

«ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"»

ЛР № 010215 от 29.04.97

Интернет-сайт ОАО «Издательство
"Медицина"» <http://www.medlit.ru>

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС:

115088, Москва, Новоостاپовская
ул., д. 5, строение 14

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах,
несут рекламодатели

"Российский педиатрический
журнал" представлен
в информационно-справочном
издании: Ulrich's International
Periodical Directory

Включен в Russian Science
Citation Index
на базе Web of Science

2-летний ИФ РИНЦ 1,634

Зав. редакцией Н. Р. СОБОЛЬ

E-mail: rpj@idm.msk.ru

E-mail: rpj@nczd.ru

Переводчик Л.Д. Шакина
Верстка Е.М. Архипова

Сдано в набор 04.10.19
Подписано в печать 18.10.19.
Формат 60 × 88½
Печать офсетная.
Печ. л. 8,00
Усл. печ. л. 7,84
Уч.-изд. л. 8,04.

Отпечатано в ООО "ПОЛИ ПРИНТ
СЕРВИС", 119049, г. Москва,
Калужская пл., д. 1, корп. 2

Подписка через интернет:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Подписка на электронную версию
журнала: www.elibrary.ru

Индекс по каталогу
"Пресса России": 41449

ISSN 1560-9561.

Рос. педиатр. журн. 2019. Том 22.
№ 4. 193-264.



МОСКВА



СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

РОССИЙСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

имени М.Я. Студеникина

ОСНОВАН В 1998 г.

— Том 22 · № 4 · 2019 —

ИЮЛЬ—АВГУСТ

Главный редактор А.П. ФИСЕНКО

доктор мед. наук, проф.

Зам. главного редактора Смирнов И.Е., доктор мед. наук, проф.

Ответственный секретарь Шакина Л.Д., доктор мед. наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Е.И., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН; Антонова Е.В., доктор мед. наук; Баканов М.И., доктор мед. наук, проф.; Басаргина Е.Н., доктор мед. наук, проф.; Винярская И.В., доктор мед. наук, проф. РАН; Зелинская Д.И., доктор мед. наук, проф.; Зоркин С.Н., доктор мед. наук, проф.; Кузнецова Л.М., доктор мед. наук, проф.; Кучма В. Р., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН; Лазуренко С.Б., доктор пед. наук, член-корр. РАО; Модестов А.А., доктор мед. наук, проф.; Морозов Д.А., доктор мед. наук, проф.; Орел В.И., доктор мед. наук, проф.; Полунина Н.В., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН; Симонова О.И., доктор мед. наук; Чичерин Л.П., доктор мед. наук, проф.; Чумакова О.В., доктор мед. наук, проф.; Шарков С.М., доктор мед. наук; Яковлева Т.В., доктор мед. наук, проф.; Яцык Г.В., доктор мед. наук, проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алискандиев А.М., доктор мед. наук, проф. (Махачкала); Балыкова Л.А., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН (Саранск); Бойко Т.В., доктор мед. наук, проф. (Иркутск); Болотова Н.В., доктор мед. наук, проф. (Саратов); Булатова Е.М., доктор мед. наук, проф. (Санкт-Петербург); Валулис А.Р., доктор мед. наук, проф. (Вильнюс); Ватерстон Т., доктор мед. наук, проф. (Ньюкасл); Волгина С.Я., доктор мед. наук, проф. (Казань); Вялова А.А., доктор мед. наук, проф. (Оренбург); Галактионова М.Ю., доктор мед. наук, проф. (Красноярск); Джумагазиев А.А., доктор мед. наук, проф. (Астрахань); Дубровина Е.С., доктор мед. наук, проф. (Нью-Йорк); Жданова Л.А., доктор мед. наук, проф. (Иваново); Жетишев Р.А., доктор мед. наук, проф. (Нальчик); Калоева З.Д., доктор мед. наук, проф. (Владикавказ); Казначеева Л.Ф., доктор мед. наук, проф. (Новосибирск); Ковтун О.П., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН (Екатеринбург); Козлова Л.В., доктор мед. наук, проф. (Смоленск); Корюкина И.П., доктор мед. наук, проф. (Пермь); Краснов М.В., доктор мед. наук, проф. (Чебоксары); Кусельман А.И., доктор мед. наук, проф. (Ульяновск); Логвинова И.И., доктор мед. наук, проф. (Воронеж); Лукушкина Е.Ф., доктор мед. наук, проф. (Нижний Новгород); Маковецкая Г.А., доктор мед. наук, проф. (Самара); Мальцев С.В., доктор мед. наук, проф. (Казань); Малайская С.И., доктор мед. наук, проф. (Архангельск); Муравьева В.Н., доктор мед. наук, проф. (Ставрополь); Николаева Т.Н., доктор мед. наук, проф. (Ярославль); Ожегов А.М., доктор мед. наук, проф. (Ижевск); Потрохова Е.А., доктор мед. наук, проф. (Омск); Почивалов Л.В., доктор мед. наук, проф. (Воронеж); Прокоп С.Е., доктор мед. наук, проф. (Нью-Йорк); Рязанкина М.Ф., доктор мед. наук, проф. (Хабаровск); Савина Н.В., доктор мед. наук, проф. (Якутск); Смирнова Г.И., доктор мед. наук, проф. (Москва); Таранушенко Т.Е., доктор мед. наук, проф. (Красноярск); Уртнасан Цэвэгмид, канд. мед. наук (Улан-Батор); Хворостов И.Н., доктор мед. наук, проф. (Волгоград); Шен К., доктор мед. наук, проф. (Пекин); Шуматова Т.А., доктор мед. наук, проф. (Владивосток); Янг Ю.Х., доктор мед. наук, проф. (Пекин)

«IZDATEL'STVO
"MEDITSINA"»

ISSN 1560-9561

115088, Moscow,
Novoostapovskaya str., 5 bld. 14
www.medlit.ru



THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
**ROSSIYSKIY
PEDIATRICHESKIY
ZHURNAL**

RUSSIAN PEDIATRIC JOURNAL

Journal named after M.Ya. Studenikin

Bimonthly scientific practical journal

PUBLISHED SINCE 1998

— Volume 22 • № 4 • 2019 —

JULY—AUGUST

EDITOR-IN-CHIEF: ANDREY P. FISENKO,
MD, Ph.D., DSc, Prof., Director of the National Medical
Research Center for Children's Health, (Moscow, Russia),

Deputy chief editor: Smirnov I.E., MD, PhD, DSc, Prof.
Executive secretary: Shakina L.D., MD, PhD, DSc.

EDITORIAL BOARD

Alekseeva E.I., MD, PhD, DSc, Prof. RAS; corr-member of RAS; **Antonova E.V.,** MD, PhD, DSc, **Bakanov M.I.,** MD, PhD, DSc, Prof., **Basargina E.N.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Vinyarskaya I.V.,** MD, PhD, DSc, Prof. RAS; **Zelinskaya D.I.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Zorkin S.N.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Kuzenkova L.M.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Kuchma V.R.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Lazurenko S.B.,** D, Ped Sc, corr-member of RAO; **Modestov A.A.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Morozov D.A.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Orel V. I.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Polunina N.V.,** MD, PhD, DSc, Prof., corr-member of RAS; **Simonova O.I.,** MD, PhD, DSc; **Chicherin L.P.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Chumakova O.V.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Sharkov S.M.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Yakovleva T.V.,** MD, PhD, DSc, Prof.; **Yatsyk G.V.,** MD, PhD, DSc, Prof.

