метаплазия бокаловидных клеток; слущивание эпителия; снижение числа клеток с подвижными ресничками; потеря ресничек эпителиальными клетками; инфильтрация слизистой оболочки клетками воспаления; утолщение базальной мембраны [20].

Для эпителия больных БА характерно нарушение процессов репарации. Отмечается ускоренная, но некоординированная пролиферация клеток эпителия, что не позволяет восстановить нарушенный эпителиальный барьер [21, 22].

Верхние и нижние дыхательные пути представляют собой единое целое, имеют схожее строение и функции, а также механизмы развития патологических состояний [23]. БА и АР часто сочетаются [24]. До 40% лиц с АР больны БА, и до 85% больных БА страдают АР [25].

Поверхность респираторного тракта выстлана мерцательным (цилиарным) эпителием, состоящим преимущественно из реснитчатых, бокаловидных и базальных клеток. Реснитчатые клетки имеют на апикальной поверхности около 250 ресничек, которые продвигают слизь и осуществляют мукоцилиарный клиренс. Бокаловидные клетки секретируют слизь, базальные клетки являются недифференцированными.

В норме соотношение бокаловидных и реснитчатых клеток в бронхиальном эпителии составляет 1 : 5. При хронических заболеваниях дыхательных путей это соотношение нарушается и преобладают бокаловидные клетки.

Реснички движутся координированно благодаря гидродинамическим взаимодействиям [26]. Движение ресничек на соседних участках слизистой оболочки несколько сдвинуто по фазе, что формирует метакронные волны [27]. Так как движению ресничек свойственен автоматизм, оно в течение некоторого времени продолжается и в биоптатах эпителия [28]. Регуляция частоты биения ресничек (ЧБР) зависит от количества АТФ, высвобождаемой клетками респираторного эпителия, и опосредуется через кальциевые каналы [29].

Мукоцилиарная недостаточность у больных БА формируется на ранних стадиях заболевания [30]. По данным динамической пульмоноскопграфии и исследования двигательной активности ресничек эпителия, у большинства взрослых больных БА имеются существенные нарушения мукоцилиарного клиренса, выраженность которых коррелирует со степенью тяжести заболевания [18, 30]. У 20% больных БА не удается выявить клетки с подвижными ресничками в биоптатах бронхиального эпителия [17, 30]. Мукоцилиарная недостаточность более выражена в стадии обострения БА и сохраняется, хотя и в меньшей степени, в состоянии ремиссии, что указывает на персистирование воспаления в дыхательных путях [31].

Угнетение двигательной активности ресничек эпителия при БА может быть связано с влиянием гистамина. М.Т. Луценко показал, что у больных БА на апикальном полюсе клеток мерцательного эпителия происходит накопление гистамина, которое приводит сначала к угнетению двигательной активности ресничек эпителия, а затем к повреждению клеточных мембран и потере клетками ресничек [32].

Важную роль в патогенезе БА играют интерлейкины — ИЛ-4 и ИЛ-13. Продемонстрировано, что хроническая стимуляция ИЛ-13 приводит к потере реснитчатых клеток, может блокировать дифференцировку базальных клеток в реснитчатые клетки и угнетать мукоцилиарный клиренс [33, 34]. Показано также угнетающее действие ИЛ-4 и ИЛ-13 на ЧБР эпителия [35].

Следует отметить, что в большинстве случаев мукоцилиарная система при БА изучалась у взрослых пациентов. Исследований цилиарного эпителия у детей с БА крайне мало, что определило актуальность нашей работы.

**Цель исследования:** изучить особенности функционального состояния цилиарного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование проведено в период 2015–2017 гг. на базе Университетской детской клинической больницы и кафедры детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (заведующая кафедрой — д. м. н., профессор Н.А. Геппе).

Обследован 131 ребенок в возрасте 4–17 лет: 75 детей с БА в сочетании с АР, 20 детей с БА без сопутствующего АР, 19 детей с АР без сопутствующей патологии нижних дыхательных путей (*основные группы*), а также 17 детей без патологии дыхательной системы и лор-органов (*контрольная группа*) (табл. 1).

Характеристика обследованных групп (n = 131)

Параметры	БА + АР	БА	АР	Контроль
Количество детей	75	20	19	17
Возраст, лет, Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	11,0 [9,0–15,0]	12,5 [7,3–15,8]	10,0 [7,0–13,0]	12,0 [10,0–13,0]
Распределение по полу, n (%):				
• мальчики	57 (76,0)	14 (70,0)	12 (63,2)	11 (64,7)
• девочки	18 (24,0)	6 (30,0)	7 (36,8)	6 (35,3)

Примечание. В таблицах 1, 2: АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма.

Критериями включения в основные группы являлись возраст пациентов от 4 до 17 лет и установленный диагноз БА и/или АР; критериями исключения были ОРВИ, перенесенная в предшествующие 4 недели, и оперативное лечение лор-органов, выполненное в 4-месячный период до исследования. В основные группы входили пациенты как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии заболеваний. При отборе детей в группу контроля учитывались отсутствие острых и хронических заболеваний лор-органов и респираторного тракта, аллергических реакций и нормальные показатели ФВД.

БА диагностировали на основании жалоб, клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования. Тяжесть течения БА определяли в соответствии с рекомендациями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» и Глобальной инициативы по астме (англ. Global Initiative for Asthma) [36, 37]. Диагноз АР устанавливали на основании жалоб, клинической картины, данных риноскопии, лабораторного обследования.

Протокол исследования одобрен межвузовским комитетом по этике. Все пациенты или их законные представители подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Соскобы назального эпителия выполнялись оториноларингологом без применения анестезии с помощью стерильной пластиковой кюретки ASI Rhino-Pro (Arlington Scientific Inc., США). Эпителий получали с нижней носовой раковины, а при наличии анатомического доступа — также со средней носовой раковины. Полученные образцы эпителия незамедлительно помещали в пробирку с 0,9%-ным раствором натрия хлорида. Исследование нативного неокрашенного эпителия проводили в течение первых 15–30 минут после забора материала при комнатной температуре (22–24 °С).

Двигательную активность цилиарного эпителия регистрировали методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии с помощью видеоконкомплекса, состоявшего из светового микроскопа «Биомед б» (Биомед-сервис, РФ), цифровой высокоскоростной видеокамеры BMR-0440HC-UF (ЕС-Экспертс, РФ), компьютера с программным обеспечением MMC MultiMeter (MMCSoft, РФ). Микроскопию проводили при 400- и 1000-кратном увеличении (с масляной иммерсией). Оценивали относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, синхронность биения ресничек, подсчитывали ЧБР.

ЧБР определяли при скорости съемки 50 кадров в секунду по формуле [38]:

$$\text{ЧБР} = \frac{\text{частота кадровой съемки} \left( \frac{\text{кадров}}{\text{сек.}} \right) \times 5}{\text{количество кадров, необходимое для выполнения 5 циклов биения ресничек}}$$

Подсчет ЧБР осуществляли не менее чем у 2–3 клеток в каждом из 10–15 полей зрения, выбирая клетки с максимально активными ресничками. Таким образом, для каждого пациента выполняли 20–45 измерений ЧБР.

Сахариновый тест проводили по общепринятой методике. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы BioStat Pro 6.2.0.0 (AnalystSoft Inc., США). Непараметрические данные представляли в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]. Для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна — Уитни, сравнение большего числа групп проводили с помощью теста Краскела — Уоллиса и критерия Данна. Для анализа качественных признаков применяли критерий хи-квадрат (χ<sup>2</sup>) Пирсона. Статистическую значимость результатов устанавливали при значениях p < 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Длительность БА у обследованных детей составила 4,0 [1,0–9,0] года, длительность АР — 4,0 [1,0–8,8] года. Применение высокоскоростной цифровой видеомикроскопии позволило непосредственно визуализировать полученные образцы цилиарного эпителия и оценить функциональное состояние ресничек. При проведении световой микроскопии можно отчетливо различить клетки цилиарного эпителия, их реснички (рис. 1).