EDITORIAL COUNCIL

Aliskandiev A.M., MD, PhD, DSc, Prof., (Makhachkala); **Balykova L.A.,** MD, PhD, DSc, Prof., corr. member of RAS (Saransk); **Boyko T.V.,** MD, assistant prof. (Irkutsk); **Bolotova N.V.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Saratov); **Bulatova E.M.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Saint-Petersburg); **Arunas Valiulis,** MD, PhD, DSc, Prof. (Vilnius, Lithuania); **Waterston Tony,** MD, PhD, DSc, Prof. (Newcastle upon Tyne, United Kingdom); **Volgina S.Y.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Kazan); **Vyalkova A.A.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Orenburg); **Galaktionova M.Y.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Krasnoyarsk); **Dzhumagaziev A.A.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Astrakhan); **Dobrovina E.S.,** MD, PhD, DSc (New York, USA); **Zhdanova L.A.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Ivanovo); **Zhetishev R.A.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Nal'chik); **Kaloeva Z.D.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Vladikavkaz); **Kaznacheeva L.F.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Novosibirsk); **Kovtun O.P.,** MD, PhD, DSc, Prof., corr. member of RAS (Ekaterinburg); **Kozlova L.V.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Smolensk); **Koryukina I.P.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Perm); **Krasnov M.V.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Cheboksary); **Kusel'man A.I.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Ul'yanovsk); **Kushnir S.M.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Tver); **Logvinova I.I.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Voronezh); **Lukushkina E.F.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Nizhny Novgorod); **Makovetskaya G.A.,** MD, PhD, DSc, Prof., (Samara); **Mal'tsev S.V.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Kazan); **Malyavskaya S.I.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Arkhangel'sk); **Muraveva V.N.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Stavropol'); **Nikolaeva T.N.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Yaroslavl); **Ozhegov A.M.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Izhevsk); **Potrokhova E.A.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Omsk); **Pochivalov L.V.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Voronezh); **Prockop S.E.,** MD, PhD, DSc (New York, USA); **Rzyankina M.F.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Khabarovsk); **Savvina N.V.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Yakutsk); **Smirnova G.I.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Moskva); **Taranushenko T.E.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Krasnoyarsk); **Urtnasan Cevegmid,** MD, associate professor (Ulan-Bator, Mongolia); **Khvorostov I.N.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Volgograd); **Shen Kunling,** MD, PhD, DSc, Prof. (Beijing, China); **Shumatova T.A.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Vladivostok); **Yang Yu.,** MD, PhD, DSc, Prof. (Beijing, China)

E-mail: rpj@idm.msk.ru

Rus. Pediatr. J. 2019. Vol. 22,
№ 4. 193-264.



MOSCOW

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Мирзаева А.Р., Куличенко Т.В., Лебедева О.И., Алачева З.А., Кузнецова Т.Г., Алябьева Н.М., Бржозовская Е.А., Маянский Н.А.** Назофарингеальное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей младше 5 лет на фоне массовой вакцинации от пневмококка в Республике Хакасия 196
- Мальцева Ю.В., Кузнецова Т.А.** Оптимизация тактики лечения острого вирусного гастроэнтерита у детей в условиях стационара 205
- Басаргина Е.Н., Фисенко А.П., Жарова О.П., Гандаева Л.А.** Опыт применения ресинхронизирующей терапии дилатационной кардиомиопатии у детей раннего возраста 212
- Жарова О.П., Басаргина Е.Н., Фисенко А.П., Гандаева Л.А., Деревнина Ю.В.** Эффективность медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у детей раннего возраста с дилатационной кардиомиопатией 219
- Перетягина Н.Р., Туровина Е.Ф.** Субклинические проявления сидеропенического синдрома у девочек 226
- Хроленко П.В., Дворяковский И.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н.** Ультразвуковая характеристика структуры капсулы печени у здоровых детей разного возраста 231
- Шакина Л.Д., Пономарев И.В., Фисенко А.П., Смирнов И.Е.** Лазерная хирургия простых капиллярных мальформаций кожи у детей 235

ОБЗОРЫ

- Смирнова Г.И., Корсунский А.А.** Нарушения микрофлоры кожи и формирование атопического дерматита у детей 243

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Новосёлова И.Н., Демин Н.В., Понина И.В., Ладыгина Е.А., Валиуллина С.А.** Особенности реабилитации ребенка с ятрогенными осложнениями мочевых путей после позвоночно-спинномозговой травмы 251

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Иванюшкин А.Я., Фисенко А.П., Смирнов И.Е.** Н.И. Пирогов – хирург, ученый и педагог: взгляд из XXI века (к 210-летию великого русского врача) 255

ПАМЯТИ УЧЕНОГО

- К 95-летию со дня рождения К.С. Ладодо 263

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Mirzaeva A.R., Kulichenko T.V., Lebedeva O.I., Alacheva Z.A., Kuznetsova T.G., Alyabyeva N.M., Brzhozovskaya E.A., Mayanskiy N.A.** Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children under 5 years of age after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in the Republic of Khakassia 196
- Maltseva Yu.V., Kuznetsova T.A.** Optimization of treatment tactics for acute viral gastroenteritis in in-patient children 205
- Basargina E.N., Fisenko A.P., Zharova O.P., Gandaeva L.A.** Experience of cardiac resynchronization therapy for dilated cardiomyopathy in young children 212
- Zharova O.P., Basargina E.N., Fisenko A.P., Gandaeva L.A., Derevnina Yu.V.** Efficacy of drug therapy of chronic heart failure in young children with dilated cardiomyopathy 219
- Peretyagina N.R., Turovinina E.F.** New data on subclinical manifestations of a sideropenic syndrome in adolescent girls 226
- Khrolenko P.V., Dvoryakovskiy I.V., Dyakonova E.Yu., Surkov A.N.** Ultrasonic characteristics of the structure of the liver capsule in healthy children of different ages 231
- Shakina L.D., Ponomarev I.V., Fisenko A.P., Smirnov I.E.** Laser surgery for cutaneous simple capillary malformations in children 235

REVIEWS

- Smirnova G.I., Korsunsky A.A.** Disorders of skin microbiota and formation of atopic dermatitis in children 243

CASE REPORT

- Novoselova I.N., Demin N.V., Ponina I.V., Ladygina E.A., Valiullina S.A.** A clinical case of urological rehabilitation of a child with iatrogenic complications of the urinary tract due to a spinal cord injury 251

HISTORY OF MEDICINE

- Ivanyushkin A.Ya., Fisenko A.P., Smirnov I.E. N.I. Pirogov** – surgeon, scientist, and teacher: a look from the 21st century (on the 210th anniversary of the great Russian doctor) 255

THE MEMORY OF THE SCIENTIST

«Российский педиатрический журнал» включён в рекомендуемый ВАК перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя

© ОАО «Издательство "Медицина"», 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК 615.371:612.071.12

Мирзаева А.Р.¹, Куличенко Т.В.¹, Лебедева О.И.², Алачева З.А.¹, Кузнецова Т.Г.³, Алябьева Н.М.¹,
Бржозовская Е.А.¹, Маянский Н.А.⁴

НАЗОФАРИНГЕАЛЬНОЕ НОСИТЕЛЬСТВО *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 5 ЛЕТ НА ФОНЕ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ОТ ПНЕВМОКОККА В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1;

² ГБУЗ РХ «Черногорская межрайонная детская больница», Россия, 655158, Республика Хакасия, г. Черногорск, Россия, ул. Дзержинского, д. 18А;

³ ГБУЗ РХ «Республиканская Детская Клиническая Больница», 655017, Республика Хакасия, г. Абакан, Россия, ул. Чертыгашева, д. 59А;