У детей с БА и с БА в сочетании с АР часто отмечались поля зрения без подвижных ресничек или сниженное количество клеток с подвижными ресничками. Нередко в препарате удавалось обнаружить лишь от 1 до 3 клеток с подвижными ресничками.

Рис. 1. Цилиарный эпителий. Световая микроскопия, ув. × 1000. Фото авторов



Рис. 2. Слущенные клетки эпителия с неподвижными ресничками. Световая микроскопия, ув.  $\times 400$ . Фото авторов

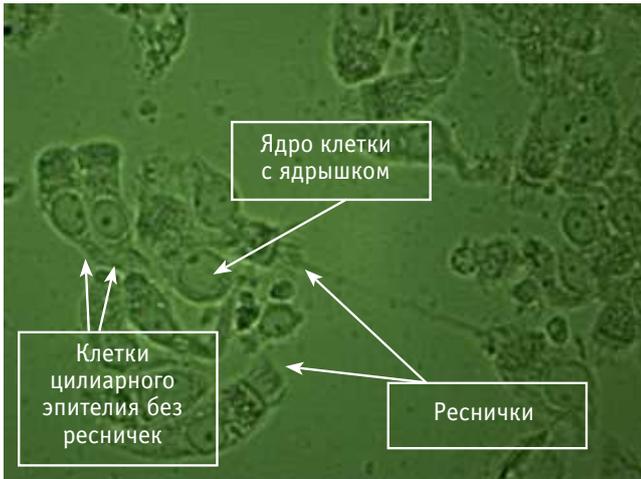
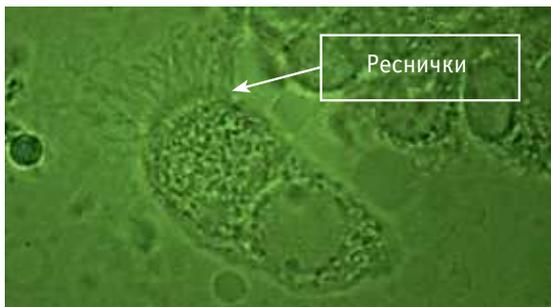
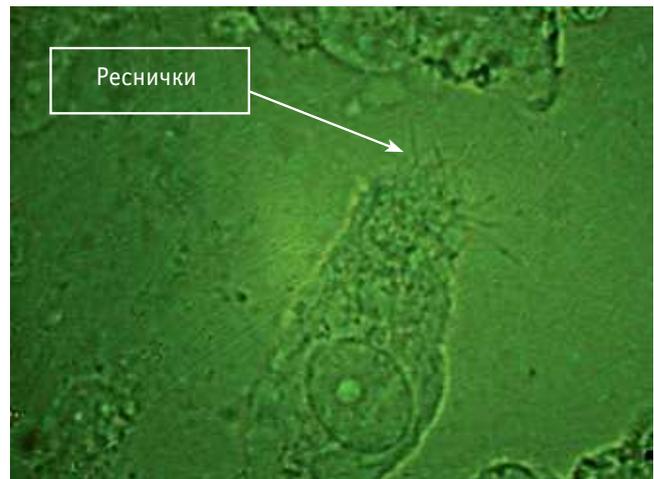


Рис. 3. Клетка цилиарного эпителия с хаотично расположенными ресничками. Световая микроскопия, ув.  $\times 1000$ . Фото авторов



Наблюдалось большое количество слущенных клеток (рис. 2). Реснички на слущенных клетках часто располагались хаотично (рис. 3), были более редкими и поврежденными, чем в норме (рис. 4).

Рис. 4. Клетка цилиарного эпителия с поврежденными и поредевшими ресничками. Световая микроскопия, ув.  $\times 1000$ . Фото авторов



У детей с БА и с БА в сочетании с АР характер движения ресничек часто был нарушен: отмечалось пульсирующее, спастическое или хаотичное движение. В группах БА и БА + АР в соскобах было снижено относительное количество клеток с подвижными ресничками, а также реже, чем в контрольной группе, отмечалось синхронное движение ресничек (в обоих случаях отличия статистически значимы:  $p < 0,01$ ). У детей с АР без патологии нижних дыхательных путей количество клеток с подвижными ресничками в образцах эпителия было сопоставимо с контрольным показателем, а синхронное движение ресничек хоть и отмечалось несколько реже, но различия с контролем не имели статистической значимости. ЧБР и время сахаринового теста в основных группах и группе контроля были сходными (табл. 2).

Как было описано нами ранее [39], по исследуемым показателям функционального статуса эпителия не выявлено статистически значимых различий между группами БА тяжелого, среднетяжелого и легкого течения, а также между группами БА и БА + АР.

Таблица 2

Показатели функционального состояния цилиарного эпителия

Показатели		БА + АР (n = 75)	БА (n = 20)	АР (n = 19)	Контроль (n = 17)
Средняя носовая раковина	частота биения ресничек, Гц, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	4,88 [4,15-6,10]	4,77 [4,19-5,15]	4,80 [3,93-5,69]	5,70 [4,60-6,86]
	процент клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	20,0 [9,0-40,0]*	20,0 [10,0-20,0]*	60,0 [40,0-70,0]	60,0 [50,0-70,0]
	количество пациентов, у которых выявлено синхронное движение ресничек, n (%)	7/64 (10,9)*	2/19 (10,5)*	6/8 (75,0)	15/16 (93,8)
Нижняя носовая раковина	частота биения ресничек, Гц, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	4,72 [4,12-5,76]	5,11 [3,92-5,89]	4,71 [3,64-5,55]	5,50 [4,77-6,50]
	процент клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	10,0 [5,0-20,0]*	13,0 [5,0-19,0]*	20,0 [6,5-30,0]	30,0 [30,0-40,0]
	количество пациентов, у которых выявлено синхронное движение ресничек, n (%)	8/72 (11,1)*	2/17 (11,8)*	8/14 (57,1)	15/16 (93,8)
Сахариновый тест, мин., Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]		9,0 [6,1-14,0]	9,0 [6,0-13,0]	12,1 [7,9-17,6]	7,0 [5,3-10,1]

Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия с контрольной группой:  $p < 0,01$ .

В ходе динамического наблюдения с целью уточнения функционального состояния цилиарного эпителия при обострении и ремиссии БА и АР были выделены четыре группы пациентов: с БА в стадии обострения и сопутствующим АР в стадии обострения (БАо + АРо, n = 28); с БА в стадии ремиссии и сопутствующим АР в стадии ремиссии (БАр + АРр, n = 36); с БА в стадии обострения и сопутствующим АР в стадии ремиссии (БАо + АРр, n = 39); с БА в стадии ремиссии и сопутствующим АР в стадии обострения (БАр + АРо, n = 14).

Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины в группах БАо + АРо и БАо + АРр было статистически значимо (p < 0,01) ниже, чем в контрольной группе (5,0 [4,0–6,0]%, 10,0 [5,0–20,0]%) и 30,0 [30,0–40,0]%) соответственно). В группах, где БА была в стадии ремиссии, независимо от обострения или ремиссии сопутствующего АР также отмечалось снижение показателя, однако статистической значимости различий достигнуто не было (рис. 5).

Аналогичные результаты были получены для образцов эпителия со средней носовой раковины: для групп БАо + АРо, БАо + АРр и контрольной группы — 20,0 [6,0–35,0]%, 20,0 [8,0–50,0]%) и 60,0 [50,0–70,0]%) соответственно (в обоих случаях при сравнении с контролем p < 0,01); у пациентов с ремиссией БА статистически значимые отклонения отсутствовали (p > 0,05).

У детей с одновременным обострением БА и АР отмечалось также снижение ЧБР в соскобах с нижней носовой раковины по сравнению с показателем в контрольной группе (4,2 [3,7–4,6] Гц и 5,5 [4,8–6,5] Гц соответственно; p < 0,01).

Показатели синхронности движения ресничек в зависимости от обострения или ремиссии БА и АР приведены на рисунке 6.

Оценена динамика функционального состояния эпителия у 19 детей, у которых при первом обследовании БА была в стадии обострения, а при повторном обследовании через 6 недель — в стадии ремиссии. При обострении БА в соскобах с нижней носовой раковины отмечалось статистически значимое снижение ЧБР по сравнению с контрольной группой (3,6 [3,4–4,4] Гц и 5,5 [4,8–6,5] Гц соответственно; p < 0,01). При повторном обследовании через 6 недель показатель возвращался к норме (5,2 [4,3–6,5] Гц).

Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины при обострении БА было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (5,0 [0,8–13,8]%) и 30,0 [30,0–40,0]%) соответственно; p < 0,01). При повторном обследовании через 6 недель показатель увеличился до 15,0 [7,5–25,0]%, но по-прежнему существенно отставал от контрольного (p < 0,01). При обострении БА детей с синхронным движением ресничек в образцах эпителия не было, в ремиссии заболевания синхронное движение наблюдалось в 26,3% случаев, однако данный показатель оставался статистически значимо ниже, чем в группе контроля (93,8%; p < 0,05).

Среди детей с АР без патологии нижних дыхательных путей также были выделены две группы: 12 детей с АР в стадии обострения и 7 детей с АР в стадии ремиссии. В этих группах ЧБР и относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия не имели статистически значимых отличий от соответствующих контрольных показателей. При обострении АР синхронное движение ресничек

Рис. 5. Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины, %.

Примечание. АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма; о — обострение, р — ремиссия

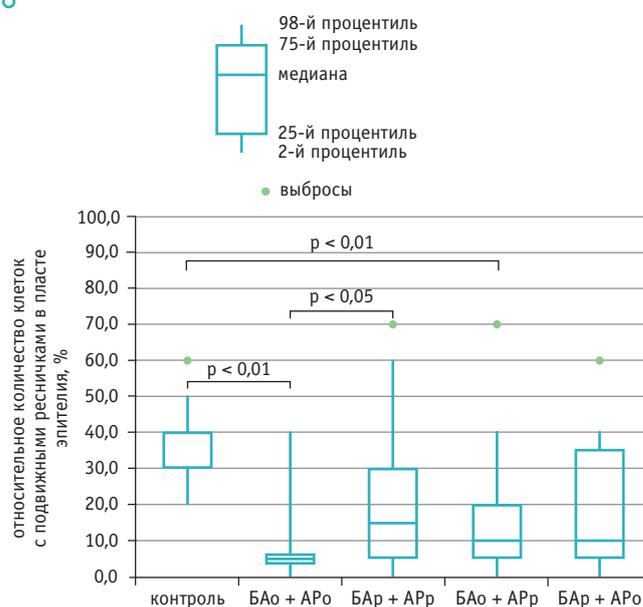
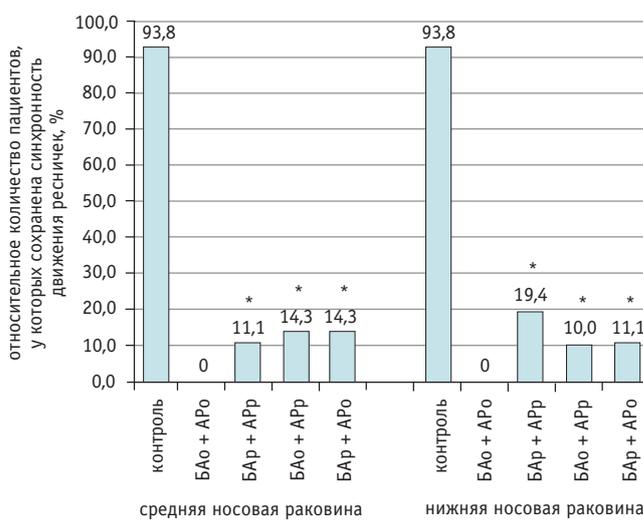


Рис. 6. Относительное количество пациентов с синхронным движением ресничек в пласте эпителия, %.

Примечания.

1. АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма; о — обострение, р — ремиссия.

2. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия с контрольной группой: p < 0,01.



отмечалось реже, чем в контрольной группе: в соскобах с нижней носовой раковины различия были статистически значимы (44,4% и 93,8% детей соответственно; p < 0,05); в соскобах со средней носовой раковины они не достигли статистической значимости (50,0% и 93,8% детей соответственно; p = 0,056). В стадии ремиссии АР у подавляющего большинства (более чем у 80%) детей отмечалось синхронное движение ресничек в пласте эпителия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор слизистой оболочки носа в качестве источника цилиарного эпителия позволил избежать инвазивных и сложных методов забора бронхиального эпителия с проведением бронхоскопии. В литературе имеются данные о корреляции функционального состояния цилиарного эпителия верхних и нижних дыхательных путей, что позволяет использовать назальный эпителий для косвенной оценки функционального состояния цилиарного эпителия всего респираторного тракта [40, 41].

У детей с БА, в отличие от детей с АР без сопутствующей патологии нижних дыхательных путей, выявлены выраженные отклонения функционального состояния назального цилиарного эпителия. Наличие или отсутствие сопутствующего АР не оказывало существенного влияния на функциональные показатели эпителия у детей с БА. Снижение относительного количества клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия у больных БА может быть связано как с нарушением подвижности ресничек, так и со слущиванием ресничек с поверхности эпителия.

У детей с БА синхронное движение ресничек отмечалось намного реже, чем в контрольной группе (менее чем в 12% случаев). У детей с АР существенное снижение показателя происходило лишь при обострении заболевания. Несинхронность биения ресничек наблюдалась как на соседних клетках, так и на одной клетке — вплоть до хаотичного движения.

У пациентов с БА изменения назального эпителия отмечены даже при отсутствии симптомов и клинических признаков АР. Полученные данные могут говорить о том, что, возможно, у больных БА имеются определенные особенности строения и функционирования цилиарного эпителия, predisposing к развитию астмы. Такое предположение косвенно подтверждается тем фактом, что не у всех пациентов с АР развивается БА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gras D., Chanez P., Vachier I., Petit A., Bourdin A. Bronchial epithelium as a target for innovative treatments in asthma. *Pharmacol. Ther.* 2013; 140(3): 290–305. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.008
2. Loxham M., Davies D.E., Blume C. Epithelial function and dysfunction in asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44(11): 1299–313. DOI: 10.1111/cea.12309
3. Roth H.M., Wadsworth S.J., Kahn M., Knight D.A. The airway epithelium in asthma: developmental issues that scar the airways for life? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25(6): 420–6. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.09.004
4. Hallstrand T.S., Woodruff P.G., Holgate S.T., Knight D.A. Function of the airway epithelium in asthma. *J. Allergy (Cairo).* 2012; 2012: 160586. DOI: 10.1155/2012/160586
5. Holgate S.T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2011; 242(1): 205–19. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01030.x
6. Georas S.N., Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(3): 509–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.049
7. Davies D.E. The bronchial epithelium in chronic and severe asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2001; 1(2): 127–33.
8. Himi T., Takano K., Ogasawara N., Go M., Kurose M., Koizumi J. et al. Mucosal immune barrier and antigen-presenting system in human nasal epithelial cells. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2011; 72: 28–30. DOI: 10.1159/000324590
9. Swindle E.J., Collins J.E., Davies D.E. Breakdown in epithelial barrier function in patients with asthma: identification of novel therapeutic approaches. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124(1): 23–34. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.037

Неизвестно, насколько корректно было бы экстраполировать выявленные нарушения со стороны назального эпителия на бронхиальный эпителий, однако, учитывая концепцию единых дыхательных путей, а также данные, полученные при исследовании бронхиального эпителия у взрослых больных БА [17, 18], не исключено, что подобные изменения присутствуют и в бронхиальном эпителии.