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Введение. Важнейшим компонентом контроля над пневмококковыми инфекциями (ПИ) является динамическое изучение серотипового состава и уровня антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* в различных регионах. Целью исследования явился анализ серотипового состава *S. pneumoniae*, выделенных из носоглотки у детей в возрасте до 5 лет в Республике Хакасия, а также оценка чувствительности пневмококков к антимикробным препаратам в зависимости от вакцинального статуса и предшествующей антибактериальной терапии. **Материалы и методы.** Проведено многоцентровое когортное исследование назофарингеального носительства, серотипового разнообразия и чувствительности к антибиотикам пневмококков в 13 центрах Республики Хакасия. **Результаты.** Собрано 498 назофарингеальных мазков, пневмококк выделен в 51,6% случаев. Охват вакцинацией от ПИ в когорте составил 67,2%. Носительство пневмококка не различалось у детей в зависимости от их вакцинального статуса (52,3% у вакцинированных и 52,2% у невакцинированных). Выявлено значимое снижение носительства вакцинных серотипов пневмококка в когорте привитых детей по сравнению с невакцинированными (17,6% vs 34,7%, $p < 0,05$). Выявлена высокая устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину (38,6%), макролидам (29,7%), триметоприму/сульфаметоксозолу (28,6%). Резистентность к амоксициллину составила – 20,8%, а к цефтриаксону – 16,6%. Устойчивыми к антибиотикам в 2 раза чаще являлись вакцинные серотипы. **Заключение.** Внедрение массовой вакцинации от ПИ в стране не приводит к снижению носительства пневмококка, но существенно уменьшает циркуляцию вакцинных серотипов, в том числе устойчивых к антибиотикам штаммов.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, антибиотикорезистентность, серотипы, назофарингеальное носительство, вакцинация, пневмококковые инфекции

Для цитирования: Мирзаева А.Р., Куличенко Т.В., Лебедева О.И., Алачева З.А., Кузнецова Т.Г., Алябьева Н.М., Бржозовская Е.А., Маянский Н.А. Назофарингеальное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей младше 5 лет на фоне массовой вакцинации от пневмококка в Республике Хакасия. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4):196-204. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-196-204>.

Mirzaeva A.R.¹, Kulichenko T.V.¹, Lebedeva O.I.², Alacheva Z.A.¹, Kuznetsova T.G.³, Alyabyeva N.M.¹, Brzhozovskaya E.A.¹, Mayanskiy N.A.⁴

NASOPHARYNGEAL CARRIAGE OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE AFTER INTRODUCTION OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINATION IN THE REPUBLIC OF KHAKASSIA

¹National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Chernogorsk Interdistrict Children's Hospital, Chernogorsk, 655158, Russian Federation;

³Republican Children's Clinical Hospital, Abakan, 655017, Russian Federation;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

Introduction The dynamic study of the serotype composition and the level of antibiotic resistance of *S. pneumoniae* in different regions is the most important component of the control of pneumococcal infections (PI). **The aim of the study** was to analyze the serotype composition of *S. pneumoniae* isolated from the nasopharynx in children under 5 years of age, as well as to assess the sensitivity of pneumococci to antimicrobials, depending on the vaccination status and previous antibacterial therapy. **Materials and methods** A multicenter cohort study of nasopharyngeal carriage, serotype

diversity and sensitivity to pneumococcal antibiotics were conducted in 13 centers in the Republic of Khakassia. **Results** 498 nasopharyngeal smears were collected, pneumococcus was isolated in 51.6% of cases. PI vaccination coverage in the cohort was 67.2%. The carriage of pneumococcus did not differ in children depending on their vaccination status (52.3% in vaccinated and 52.2% in unvaccinated). There was revealed a significant decrease in the carrier rate of pneumococcal vaccine serotypes in the cohort of vaccinated children compared with unvaccinated (17.6% vs 34.7%, $p < 0.05$). High resistance of *S. pneumoniae* to penicillin (38.6%), macrolides (29.7%), trimethoprim/sulfamethoxazole (28.6%) was found. Amoxicillin resistance accounted for 20.8%, and ceftriaxone – 16.6%. Antibiotic-resistant vaccine serotypes were twofold more common. **Conclusion** The introduction of mass vaccination against PI in the country does not reduce the nasopharyngeal carriage of pneumococcus, but significantly reduces the circulation of vaccine serotypes, including strains resistant to antibiotics.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*; antibiotic resistance; serotypes; nasopharyngeal carriage; vaccination; pneumococcal infections.

For citation: Mirzaeva A.R., Kulichenko T.V., Lebedeva O.I., Alacheva Z.A., Kuznetsova T.G., Alyabyeva N.M., Brzhozovskaya E.A., Mayanskiy N.A. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children under 5 years of age after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in the Republic of Khakassia. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 196-204. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-196-204>.

For correspondence: M.D., Ph.D., Head of Paediatric emergency departments of the National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: tkulichenko@yandex.ru

Information about authors:

Mirzaeva A.R., <https://orcid.org/0000-0002-5050-3103>

Kulichenko T.V., <https://orcid.org/0000-0002-3523-5411>

Mayanskiy N.A., <https://orcid.org/0000-0001-8077-5313>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 12.09.2019

Accepted 20.09.2019

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) является основным этиологическим фактором тяжелых инвазивных инфекций, таких как бактериемия и менингит, а также наиболее частым бактериальным возбудителем внебольничной пневмонии, острого среднего отита и синусита у детей во всем мире [1]. Группой особого риска являются дети младшего возраста [2]. Носоглоточная колонизация пневмококками является источником развития мукозальных респираторных и инвазивных инфекций. Для эффективной вакцинопрофилактики этих заболеваний необходим национальный мониторинг циркулирующих серотипов и антимикробной резистентности пневмококков. Поскольку носительство пневмококков является основной предпосылкой к распространению пневмококковых болезней, необходимо динамическое наблюдение за спектром циркулирующих серотипов [2]. Для оценки эффективности вакцинопрофилактики нужно учитывать соответствие их состава серотипам, циркулирующим в конкретной стране.

Не менее важен мониторинг чувствительности пневмококков к антимикробным препаратам, поскольку эмпирическая антибактериальная терапия должна основываться на региональных данных о чувствительности. Необходимо также учитывать, что с начала 2000-х годов международные программы по мониторингу антибиотикорезистентности выявляют существенные возрастные различия с преобладанием пневмококков у детей нечувствительных к некоторым классам антибиотиков [3-5]. Распространенность резистентных штаммов пневмококка зависит от таких факторов как чрезмерное использование антибиотиков, посещаемость детских дошкольных и лечебных учреждений, низкий охват вакцинацией, географи-

ческий регион и др. [6-9]. Уровень антибиотикорезистентности прямо пропорционален потреблению антибиотиков среди населения [10-12]. Кроме этого, росту носительства резистентных пневмококков способствует относительно недавнее лечение антибактериальными препаратами. Установлено, что во Франции назначение антибиотиков в предшествующие 3 мес являлось значимым фактором риска носительства устойчивых штаммов пневмококка [13]. По данным канадских авторов, предшествующее применение пенициллинов и макролидов приводит к выраженному повышению риска носительства резистентных пневмококков [14]. Широкое применение антибиотиков является одним из факторов роста резистентности пневмококков и появления бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [11].