По данным исследования, при обострении БА показатели функционального состояния цилиарного эпителия ухудшаются. Наиболее низкие показатели отмечены при одновременном обострении БА и АР. В то же время обострение АР при сохранении ремиссии БА не приводило к существенному снижению функциональных показателей цилиарного эпителия слизистой оболочки носа.

При наступлении клинической ремиссии БА функциональное состояние эпителия остается на сниженном уровне в течение длительного времени. Полного восстановления всех параметров функциональной активности эпителия в течение 6 недель после обострения не происходит, что отражает персистенцию воспаления и свидетельствует о необходимости продолжения базисной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени остается открытым вопрос о том, что первично: врожденные особенности эпителия дыхательных путей у больных бронхиальной астмой способствуют нарушению структуры и функции эпителия и, как результат, развитию воспаления или эти нарушения являются следствием хронического воспаления. Концепция центральной роли респираторного эпителия в патогенезе бронхиальной астмы открывает новые перспективы в разработке подходов к профилактике и лечению этого заболевания, направленные на повышение резистентности эпителия к факторам внешней среды, а не только на подавление воспаления и устранение спазма гладких мышц.

10. Ganesan S., Comstock A.T., Sajjan U.S. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers.* 2013; 1(4): e24997. DOI: 10.4161/tisb.24997
11. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120(6): 1233–44. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.10.025
12. Xiao C., Puddicombe S.M., Field S., Haywood J., Broughton-Head V., Puxeddu I. et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3): 549–56. e1–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.05.038
13. Hackett T.L., de Bruin H.G., Shaheen F., van den Berge M., van Oosterhout A.J., Postma D.S. et al. Caveolin-1 controls airway epithelial barrier function. Implications for asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 49(4): 662–71. DOI: 10.1165/rcmb.2013-01240C
14. Kicic A., Sutanto E.N., Stevens P.T., Knight D.A., Stick S.M. Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(10): 1110–8. DOI: 10.1164/rccm.200603-3920C
15. Heijink I.H., Nawijn M.C., Hackett T.L. Airway epithelial barrier function regulates the pathogenesis of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44(5): 620–30. DOI: 10.1111/cea.12296
16. Богатырев А.Ф., Новик Г.А. Морфологические особенности строения слизистой оболочки дыхательных путей у детей, больных бронхиальной астмой. *Аллергология.* 2001; 3: 7–10. [Bogatyrev A.F., Novik G.A. Morfologicheskie osobennosti stroeniya slizistoi obolochki dykhatel'nykh putei u detei, bol'nykh bronkhial'noi astmoi. *Allergologiya.* 2001; 3: 7–10. (in Russian)]
17. Оди́рев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой. *Бюл. СО РАМН.* 2009; 2(136): 75–80. [Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. Novyi podkhod k diagnostike

- mukotsiliarnoi nedostatochnosti u bol'nykh bronkhial'noi astmoi. *Byul. SO RAMN.* 2009; 2(136): 75–80. (in Russian)]
18. Thomas B., Rutman A., Hirst R.A., Haldar P., Wardlaw A.J., Bankart J. et al. Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126(4): 722–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.046
  19. Гуцин М.Ю., Бархина Т.Г., Польшнер С.А., Голованова В.Е. Клинические и морфологические особенности бронхиальной астмы у подростков. *Рос. аллергол. журн.* 2011; 1: 57–64. [Gushchin M.Yu., Barkhina T.G., Pol'ner S.A., Golovanova V.E. Klinicheskie i morfologicheskie osobennosti bronkhial'noi astmy u podrostkov. *Ros. allergol. zhurn.* 2011; 1: 57–64. (in Russian)]
  20. Yang P.C. Investigation of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis with SEM and TEM. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 1990; 25(2): 95–6, 126.
  21. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol. Int.* 2008; 57(1): 1–10. DOI: 10.2332/allergolint.R-07-154
  22. Isifidis T., Garratt L.W., Coombe D.R., Knight D.A., Stick S.M., Kicic A. Airway epithelial repair in health and disease: Orchestrator or simply a player? *Respirology.* 2016; 21(3): 438–48. DOI: 10.1111/resp.12731
  23. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. *Пульмонология.* 2012; 5: 85–91. [Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B., Lavrent'eva E.E. Osobennosti struktury i funktsii respiratornogo epiteliya pri bronkhial'noi astme. *Pul'monologiya.* 2012; 5: 85–91. (in Russian)]
  24. Anto J.M., Bousquet J., Akdis M., Auffray C., Keil T., Momas I. et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(2): 388–99. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.940
  25. Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B. et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126(3): 466–76. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047
  26. Khelloufi M.K., Loiseau E., Jaeger M., Molinari N., Chanez P., Gras D. et al. Spatiotemporal organization of cilia drives multiscale mucus swirls in model human bronchialepithelium. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 2447. DOI: 10.1038/s41598-018-20882-4
  27. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика реснитчатого эпителия воздухоносных путей: новые научные сведения к прежним представлениям. *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2015; 57: 120–9. [Lutsenko M.T. Morfofunktsional'naya kharakteristika resnitchatogo epiteliya vozdukhonosnykh putei: novye nauchnye svedeniya k prezhnim predstavleniyam. *Byul. fiziologii i patologii dykhaniya.* 2015; 57: 120–9. (in Russian)]
  28. Marthin J.K., Stevens E.M., Larsen L.A., Christensen S.T., Nielsen K.G. Patient-specific three-dimensional explant spheroids derived from human nasal airway epithelium: a simple methodological approach for ex vivo studies of primary ciliary dyskinesia. *Cilia.* 2017; 6: 3. DOI: 10.1186/s13630-017-0049-5
  29. Droguett K., Rios M., Carreño D.V., Navarrete C., Fuentes C., Villalón M. et al. An autocrine ATP release mechanism regulates basal ciliary activity in airway epithelium. *J. Physiol.* 2017; 595(14): 4755–67. DOI: 10.1113/JP273996
  30. Одириев А.Н., Чжоу С.Д., Ли Ц., Колосов В.П., Луценко М.Т. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме. *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2010; 37: 15–21. [Odireev A.N., Chzhou S.D., Li Ts., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. Narusheniya mukotsiliarnogo klirensa pri bronkhial'noi astme. *Byul. fiziologii i patologii dykhaniya.* 2010; 37: 15–21. (in Russian)]
  31. Bateman J.R., Pavia D., Sheahan N.F., Agnew J.E., Clarke S.W. Impaired tracheobronchial clearance in patients with mild stable asthma. *Thorax.* 1983; 38(6): 463–7.
  32. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика действия гистамина на слизистую оболочку бронхов при бронхиальной астме. *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2016; 59: 36–40. [Lutsenko M.T. Morfofunktsional'naya kharakteristika deistviya gistamina na slizistuyu obolochku bronkhov pri bronkhial'noi astme. *Byul. fiziologii i patologii dykhaniya.* 2016; 59: 36–40. (in Russian)]
  33. Seibold M.A. Interleukin-13 stimulation reveals the cellular and functional plasticity of the airway epithelium. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15(Suppl. 2): S98–102. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201711-868MG
  34. Bonser L.R., Zlock L., Finkbeiner W., Erle D.J. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(6): 2367–71. DOI: 10.1172/JCI84910
  35. Grosse-Onnebrink J., Werner C., Loges N.T., Hörmann K., Blum A., Schmidt R. et al. Effect of TH2 cytokines and interferon gamma on beat frequency of human respiratory cilia. *Pediatr. Res.* 2016; 79(5): 731–5. DOI: 10.1038/pr.2016.8
  36. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". 5-e izd. M.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
  37. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. URL: <http://www.ginasthma.org> (дата обращения — 15.10.2018).
  38. Thomas B., Rutman A., O'Callaghan C. Disrupted ciliated epithelium shows slower ciliary beat frequency and increased dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(2): 401–4. DOI: 10.1183/09031936.00153308
  39. Озерская И.В., Генне Н.А., Малявина У.С. Функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой. *Доктор.Ру.* 2017; 15(144): 16–20. [Ozerskaya I.V., Genne N.A., Malyavina U.S. Funktsional'noe sostoyanie tsiliarnogo epiteliya verkhnikh dykhatel'nykh putei u detei s bronkhial'noi astmoi. *Doktor.Ru.* 2017; 15(144): 16–20. (in Russian)]
  40. McDougall C.M., Blaylock M.G., Douglas J.G., Brooker R.J., Helms P.J., Walsh G.M. Nasal epithelial cells as surrogates for bronchial epithelial cells in airway inflammation studies. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2008; 39(5): 560–8. DOI: 10.1165/rcmb.2007-03250C
  41. Yaghi A., Dolovich M.B. Airway epithelial cell cilia and obstructive lung disease. *Cells.* 2016; 5(4). PII: E40. DOI: 10.3390/cells5040040 

# Микробиота респираторного тракта у детей при тяжелой бронхиальной астме

И.А. Федоров, Ю.Э. Пушкарева, О.Г. Рыбакова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** оценить характер микробиоты бронхиального дерева у детей при бронхиальной астме (БА) тяжелого течения.

**Дизайн:** исследование по типу поперечного среза.

**Материалы и методы.** В исследование входили дети с тяжелой БА (основная группа, n = 63) и среднетяжелой БА (группа сравнения, n = 34) в стадии ремиссии; основная группа была разделена на три возрастные подгруппы: 4–7 лет, 8–11 лет и 12–14 лет. Всем пациентам проводилось микробиологическое и бактериологическое исследование бронхиальных смывов, полученных при диагностической бронхоскопии.

**Результаты.** При тяжелом течении БА в период ремиссии в бронхиальных смывах выявлялись *Streptococcus pneumoniae* (5,6%) и грам-отрицательные кокки *Acinetobacter* (5,6%), которые отсутствовали при среднетяжелом течении заболевания ( $p < 0,05$ ), а также статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, обнаруживались *Chlamydia trachomatis* (74% против 40%;  $p < 0,05$ ). В отличие от детей 8–11 и 12–14 лет, у дошкольников высевался *Staphylococcus saprophyticus* и полностью отсутствовал *S. epidermidis* ( $p < 0,05$ ). В подгруппе 8–11 лет статистически значимо чаще, чем у детей в возрасте 4–7 лет, высевался *S. viridans* ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные данные могут свидетельствовать об увеличении колонизации респираторного тракта микрофлорой у детей с тяжелой БА с возрастом.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, микробиота, бронхиальные смывы.

**Для цитирования:** Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э., Рыбакова О.Г. Микробиота респираторного тракта у детей при тяжелой бронхиальной астме // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 57–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60

## Respiratory Tract Microbiota in Children with Severe Bronchial Asthma

I.A. Fedorov, Yu.E. Pushkareva, O.G. Rybakova

Yuzhno-Uralsky State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk



Original  
Paper

**Study Objective:** to assess characteristics of microbiota of the bronchial tree in children with severe bronchial asthma (BA).

**Study Design:** cross-sectional study.

**Material and Methods.** The study involved children with severe BA (index group, n = 63) and moderate BA (control group, n=34) in remission; the index group was split into three age subgroups: aged 4–7, aged 8–11 and aged 12–14 years. All the patients had microbiological and bacteriologic analysis of bronchial swabs received during diagnostic bronchoscopy.

**Study Results.** In case of severe BA in remission *Streptococcus pneumoniae* (5.6%) and Gram-variable cocci *Acinetobacter* (5.6%) were found in bronchial swabs; they were not found in the moderate course of the disease ( $p < 0.05$ ); they were also identified statistically significantly oftener than in the control group; *Chlamydia trachomatis* were also identified (74% vs 40%;  $p < 0.05$ ). As compared to children aged 8–11 and 12–14 years, the preschool children had *Staphylococcus saprophyticus* and no *S. epidermidis* ( $p < 0.05$ ) in swabs. Subgroup aged 8–11 years had *S. viridans* found in swabs statistically significantly oftener than in children aged 4–7 years ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The received data may testify to increase of respiratory tract conolization with microflora in children with severe BA with age.

**Keywords:** children, bronchial asthma, microbiota, bronchial swabs.

**For reference:** Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E., Rybakova O.G. Respiratory Tract Microbiota in Children with Severe Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 57-60. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60

В 2017 г. в зарубежной печати появился консенсусный документ PRACTALL, который был сфокусирован на роли микробиома (микробиоты) у пациентов с бронхиальной астмой (БА), атопическим дерматитом и пищевой аллергией [1]. Микробиота человеческого организма ассоциируется прежде всего с ЖКТ, урогенитальным трактом, плацентой, грудным молоком. Между тем термины «микробиота», «дисбиоз микробиоты» применимы и в отношении респираторного тракта (нижних дыхательных путей), где, как оказалось, микробные биопленки существуют как у здоровых людей, так и при патологии. Идентификация флоры нижних дыхательных путей в бронхиальных смывах

у здоровых взрослых испытуемых позволила ученым развеять миф о стерильности нижних дыхательных путей легких [2]. Профессор J.P. Kiley, анализируя передовые тематики исследований в области пульмонологии, подчеркнул, что изучение легочного микробиома — важный рубеж и вызов, ведущий к новому пониманию трендов и путей в интерпретации роли микроорганизмов у здоровых и больных людей [3]. Такие бактерии, как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, были выделены из индуцированной мокроты пациентов-астматиков в периоды обострения и ремиссии заболевания [1, 2, 4]. Однако роль,

Пушкарева Юлия Эдуардовна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: upush@mail.ru

Рыбакова Ольга Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454048, г. Челябинск, ул. Рылеева, д. 10. E-mail: gallo53@mail.ru

Федоров Игорь Анатольевич — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: ifedorov@mail.ru

которую они играют в респираторном тракте, до сих пор остается неясной.

Новые данные о микробиоте нижних дыхательных путей размывают классические термины «колонизация», «инфекция», побуждая исследователей строить новые научные гипотезы о взаимосвязи микробиоты с заболеваниями, в частности с БА: ее началом, хронизацией и тяжестью течения. Бактериальная микробиота нижних дыхательных путей обсуждается как фактор, провоцирующий обострения БА и/или являющийся причиной сохранения симптомов заболевания. Установлено, что легочная микробиота у пациентов с астмой и ХОБЛ изменена. На основании этого наблюдения выдвинуто предположение, что дисбаланс микробов в легких, или дисбиоз легкого, может играть причинную роль в патогенезе этих заболеваний [1].