Полисахаридная капсула пневмококка определяет его серотип и вирулентность. На сегодняшний день в мире описано более 90 серотипов, из которых 23 наиболее часто вызывают инвазивные инфекции. У детей заболевания обуславливают в основном серотипы 1, 3, 6, 9, 10, 12, 14, 19 и 23, тогда как серотипы 6 и 19 чаще встречаются у носителей. В ЦФО (Москва и область) в 2010-2016 гг. из числа вакцинных серотипов чаще всего выявлялись: 3, 6A, 6B, 14, 19F и 23F (суммарно 63,2%), из невакцинных часто встречались серотипы 11A, 15B/C, 23A [15].

В Сибирском федеральном округе (Республика Хакасия) нами было проведено настоящее исследование, целью которого явился анализ серотипового состава *S. pneumoniae*, выделенных из носоглотки у детей в возрасте до 5 лет, а также оценка чувствительности пневмококков к антимикробным препаратам в зависимости от вакцинального статуса и предшествующей

антибактериальной терапии. Указанный регион характеризуется относительной географической изоляцией, высоким охватом вакцинацией от пневмококка и низкой миграционной активностью населения.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое когортное исследование назофарингеального носительства пневмококка в Республике Хакасия. Назофарингеальные мазки были собраны в марте 2018 г. у детей в 13 центрах: в 9 детских садах и 4 детских стационарах в четырех городах: Абакане, Черногорске, Саяногорске и Аскизе.

Критерии включения: информированное согласие одного из родителей на анализ назофарингеального носительства; наличие заполненной родителями анкеты с указанием демографических данных, вакцинального статуса ребенка, сведений о предшествующем назначении ребенку антибактериальных препаратов; возраст детей ≤ 5 лет; дети, госпитализированные с симптомами острой респираторной инфекции не позднее 24 ч от момента поступления в детский стационар; практически здоровые дети, посещающие детское дошкольное учреждение (детский сад).

В каждом из детских садов собирали не более 50 образцов назофарингеальных мазков для исключения однообразия серотипового состава.

Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом.

Сбор биоматериала производился при помощи набора eSWAB Collection Kit (Copan Diagnostics, Италия), а дальнейший анализ производился в лаборатории микробиологии нашего научного центра. Выделение пневмококков проводили на колумбийском кровяном агаре с добавлением 3% лошадиной сыворотки, а идентификацию – на основании морфологических и культуральных свойств, а также с помощью теста с оптохином и реакции латекс-агглютинации (Slidex Pneumo-Kit, BioMerieux, Франция). Молекулярное типирование серотипов осуществлялось методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим серологическим типированием редких вариантов [16]. Нетипируемыми считали пневмококки, которые не агглютинировались ни одной из пуловых сывороток (пулы А-I и Р-Т).

Чувствительность пневмококков к пенициллину (Penicillin, PEN) амоксициллину (Amoxicillin, AMX), цефтриаксону (Ceftriaxone, CTX), эритромицину (Erythromycin, ERY), клиндамицину (Clindamycin, CLI), сульфаметоксазолу/триметоприму (Sulfamethoxazole/Trimethoprim, SXT), хлорамфениколу (Chloramphenicol, CHL) и тетрациклину (Tetracycline, TET) определяли путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) с помощью метода микроразведений (Sensititre). МЛУ определяли у изолятов, резистентных к трем или четырем антибиотикам из числа AMX, ERY, CLI и SXT. Пограничные значения МПК для PEN, ERY и CLI определяли в соответствии с критериями Европейского комитета по тестированию на восприимчивость к противомикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [17], для AMX — с критериями Института клинических и лабо-

раторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [18].

Анализ полученных данных проводили при помощи пакета статистических программ SPSS v. 21.0 (IBM SPSS Statistics, США). При описании количественных признаков использовали значения медианы (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения распределения серотипов и оценки значимости изменений их структуры и устойчивости к антибиотикам использовали таблицы сопряженности и критерий χ^2 . Для сравнения долей использовали Z-критерий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в 13 включенных в исследование центрах было собрано 499 назофарингеальных мазков, из них в Абакане – 184, в Аскизе – 102, в Саяногорске – 108 и в Черногорске – 105 образцов. Характеристика обследованных детей представлена в табл. 1.

Средний возраст обследованных детей составил 45 мес, мальчиков в когорте было 48,8%. В 87,3% случаев назофарингеальные мазки были взяты у практически здоровых детей, посещающих детский сад. Остальные 12,3% были обследованы в стационарах, куда были направлены в связи с острым респираторным заболеванием. Охват вакцинацией от пневмококковых инфекций в нашей когорте составил 67,2% (табл. 1). Носительство пневмококка в носоглотке было выявлено в 51,4% случаев. 21,1% обследованных детей госпитализировались в стационары в течение последнего года, причем 5% детей получили стационарное лечение два и более раз за предшествующий год (табл. 1). Антибактериальную терапию хотя бы однажды за последний год получили две трети включенных в исследование детей (65%).

Анализ практики антибактериальной терапии выявил существенные различия в частоте назначения антибактериальных препаратов детям. В частности, в городе Аскиз всего 5% детей ни разу за предшествующий год не назначалась антибиотикотерапия, тогда как доля не получавших антибиотики ни разу в Абакане составила 50%, в Саяногорске – 43%, в Черногорске – 35% (табл. 2). Очевидно, что различие в 10 раз в Абакане и Аскизе является отражением врачебной тактики при лечении острых респираторных инфекций в детском возрасте. Очевидно, что различная практика антибиотикотерапии обусловлена предшествующей продолжительной работой по улучшению качества оказания медицинской помощи детям (совместный проект ВОЗ и НМИЦ здоровья детей Минздрава России), которая целенаправленно проводилась в медицинских организациях Абакана, Саяногорска и Черногорска.

Поскольку частота назначения АБП в г. Аскизе была значительно увеличена, существенно различалась и частота назначения конкретных групп антибиотиков, в частности аминопенициллинов и цефалоспоринов (табл. 2). Однако, если рассматривать долю назначений каждого антибактериального препарата тем детям, кому антибиотики были назначены, то выбор врачей в разных городах не различался. Аминопенициллины были выбраны в 79% случаев в Абакане, в 76% случа-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемой популяции

Признак	n, абс.	%
Мальчики		
Возраст, мес, медиана [P25; P75]	45 [37; 53]	
Переносит ОРИ в день обследования	63/498	12,7
Практически здоров в день обследования	435/498	87,3
Вакцинированы от пневмококковых инфекций	282/421*	67,2
Госпитализации в стационар в последние 12 мес	107/496	21,1
1 госпитализация за 12 мес	79/496	15,9
2 госпитализации за 12 мес	22/496	4,4
≥ 3 госпитализации за 12 мес	4/496	0,6
Принимали антибиотик в последние 12 мес	284/437	65,0
прием антибиотика менее 1 мес назад	56/437	12,8
прием антибиотика 2 мес назад	55/437	12,5
прием антибиотика 3 мес назад	92/437	21,0
прием антибиотика более 3 мес назад	82/437	18,7
Выделен пневмококк в носоглотке	256/498	51,4

Примечание. ОРИ – острая респираторная инфекция.

*Суммарное число обследованных ниже 498, если в заполненной родителями анкете отсутствуют сведения по данному вопросу

Таблица 2

Частота назначения антибактериальных препаратов в зависимости от региона Республики Хакасия

Группа АБП	Абакан, абс. (%)	Аскиз, абс. (%)	Саяногорск, абс. (%)	Черногорск, абс. (%)
Амоксициллин±клавула-новая кислота	63 (39%)	68 (72%)*	30 (39%)	38 (43%)
Цефалоспорины	13 (8%)	18 (19%)*	8 (10%)	11 (13%)
Макролиды	4 (3%)	4 (4%)	6 (8%)	8 (9%)
Не назначались АБП	81 (50%)	5 (5%)*	33 (43%)	31 (35%)
Всего, n	161	95	77	88

Примечание. АБП – антибактериальный препарат. *значимые различия по сравнению с другими городами ($p < 0,05$).