Антибактериальная терапия при обострении БА у детей рекомендуется при появлении мокроты гнойного характера, предполагаемой бактериальной этиологии инфекции, проявлениях обструкции, не поддающихся противоастматической терапии [5]. Возникает вопрос: могут ли антибиотики, которые используются при лечении респираторного тракта, влиять на легочный дисбиоз при астме и восстанавливать микробиоту? [2]

Проблема влияния микробных агентов на течение БА, и в частности тяжелой БА, является сложной, неоднозначной и далека от разрешения в астмологии в настоящее время. Спектр представлений об участии флоры в формировании и развитии тяжелой БА у детей был и остается чрезвычайно широким: от полного отрицания ее значения до признания за ней ведущей роли в развитии этого патологического состояния.

Учитывая вышеперечисленные сведения и новый взгляд на легочный микробиом в целом, мы позволили себе в настоящей статье обратиться к собственным данным, полученным в то время, когда использование бронхологических методов исследования у детей с БА было этически возможным [6]<sup>1</sup>.

**Цель исследования:** оценить характер микробиоты бронхиального дерева у детей при бронхиальной астме тяжелого течения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование организовано по типу поперечного среза. Под наблюдением находились 97 детей с БА в стадии ремиссии, которые неоднократно проходили обследование и лечение в городском аллергологическом центре ГKB № 1 г. Челябинска: 63 ребенка с тяжелым течением БА (*основная группа*) и 34 ребенка со среднетяжелым течением заболевания (*группа сравнения*). У детей были исключены врожденные и наследственные болезни бронхолегочной системы.

Основная группа состояла из трех возрастных подгрупп: дети дошкольного возраста (4–7 лет; n = 7); дети младшего школьного возраста (8–11 лет; n = 21) и дети старшего школьного возраста (12–14 лет; n = 35).

Общая продолжительность заболевания у пациентов с тяжелым течением БА была статистически значимо больше, чем со среднетяжелым течением:  $6,2 \pm 0,35$  и  $4,5 \pm 0,33$  года соответственно ( $p < 0,05$ ). Наибольший стаж заболевания имели дети старшего возраста.

Материалом для микробиологического исследования служили бронхиальные смывы, полученные при проведении диагностической бронхоскопии у пациентов выделенных групп в стадии ремиссии БА. Ингаляционных кортикостероидов дети не получали, так как исследование проводилось в период «вхождения» первой национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (1997) в общую педиатрическую практику.

Бактериологическое исследование с целью идентификации возбудителей, определения их диагностического титра и чувствительности выполнялось по общепринятым методикам. Критерием этиологической значимости микроорганизмов являлось выделение бактерий в концентрациях  $10^4$  КОЕ/мл и более. Следует отметить, что бактериологическое исследование в описываемой работе сопровождало получение основных иммуноморфологических данных респираторного тракта и не имело приоритетного значения.

Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом ГKB № 1 г. Челябинска.

Статистический анализ данных выполнен на базе программ Statistica 6.0, SPSS 12.0. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Микробиота бронхиального дерева при тяжелом течении БА в период ремиссии характеризовалась выявлением в бронхиальных смывах *S. pneumoniae* и грамотрицательных кокков *Acinetobacter*, которые отсутствовали при среднетяжелом течении заболевания ( $p < 0,05$ ), а также статистически значимо более частым, чем в группе сравнения, обнаружением *Chlamydia trachomatis* (74,4% против 40%;  $p < 0,05$ ). Эти отличия могли свидетельствовать о снижении противомикробной антиколонизационной резистентности респираторного тракта и опосредоваться низким содержанием антителообразующих клеток в стенке бронхов и IgM в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (*табл. 1*) [9].

Анализ типичной бактериальной микрофлоры бронхиального дерева у детей разного возраста с тяжелой БА в период ремиссии заболевания выявил ряд различий, вероятно, связанных как с возрастными особенностями системы антимикробной защиты респираторного тракта, так и с течением БА и ее длительностью. Так, у детей дошкольного возраста было выделено лишь три вида микроорганизмов (*S. aureus*, *S. saprophyticus* и *Candida*), в возрасте 8–11 лет определялось уже десять разновидностей микроорганизмов и их ассоциаций, а в старшем школьном возрасте — одиннадцать видов и ассоциаций микроорганизмов. У детей младшего и старшего школьного возраста стали выявляться более патогенные представители кокковой флоры: *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* и грамотрицательные кокки *Acinetobacter* и *Citrobacter*. В подгруппе дошкольного возраста, в отличие от двух других подгрупп, высевался *S. saprophyticus* и, напротив, полностью отсутствовал *S. epidermidis* (различия с подгруппами 8–11 и 12–14 лет статистически значимы:  $p < 0,05$ ). У детей 8–11 лет статистически значимо чаще, чем у дошкольников, высевался *S. viridans* ( $p < 0,05$ ) (*табл. 2*) [9].

Эти данные могут свидетельствовать об увеличении колонизации респираторного тракта микрофлорой у детей

<sup>1</sup> Сейчас нами применяются неинвазивные методы. В частности, для получения материала из нижних дыхательных путей легких используется модифицированный метод индуцированной мокроты [7, 8]. — Авт.

Таблица 1

**Микробиота бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой в период ремиссии в зависимости от степени тяжести заболевания**

Микрофлора	Тяжелая БА (n = 63)		Среднетяжелая БА (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%
Роста нет	27	42,9	13	38,2
Положительный рост	36	57,1	21	61,8
<b>В том числе</b>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	5,6*	0	0,0
<i>S. viridans</i>	5	13,9	1	4,8
<i>S. pyogenes</i>	3	8,3	3	14,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	11,1	5	23,8
<i>S. saprophyticus</i>	1	2,8	2	9,5
<i>S. epidermidis</i>	6	16,7	2	9,5
<i>Acinetobacter</i>	2	5,6*	0	0,0
<i>Candida</i>	7	19,4	5	23,8
<i>Citrobacter</i>	1	2,8	0	0,0
<i>S. epidermidis</i> + <i>Candida</i>	2	5,6	1	4,8
<i>S. pyogenes</i> + <i>Candida</i>	1	2,8	0	0,0
<i>S. viridans</i> + <i>Candida</i>	1	2,8	1	4,8
<i>Candida</i> + <i>Proteus</i>	1	2,8	0	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Candida</i> + <i>S. epidermidis</i>	0	0,0	1	4,8

**Примечания.**

1. БА — бронхиальная астма.
2. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия между группами:  $p < 0,05$ .

при тяжелой БА с возрастом на фоне сниженного местного иммунитета, недостаточной противомикробной антиколонизационной резистентности слизистой оболочки бронхов и эозинофильного фенотипа. Очевидно, что бактериальная микробиота может колонизировать подготовленную иммунопатологическими реакциями слизистую бронхов. Микроорганизмы, в свою очередь, могут способствовать воспалению через повреждение бронхиального эпителия, активацию системы комплемента, повышение чувствительности клеток-мишеней к действию гистамина. Таким образом, может создаваться порочный круг взаимного потенцирования воспаления и десенситизации бета-адренергической рецепции, ведущей к развитию и прогрессированию гиперреактивности дыхательных путей, а следовательно, и к утяжелению течения БА [9].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Данные, полученные нами не современными дорогостоящими методами молекулярно-генетического поиска (ПЦР и секвенирование), сопоставимы с зарубежными литературными данными последнего пятилетия [4, 10, 11]. Представляет научный интерес тот факт, что в группе детей, входившей в исследование, не применялись ингаляционные кортикостероиды. В настоящее время такие наблюдения крайне редки и могут служить важной отправной точкой для дальнейших исследований и анализа. Отсутствие терапии ингаляционными кортикостероидами также позволяет исключить у детей наличие вторичных изменений микробиоты, связанных с использованием этих препаратов.