ев в Аскизе, в 68% случаев в Саяногорске и в 67% – Черногорске. Цефалоспорины использовались у 16% детей в Абакане, 20% детей в Аскизе, 18% детей в Саяногорске и 16% – в Черногорске. Повсеместно редко назначались антибиотики из группы макролидов.

Влияние предшествующей антибиотикотерапии на носительство пневмококков

Анализ частоты носительства пневмококков в

носоглотке у детей в зависимости от предшествующего приема антибактериального препарата показал, что прием антибиотика существенно уменьшал носительство пневмококков в течение первого месяца после окончания лечения. Частота пневмококкового носительства в случаях проведения антибактериального лечения более 1 мес назад не отличалась от таковой у детей, не получавших antimicrobials препараты в течение последнего года (рис. 1).

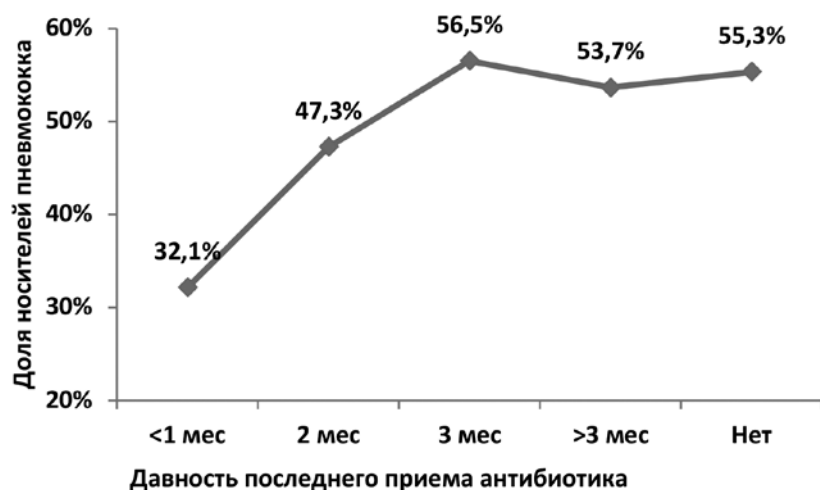


Рис. 1. Влияние приема антибиотиков на носительство пневмококков у детей.

Таблица 3

Носительство пневмококка и вакцинных серотипов у детей в зависимости от вакцинального статуса

	Вакцинированы ПКВ13	Не вакцинированы ПКВ13
Дети (n=421)	67,2% (n=283)	32,8% (n=138)
Выделен пневмококк	52,3% (n=148)	52,2% (n=72)
Носительство серотипов ПКВ13	17,6% (n=26)	34,7% (n=25)*

Примечание. ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, использовавшаяся при вакцинации детей в Республике Хакасия.

* значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Влияние вакцинации от пневмококковых инфекций на носительство пневмококков

Была проанализирована частота носительства пневмококков у детей в зависимости от их вакцинального статуса. Сведения о пневмококковой вакцинации были получены у 421 ребенка, из них 282 (67,2%) были привиты в соответствии с Национальным календарем вакцинопрофилактики (табл. 1). Частота носительства пневмококков не различались у детей в зависимости от их вакцинального статуса и составляла 52,3% у вакцинированных и 52,2% у невакцинированных (табл. 3).

Структура серотипов пневмококков при носоглоточном носительстве

Серотиповое разнообразие пневмококков в обследованной когорте детей представлено на рис. 2. Всего выделено 27 различных серотипов. Входящие в состав 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) серотипы 3, 6А, 6В, 9V, 18С, 19А, 19F и 23F, в сумме

составили 23,2% всей выборки. Для не-ПКВ13 серотипов на рис. 2 показаны серотипы, встречающиеся с частотой >5 . В категорию «другие» включены редко встречающиеся восемь серотипов 16F, 7С, 35А, 35С, 23В, 24А, 7А, 8. В структуре носительства невакцинных серотипов в Республике Хакасия выявлена высокая распространенность серотипов 11А, 15А и 15ВС. При этом чаще всего выделялись серотипы 15 серогруппы, что составило суммарно 19,3% всей выборки.

Таким образом, на фоне начавшейся в 2014 г. массовой вакцинации от пневмококковой инфекции мы констатируем существенное снижение распространенности вакцинных серотипов и рост частоты ранее редко встречающихся серотипов.

Носительство вакцинных серотипов пневмококков существенно отличалось от такового в когорте привитых детей по сравнению с невакцинированными (17,6% vs 34,7%, $p < 0,05$) (табл. 3). При сравнении серотипового состава носоглоточного носительства пневмококков у практически здоровых и детей с ОРИ значимых различий не выявлено.

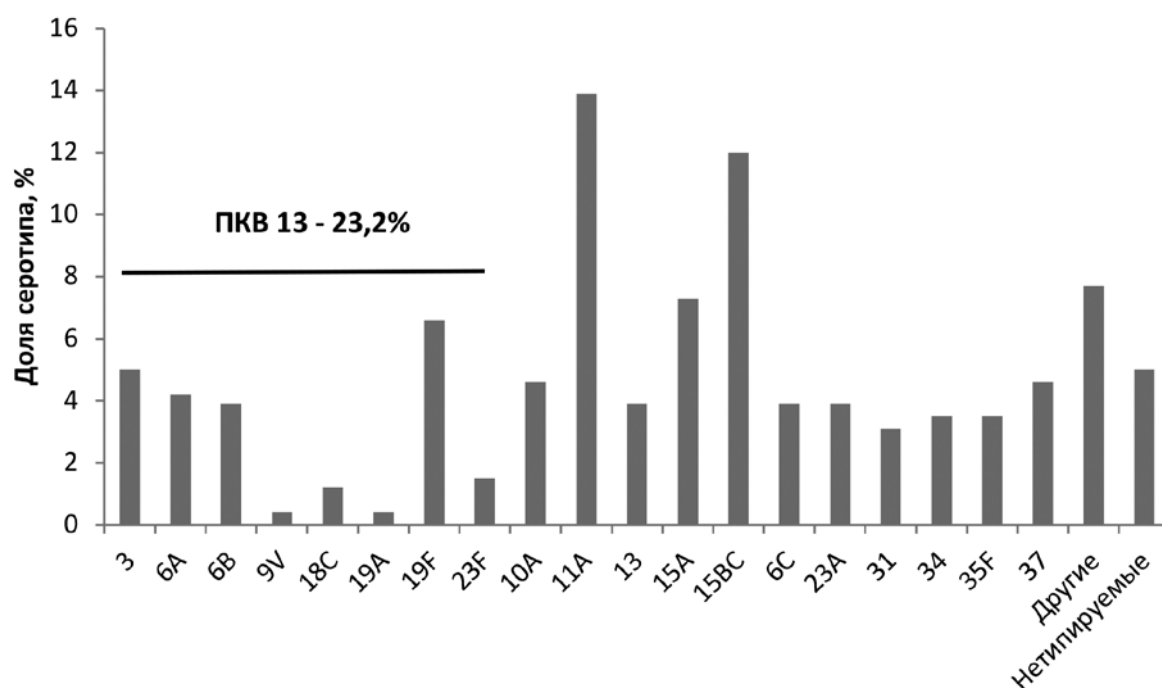


Рис. 2. Структура серотипов пневмококков при носоглоточном носительстве у детей в Республике Хакасия.

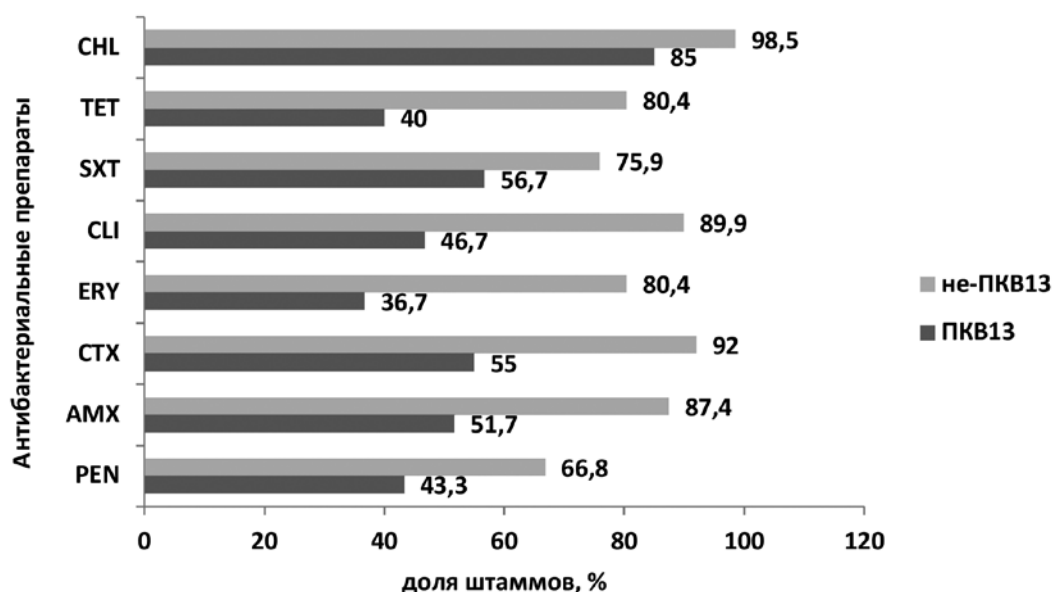


Рис. 3. Чувствительность к антимикробным препаратам вакцинных и невакцинных серотипов пневмококков, выделенных при носоглоточном носительстве у детей в Республике Хакасия. ПКВ13 – вакцинные серотипы; Не-ПКВ13 – серотипы. Не входящие в состав 13-валентной вакцины от пневмококка. PEN – пенициллин, AMX – амоксициллин, CTX – цефтриаксон, ERY – эритромицин, CLI – клиндамицин, SXT – сульфаметоксазол/триметоприм, TET – тетрациклин, CHL – хлорамфеникол.

Чувствительность пневмококков к антимикробным препаратам

Анализ чувствительности пневмококков к антимикробным препаратам в нашем исследовании в Республике Хакасия показал высокую устойчивость к пенициллину (38,6%), макролидам (29,7%),

триметоприму/сульфаметоксазолу (28,6%). Обращает внимание показатель нечувствительности к амоксициллину, который в этой популяции достиг 20,8% и к цефтриаксону (16,6%). Следует отметить, что в стационарах и амбулаторном звене в Республике Хакасия препаратом выбора при лечении респираторных инфекций у детей являются

цефалоспорины преимущественно III поколения, в том числе цефтриаксон и цефотаксим. Влияние этой неадекватной практики антибиотикотерапии, очевидно, отражается на распространении устойчивых форм бактерий.

Ранее было показано, что устойчивыми к антимикробным препаратам в основном являются те серотипы пневмококков, от которых в настоящее время проводится вакцинация [4, 6, 15]. Анализ чувствительности к антимикробным препаратам вакцинных и невакцинных серотипов пневмококков в нашем исследовании показал, что устойчивыми к антибиотикам в 2 раза чаще являются именно вакцинные серотипы (рис. 3).

Обсуждение

На фоне массовой вакцинации от пневмококка в Российской Федерации, начавшейся с 2014 г., отмечается существенное уменьшение распространенности его вакцинных серотипов. Носительство пневмококка не различалось у детей в зависимости от их вакцинального статуса. Вместе с тем мы отметили значимое уменьшение носительства вакцинных серотипов пневмококка в когорте привитых детей. Анализ эффективности вакцинации детей в США, Европе, Израиле показал снижение носительства вакцинных штаммов пневмококка в среднем на 49–60% в поствакцинальном периоде [19–21]. Было выявлено также, что вакцинация ПКВ13 у детей младше 5 лет может снижать частоту носительства серотипов пневмококка, входящих в состав вакцины, на 39–90%, по сравнению с довакцинальным периодом [22–25]. Одновременно со снижением распространенности вакцинных серотипов было установлено увеличение частоты выявления ранее редко встречавшихся серотипов. После начала вакцинации ПКВ7 часто встречались невакцинные серотипы 19А, 7F, 3 и 1, сегодня в странах, где проводится вакцинация ПКВ13, чаще всего стали выделяться серотипы 11А, 23А/В, 24F, 22F, 8, 15А/В 15 В/С [26, 27].

В структуре носительства невакцинных серотипов в Республике Хакасия мы отмечаем высокую распространенность серотипов 11А, серогруппы 15. Рост частоты выявления этих же невакцинных серотипов ранее был отмечен и в Московской популяции [15, 28]. Эта же тенденция прослеживается также в других странах. В США до введения ПКВ7 в 1999–2000 гг. распространенность серотипа 15В/С среди неинвазивных изолятов у детей в возрасте до 5 лет составляла 1,7%, а в период после введения ПКВ13 (2010–2011 гг.) возросла до 10,4% [29]. В Великобритании и Гонконге после введения ПКВ также наблюдалось увеличение назофарингеального носительства серотипа 15В/С [30, 31]. В Германии доля серотипов 15В/С возросла с 1,4% в 1997–2006 гг. до 10,9% в 2013–2014 гг. [31].

Анализ чувствительности пневмококка к антимикробным препаратам показал сходные результаты с нашими ранее проведенными исследованиями в Московской популяции [15, 28]. Как в центральной части России, так и в Хакасии мы отметили высокую

устойчивость пневмококка к пенициллинам и макролидам. Среди резистентных штаммов чаще всего встречались такие серотипы как 6А, 6В, 14, 19F, 23F, 19А. Доля штаммов резистентных к пенициллинам оказалась 30,7% (среди серотипов 14, 19А, 19F – более 50%), эритромицину – 29,9–82,6%, сульфаметоксазолу/триметоприму – 50,8 до 74,4%, тетрациклину – 16,3%–56,5% [15, 32]. Сравнение довакцинального (2010–2011 гг.) и поствакцинального периодов (2014–2016 гг.), выявило увеличение в 2014–2016 гг. частоты носительства пневмококков, резистентных к пенициллинам и эритромицину: с 21,3 до 35,9% и с 24,5 до 36,9 (а по другим данным до 82,6%) – соответственно [15, 32]. В это же время, в поствакцинальном периоде почти в 2 раза снизилась частота штаммов, резистентных к хлорамфениколу, сульфаметоксазолу/триметоприму и тетрациклину. Обращают внимание различающиеся сведения о резистентности пневмококков к хлорамфениколу, устойчивость к нему варьирует от 4,7 до 46,2% [15, 33].

Анализ чувствительности к антимикробным препаратам вакцинных и невакцинных серотипов является значимым аргументом в пользу целесообразности и потенциальной эффективности вакцинации от пневмококка. Так же, как и в Московской популяции, при таком сравнении отмечены существенные различия в характеристиках резистентности пневмококков. Устойчивыми к антибиотикам в 2 раза чаще являются именно вакцинные серотипы пневмококков. Следовательно, высокий охват вакцинацией от пневмококка в детской популяции, снижая носительство вакцинных серотипов, способствует также уменьшению распространенности резистентных форм бактерий.