Остаются нерешенными вопросы о том, какое влияние на легочную микробиоту оказывают лекарства, используемые в терапии астмы (такие как ингаляционные кортикостероиды, бронходилататоры), условия внешней среды (в частности, проживание в загрязненных районах), особенности

Таблица 2

**Микробиота бронхиального дерева у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы в период ремиссии в зависимости от возраста**

Микрофлора	4 года – 7 лет (n = 7) [1]		8–11 лет (n = 21) [2]		12–14 лет (n = 35) [3]		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Роста нет	4	57,1	8	38,1	14	40,0	–
Положительный рост	3	42,9	13	61,9	21	60,0	–
<b>В том числе</b>							
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0,0	1	7,7	1	4,8	–
<i>S. viridans</i>	0	0,0	2	15,4	3	14,3	$p_{1-2} < 0,05$
<i>S. pyogenes</i>	0	0,0	1	7,7	2	9,5	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	33,3	1	7,7	2	9,5	–
<i>S. saprophyticus</i>	1	33,3	0	0,0	0	0,0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
<i>S. epidermidis</i>	0	0,0	2	15,4	4	19,0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
<i>Acinetobacter</i>	0	0,0	1	7,7	1	4,8	–
<i>Candida</i>	1	33,3	2	15,4	4	19,0	–
<i>Citrobacter</i>	0	0,0	1	7,7	0	0,0	–
<i>S. epidermidis</i> + <i>Candida</i>	0	0,0	1	7,7	1	4,8	–
<i>S. pyogenes</i> + <i>Candida</i>	0	0,0	0	0,0	1	4,8	–
<i>S. viridans</i> + <i>Candida</i>	0	0,0	0	0,0	1	4,8	–
<i>Candida</i> + <i>Proteus</i>	0	0,0	0	0,0	1	4,8	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Candida</i> + <i>S. epidermidis</i>	0	0,0	1	7,7	0	0,0	–

Примечание. В таблице указаны только статистически значимые различия между группами.

питания, а также вирусные инфекции верхних дыхательных путей у людей, не страдающих бронхиальной астмой, и астматиков; возможны ли профилактика и лечение астмы с помощью пробиотиков, пребиотиков или их сочетания и приведет ли применение этих средств к подавлению дисбиотической флоры и восстановлению микробиоты с уче-

том существующей оси «кишечник — легкие»; является ли повреждение легочного микробиома причиной заболевания или это только маркер повреждения и воспаления слизистой оболочки бронхов. Для решения этих вопросов требуются совместные усилия многих научных коллективов [1, 4, 12].

## ЛИТЕРАТУРА

- Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., O'Mahony L., Leung D.Y., Muraro A. et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(4): 1099–110. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.007
- Durack J., Boushey H.A., Lynch S.V. Airway microbiota and the implications of dysbiosis in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016; 16(8): 52. DOI: 10.1007/s11882-016-0631-8
- Kiley J.P., Caler E.V. The lung microbiome. A new frontier in pulmonary medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11(Suppl. 1): S66–70. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201308-285MG
- Huang Y.J., Boushey H.A. The microbiome in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135(1): 25–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.011
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma 'Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika'. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
- Морфологические аспекты патогенеза atopической бронхиальной астмы тяжелого течения у детей. *Педиатрия.* 1997; 5: 4–8. [Morfologicheskie aspekty patogeneza atopicheskoi bronkhial'noi astmy tyazhelogo techeniya u detei. *Pediatriya.* 1997; 5: 4–8. (in Russian)]
- Федоров И.А., Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Медведева Л.В., Петрунина С.Ю. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста: патент 2622019 РФ № 2016109306; заявл. 15.03.2016; опубл. 08.06.2017. Бюл. № 16. 14 с. [Fedorov I.A., Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Minina E.E., Medvedeva L.V., Petrunina S.Yu. Sposob diagnostiki bronkhial'noi astmy u detei mladshogo vozrasta: patent 2622019 RF № 2016109306; zavavl. 15.03.2016; opubl. 08.06.2017. *Byul.* № 16. 14 s. (in Russian)]
- Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Бабайлов М.С. Применение метода индуцированной мокроты у детей с впервые выявленной бронхиальной астмой: цито-иммунологические особенности. *Уральский мед. журн.* 2009; 7(61): 34–7. [Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Babailov M.S. Primenenie metoda indutsirovannoi mokroty u detei s vperve vyavlennoi bronkhial'noi astmoi: tsito-immunologicheskie osobennosti. *Ural'skii med. zhurn.* 2009; 7(61): 34–7. (in Russian)]
- Федоров И.А. Клинические особенности и иммуноморфологические аспекты патогенеза тяжелого течения бронхиальной астмы у детей: Дис. ... докт. мед. наук. Челябинск, 1999. 40 с. [Fedorov I.A. Klinicheskie osobennosti i immunomorfologicheskie aspekty patogeneza tyazhelogo techeniya bronkhial'noi astmy u detei: Dis. ... dokt. med. nauk. Chelyabinsk, 1999. 40 s. (in Russian)]
- Dickson R.P., Huffnagle G.B. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathog.* 2015; 11(7): e1004923. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004923
- Chung K.F. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(4): 1071–81. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.004
- Huang Y.J. The respiratory microbiome and innate immunity in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21(1): 27–32. DOI: 10.1097/MCP.000000000000124

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АД	— артериальное давление	ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ЦНС	— центральная нервная система
АТФ	— аденозинтрифосфат	ЧДД	— частота дыхательных движений
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ДВСК	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	Эхо-КГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ВРАР	— англ. variable positive airway pressure (переменное положительное давление в дыхательных путях)
ИМТ	— индекс массы тела	СРАР	— англ. constant positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
ИФА	— иммуноферментный анализ	FiO <sub>2</sub>	— фракция кислорода во вдыхаемом воздухе
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	Ig	— иммуноглобулин
ЛФК	— лечебная физическая культура	pCO <sub>2</sub>	— парциальное давление углекислого газа
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	pO <sub>2</sub>	— парциальное давление кислорода
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция	SaO <sub>2</sub>	— насыщение кислородом капиллярной крови
ОФВ <sub>1</sub>	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду	TGF	— англ. transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)
ПЦР	— полимеразная цепная реакция	Th	— Т-хелперы
РНК	— рибонуклеиновая кислота		
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов		
УЗИ	— ультразвуковое исследование		
ФВД	— функция внешнего дыхания		

## Резолюция экспертного совета. Место интегративной медицины в клинической практике

15 октября 2018 года состоялось заседание экспертного совета по вопросам интегративной медицины.

В заседании приняли участие ведущие эксперты в области педиатрии, оториноларингологии, аллергологии, иммунологии, фармакологии, врачи, имеющие гомеопатическую практику, представители фундаментальных наук.

В ходе заседания и дискуссии были обсуждены следующие вопросы:

- международный и российский опыт интеграции комплексных и монокомпонентных гомеопатических препаратов (5СН, 9СН, 15СН, 30СН) в клиническую практику;

- целесообразность и значение междисциплинарного и интегративного подхода к лечению и профилактике наиболее распространенных заболеваний;

- организационные аспекты развития клинической гомеопатии как современного эффективного и безопасного метода лечения и профилактики ряда распространенных заболеваний;

- целесообразность подготовки рекомендаций по применению клинической гомеопатии в практической медицине.

Отмечено, что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), применение различных подходов, в частности клинической гомеопатии, при лечении заболеваний является важным условием повышения эффективности терапии и укрепления здоровья пациентов [1].

Участники заседания обратили внимание на то, что ВОЗ поддерживает процессы интеграции гомеопатии как составляющей части традиционной медицины в национальные системы здравоохранения, что особенно важно в современных условиях, характеризующихся такими неблагоприятными тенденциями, как рост антибиотикорезистентности возбудителей наиболее распространенных инфекций, преобладание полипрагмазии в практике врачей различных специальностей, увеличение распространенности аллергических и аутоиммунных заболеваний и др.

В документах ВОЗ указывается, что гомеопатические лекарственные препараты успешно применяются более чем в 80 странах, а во многих из них (во Франции, Великобритании, Германии и др.) включены в систему государственного здравоохранения [2].

В России применение метода гомеопатии в практической медицине и деятельность врача, использующего гомеопатический метод, регламентируются приказом Минздравмедпрома от 29.11.1995 № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении».

Участники заседания — практикующие клиницисты — отметили, что многолетний опыт клинического применения гомеопатических лекарств (комплексных и монокомпонентных) в сочетании со стандартной терапией свидетельствует об их эффективности и безопасности. Это подтверждается результатами многочисленных российских и международных исследований, в частности EPI-3 — исследования, инициированного органами управления здравоохранения Франции,

с участием свыше 8,5 тыс. пациентов и 800 врачей, проводившегося в течение 5 лет [3].

Эксперты подчеркнули, что клиническая гомеопатия — интегративный метод медицины, базирующийся на рациональном<sup>1</sup> использовании комплексных и монокомпонентных гомеопатических препаратов [4], — представляет собой современный подход, интегрированный в медицинскую практику и систему медицинского образования врачей различных специальностей.

Согласно данным исследований [3], эффективность гомеопатического метода и стандартной терапии сопоставима, а включение гомеопатических препаратов в комплексную терапию целого ряда заболеваний (таких как острые респираторные инфекции, заболевания нервной системы, опорно-двигательного аппарата) позволяет снизить частоту назначения аллопатических препаратов, уменьшить риск развития нежелательных явлений и побочных эффектов и повысить приверженность пациента лечению, что положительно сказывается на результатах терапии и существенно снижает экономические затраты.

В соответствии со стратегией ВОЗ в области народной медицины 2014–2023 гг. [1], метод гомеопатии активно развивается на основе принципов доказательной медицины, что расширяет возможности его практического использования.

По результатам опроса ВЦИОМ, у пациентов существует потребность в получении достоверной и квалифицированной информации о гомеопатическом методе лечения и используемых лекарственных препаратах от практикующих врачей [5].

**Развитие и интеграция гомеопатического метода в клиническую практику должны находиться в ведении профессиональных медицинских объединений (ассоциаций), в состав которых входят клиницисты соответствующих специальностей, использующие гомеопатические препараты в своей профессиональной деятельности.**

Представители профессиональных медицинских сообществ указали на необходимость включения клинической гомеопатии в учебные программы до- и последипломной подготовки врачей различных специальностей.

В ходе дискуссии участники высказали мнение о целесообразности обсуждения **вопроса о создании ассоциации по интегративной медицине** с целью формирования условий для осознанного выбора врачом и пациентом наиболее эффективных методов терапии и профилактики распространенных заболеваний.

**Участники экспертного совета пришли к следующим решениям:**

- для определения и реализации стратегии развития интегративной медицины, в том числе направления «Клиническая гомеопатия», в России рекомендовать создание профессиональной междисциплинарной организации «Национальная Ассоциация Интегративной Медицины» (НАИМ);

<sup>1</sup> Принципы CEDH (Center for Education and Development of Clinical Homeopathy):

1) симптоматический подход (назначение по основным жалобам на день обращения);

2) разовая доза: 5 гранул;

3) основные разведения: 5СН, 9СН, 15СН, 30СН.

- в качестве членов ассоциации привлечь экспертов в различных областях медицины и фундаментальных наук;
- с целью совершенствования оказания медицинской помощи и улучшения навыков врачей поддержать создание методических рекомендаций по направлению «Клиническая гомеопатия» с привлечением главных специалистов МЗ РФ и экспертов ассоциации;
- для повышения уровня знаний и навыков врачей по направлению «Клиническая гомеопатия» инициировать процесс включения данного метода в образовательные программы подготовки врачей;
- способствовать интеграции монокомпонентных гомеопатических препаратов, в частности в разведениях 5СН, 9СН, 15СН, 30СН, в клиническую практику.

#### Состав экспертного совета

- Абдулкеримов Х.Т. (д. м. н., профессор, главный оториноларинголог Уральского федерального округа, Екатеринбург)
- Богданова С.М. (к. м. н., кафедра госпитальной педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва)
- Воейков В.Л. (д. б. н., профессор, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва)
- Гаращенко Т.И. (д. м. н., профессор, НКЦО ФМБА, Москва)
- Геппе Н.А. (д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва)
- Дайхес Н.А. (член-корр. РАН, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист МЗ РФ, Москва)
- Егоров В.В. (президент Национальной Ассоциации специалистов народной медицины и оздоровительных практик, член Общественного совета при МЗ РФ, член-корр. РАЕН)
- Журавлева М.В. (д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва)

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия ВОЗ в области народной медицины на 2014–2023 годы. ВОЗ; 2017. 76 с. [Strategiya VOZ v oblasti narodnoi meditsiny na 2014–2023 gody. VOZ; 2017. 76 s. (in Russian)]
2. Международные нормативные и аналитические материалы по гомеопатии: Сб. материалов. М.: Национальная ассоциация традиционной и комплементарной медицины; 2017. 223 с. [Mezhdunarodnye normativnye i analiticheskie materialy

Ильенко Л.И. (д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва)

Карнеева О.В. (д. м. н., доцент, заместитель директора по науке и образованию НКЦО ФМБА, Москва)

Ким И.А. (д. м. н., профессор, руководитель отдела научно-исследовательского управления НКЦО ФМБА, Москва)

Кузьмина И.Ф. (главный консультант, Клиника классической гомеопатии им. С. Ганемана, Москва)

Кукес Е.В. (врач-терапевт, Клиника классической гомеопатии им. С. Ганемана, Москва)

Никифорова Г.Н. (д. м. н., профессор, кафедра болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва)

Носуля Е.В. (д. м. н., профессор, руководитель НИКИО им. Л.И. Свержевского, Москва)

Радциг Е.Ю. (д. м. н., профессор, кафедра оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва)

Ревякина В.А. (д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва)

Свистушкин В.М. (д. м. н., профессор, директор Клиники болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный оториноларинголог Центрального федерального округа, Москва)

Томкевич М.С. (д. м. н., профессор, президент Ассоциации традиционной и комплементарной медицины, Москва)

Хачатрян Л.Г. (д. м. н., профессор, кафедра детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва)

Ших Е.В. (д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва)

po gomeopatii: Sb. materialov. M.: Natsional'naya assotsiatsiya traditsionnoi i komplementarnoi meditsiny; 2017. 223 s. (in Russian)]

3. EPI-3. Egora, февраль, 2015.

4. Homeopathic therapeutics — Frameworks and Protocols. CEDH, Paris; 2008.

5. Пресс-выпуск ВЦИОМ № 3520 от 23.11.2017. URL: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=116545> [Press-vypusk VTsIOM № 3520 ot 23.11.2017. (in Russian)] ■