Наши данные дополняют сведения о динамике серотипового спектра пневмококков после начала календарной вакцинации от пневмококковых инфекций в России и показывают снижение носительства вакцинных серотипов ПКВ13 пневмококка, что демонстрирует раннее влияние вакцинации на ограничение пневмококковой колонизации вакцинного типа. Следовательно, можно говорить о достижении основного предполагавшегося эффекта вакцинации. Внедрение массовой пневмококковой вакцинации в стране не приведет к снижению носоглоточного носительства пневмококка, но существенно уменьшит циркуляцию вакцинных серотипов, которые сегодня обуславливают развитие прежде всего инвазивных пневмококковых болезней. При этом снижение на фоне вакцинации носительства устойчивых к антибиотикам вакцинных серотипов уменьшает резистентность пневмококка к антибиотикам.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1–14; 17–24; 26–31 см. References)

15. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А., Куличенко Т.В., Артемова И.В., Лазарева А.В. и соавт. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010–2016 гг.:

- результаты ретроспективного когортного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(5): 413–23.
16. Алябьева Н.М., Блинова Т.А., Пономаренко О.А. Молекулярное типирование *Streptococcus pneumoniae* методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с учетом распространенности серотипов в Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(6): 30–4.
 25. Костинов М.П., Елагина Т.Н., Филатов Н.Н., Костинова А.М. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018; 7(2): 107–14.
 32. Протасова И. Н., Бахарева Н. В., Перьянова О. В., Ильенкова Н. А., Мартынова Г. П., Домрачева С. В. и соавт. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика и резистентность пневмококков у детей дошкольного возраста. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; (3): 73–9.
 33. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В. В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия* 2015; 60: (1–2): 10–8.
- ## REFERENCES
1. World Health Organization. *Pneumococcal conjugated vaccine for childhood immunization — WHO position paper (2007)*. Available at: <https://www.who.int/wer/2007/wer8212/en/> (accessed 2 February 2019).
 2. Centers for Disease Control and Prevention. *Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine—United States, 2007*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:253–257. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5909a1.htm> (accessed 2 February 2019).
 3. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(4): 1012–20.
 4. Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(12): 785–95.
 5. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sharf AZ, Vardy D, Dagan R. The association between antibiotic use in the community and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Bedouin children. *Pediatr Infect Dis. J* 2008; 27(9): 776–82.
 6. Katsarolis I, Poulakou G, Analitis A, Matthaipoulou I, Roilides E, Antachopoulos C, et al. Risk factors for nasopharyngeal carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from a nation-wide surveillance study in Greece. *BMC Infect Dis*. 2009; 9: 120. doi: 10.1186/1471-2334-9-120.
 7. Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(11): 1722–30.
 8. Van Eldere J, Mera RM, Miller LA, Poupard JA, Amrine-Madsen H. Risk factors for development of multiple-class resistance to *Streptococcus pneumoniae* strains in Belgium over a 10-year period: antimicrobial consumption, population density, and geographic location. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(10): 3491–7.
 9. Finkelstein JA, Huang SS, Daniel J, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Goldmann D, et al. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine era: predictors of carriage in a multicommunity sample. *Pediatrics*. 2003; 112(4): 862–9.
 10. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European Study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8(3): 278–82.
 11. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. *Lancet*. 2005; 365(9459): 579–87.
 12. Hicks LA, Chien YW, Taylor Jr TH, Haber M, Klugman KP. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Team. Outpatient antibiotic prescribing and nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1996–2003. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(7): 631–9.
 13. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Grondin S, Desvignes V, Lecuyer A, et al. Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. *Vaccine*. 2010; 28(37): 6114–21.
 14. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A, Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(9): 1288–97.
 15. Mayanskiy N.A., Alyab'eva N.M., Ponomarenko O.A., Kulichenko T.V., Artemova I.V., Lazareva A.V. et al. Dynamics of serotypes and antibiotic resistance of nasopharyngeal pneumococcal patients in children in 2010–2016: results of a retrospective cohort study. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017; 16(5): 413–23. (in Russian)
 16. Alyab'eva N.M., Blinova T.A., Ponomarenko O.A. et al. Molecular *Streptococcus pneumoniae* typing by multiplex polymerase chain reaction method taking into account the prevalence of serotypes in the Russian Federation. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013; 12(6): 30–4. (in Russian)
 17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0 (2016)*. Available at: <http://www.eucast.org> (accessed 2 February 2019).
 18. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 29th ed. (2016)*. Available at: https://clsi.org/media/2663/m100ed29_sample.pdf (accessed 2 February 2019).
 19. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M. et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2012; 31(3): 297–301.
 20. Dagan R., Patterson S., Juergens C., Greenberg D. et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin. Infect. Dis*. 2013; 57(7): 952–62.
 21. Grant L.R., Hammit L.L., O'Brien S.E., Jacobs M.R. et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage among American Indians. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2016; 35(8): 907–14.
 22. Ben-Shimol S., Givon-Lavi N., Greenberg D., Dagan R. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children <5 years of age visiting the pediatric emergency room in relation to PCV7 and PCV13 introduction in southern Israel. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2016; 12 (2): 268–76.
 23. Desai A.P., Sharma D., Crispell E.K., Baughman W. et al. Decline in pneumococcal nasopharyngeal carriage of vaccine serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in Atlanta, Georgia. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2015; 34(11): 1168–74.
 24. Steens A., Caugant D.A., Aaberge I.S., Vestreheim D.F. Decreased carriage and genetic shifts in the *Streptococcus pneumoniae* population after changing the 7-valent to the 13-valent pneumococcal vaccine in Norway. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2015; 34(8): 875–83.
 25. Kostiнов М.П., Елагина Т.Н., Филатов Н.Н., Костинова А.М. Expected epidemiological and clinical effects of vaccination against pneumococcal infection in Russia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 7(2): 107–14. (in Russian)
 26. Janapatla RP, Su LH, Chen HH, Chang HJ, Tsai TC, Chen PY, et al. Epidemiology of culture-confirmed infections of *Streptococcus pneumoniae* (2012–2015) and nasopharyngeal carriage in children and households in Taiwan (2014–2015). *J Med Microbiol*. 2017; 66(6): 729–36.
 27. Wouters I, Van Heirstraeten L, Desmet S, Blaizot S, Verhaegen J, Goos-

- sens H, et al. NPcarriage Study Group. Nasopharyngeal s. pneumoniae carriage and density in Belgian infants after 9 years of pneumococcal conjugate vaccine programme. *Vaccine*. 2018; 36(1): 15-22
28. Mayanskiy N, Kulichenko T, Alyabieva N, Brzhozovskaya E, Ponomarenko O, Savinova T, Lazareva A. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010-2017. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 pii: S0732-8893(18)30500-5.
 29. Richter SS, Heilmann KP, Dohm CL, Riahi F, Diekema DJ, Doern GV. Pneumococcal serotypes before and after introduction of conjugate Vaccines, United States, 1999-2011. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19: 1074-83.
 30. Ho PL, Chiu SS, Law PY, Chan EL, Lai EL, Chow KH. Increase in the nasopharyngeal carriage of non-vaccine serogroup 15 *Streptococcus pneumoniae* after introduction of children pneumococcal conjugate vaccination in Hong Kong. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015; 81: 145-8.
 31. Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, Anderson R, Morris DE, Tuck AC, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine*. 2017; 35: 1293-8.
 32. Protasova I. N., Bakhareva N. V., Per'yanova O. V., Il'enkova N. A., Martynova G. P., Domracheva S. V., et al. Molecular and epidemiological characteristics and resistance of pneumococcal pneumococcal disease in preschool children. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2018; (3): 73-9. (in Russian)
 33. Kalinogorskaya O.S., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotic resistance and serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* isolated in children in St. Petersburg in 2010-2013. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2015; 60:(1-2): 10-8. (in Russian)

Поступила 12.09.2019
Принята в печать 20.09.2019

Сведения об авторах:

Мирзаева Аминат Рамазановна, аспирант отд-ния неотложной педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: amina1344@yandex.ru; **Маянский Николай Андреевич**, доктор мед. наук, проф. РАН, каф. клинической лаб. диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, E-mail: mayanskiy.nikolay@gmail.com; **Лебедева Ольга Ивановна**, врач педиатр ГБУЗ РХ «Черногорская межрайонная детская больница»; **Алачева Залина Ахмедовна**, врач педиатр отд-ния неотложной педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: alacheva@nczd.ru; **Кузнецова Татьяна Григорьевна**, зам. гл. врача по лечебной работе ГБУЗ РХ «Республиканская Детская Клиническая Больница», E-mail: tatianakuznezova@yandex.ru; **Алябьева Наталья Михайловна**, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: alyabieva@nczd.ru; **Бржозовская Екатерина Анатольевна**, мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: emmbf@yandex.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК 616.5-002-056.43-053.2-08

Мальцева Ю. В., Кузнецова Т. А.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

«Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Медицинский институт, 302026, г. Орел, Россия

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются частой формой патологии у детей, при этом 50–80% случаев обусловлено вирусными агентами с преобладанием ротавируса. За двухлетний период в отделении острых кишечных инфекций было пролечено 2556 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет. Выделено две группы детей с вирусными кишечными инфекциями без внекишечных бактериальных очагов. Основную группу составили 259 детей, которые получали диетотерапию, оральную регидратацию (ОРР) и по показаниям инфузионную терапию (ИТ). 248 детей, вошедших в группу сравнения (ГС), получали ОРР, нитрофураны, антибактериальные препараты, энтеросорбенты, ферменты, пробиотики, по показаниям – ИТ. Результаты. Дети ОГ ни в одном случае не получали антибактериальные препараты; комплаенс с родителями позволил минимизировать ИТ до 17,4% случаев (45 детей). В ГС в 74,2% случаев (184 ребенка) больные, помимо нитрофуранов, получали цефалоспорины III поколения, в 81,9% случаев – ИТ, в качестве симптоматической терапии все дети получали пробиотики, ферменты. Следование рекомендациям ВОЗ и ESPGHAN позволяет избежать полипрагмазии и в 3,3 раза уменьшить экономические затраты на лечение детей с вирусным гастроэнтеритом в условиях стационара.

Ключевые слова: вирусный гастроэнтерит; дети; безантибактериальное лечение; оральная регидратация.

Для цитирования: Мальцева Ю.В., Кузнецова Т.А. Оптимизация тактики лечения острого вирусного гастроэнтерита у детей в условиях стационара. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4): 205-211. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-205-211>.

Maltseva Yu. V., Kuznetsova T. A.

OPTIMIZATION OF TREATMENT TACTICS FOR ACUTE VIRAL GASTROENTERITIS IN IN-PATIENT CHILDREN

I.S. Turgenev Orel State University, Orel, 302026, Russian Federation

Acute intestinal infections (ACI) being a common form of pathology in children, 50–80% of cases are due to viral agents with a predominance of rotavirus. Patients Over a two-year period, 2556 children aged from 3 months and up to 18 years old were treated in the Department of acute intestinal infections. Two groups of children with viral intestinal infections without extraintestinal bacterial foci were selected. The main group consisted of 259 children who received diet therapy, oral rehydration (ORR) and, according to indications, infusion therapy (IT). 248 children included in the comparison group (CG) received ORP, nitrofurans, antibacterial drugs, enterosorbents, enzymes, probiotics, and, according to indications, IT. Results. In no case did the children of OG receive antibacterial drugs; Compliance with parents allowed IT to be minimized to 17.4% of cases (45 children). In CG, in 74.2% of cases (184 children), patients, in addition to nitrofurans, received III generation cephalosporins, in 81.9% of cases – IT, all children received probiotics, enzymes as symptomatic therapy. Following the recommendations of WHO and ESPGHAN allows avoiding polypharmacy and reduce the economic costs of treating in-patient children with viral gastroenteritis by 3.3 times.

Key words: viral gastroenteritis; children; antibiotic-free treatment; oral rehydration.

For citation: Maltseva Yu. V., Kuznetsova T. A. Optimization of treatment tactics for acute viral gastroenteritis in in-patient children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 205-211. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-205-211>.

For correspondence: Yulia V. Maltseva, post-graduate student, Department of Internal Medicine of the I.S. Turgenev Orel State University, Orel, 302026, Russian Federation. E-mail: 79155022098@ya.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 26.08.2019

Accepted 20.09.2019

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются актуальной проблемой педиатрии в связи с их широкой распространенностью, значительной частотой тяжелых форм, высокой летальностью, особенно среди детей раннего возраста. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 1-1,2 млрд «диарейных» заболеваний и около 5 млн детей ежегодно

умирают от кишечных инфекций и их осложнений. Не менее актуальна эта проблема и для Российской Федерации (РФ). Ежегодно на территории России регистрируют около 500 тыс. заболеваний, сопровождающихся диареей. Около 60–65% случаев ОКИ приходятся на детский возраст, при этом особенно высока заболеваемость детей первых лет жизни (до

70%) [1, 2]. Среди причин летальности детей, связанной с инфекционной патологией, ОКИ занимают 2–3-е место после острых заболеваний дыхательных путей и ВИЧ-инфекции [1].

Среди этиологических факторов ОКИ у детей в 50–80% выступают вирусные агенты [2–5]. В Российской Федерации в 50,4–68,1% случаев у детей с ОКИ были выявлены: ротавирусы в виде моноинфекции в 32,7–41,7%, норовирусы – в 11,9–21,8%, аденовирусы – в 3,1–4,3%, астровирусы – в 1,4% случаев [6, 10].

По данным Роспотребнадзора Орловской области¹ за 2016 г., в нозологической структуре острых кишечных инфекций установленной этиологии доля вирусов составила от 59 до 61%.

Клиническая картина ОКИ может быть вариабельной, однако симптомы, которые свидетельствуют о вирусной этиологии острого гастроэнтерита, достаточно четко выражены – рвота в сочетании с водянистой диареей. Тогда как, наличие в стуле примеси крови, выраженный абдоминальный болевой синдром с высокой вероятностью могут свидетельствовать о бактериальной этиологии заболевания. [1, 12]

Согласно рекомендациям ВОЗ (2012), ESPGHAN (2014) и Клиническим рекомендациям Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России (2015)², при вирусном гастроэнтерите антибиотики не показаны [7, 11, 12]. Однако в клинической практике это часто игнорируется, что может быть связано с отсутствием утвержденных Минздравом РФ клинических рекомендаций по лечению детей с острым вирусным гастроэнтеритом (ВГЭ). В России, вне зависимости от этиологии диареи, педиатры в 70% случаев назначают антибиотики, основываясь на представлениях о сочетанном течении вирусной и бактериальной инфекции. Значительную часть из них составляют аминогликозиды внутрь, хотя антибиотики этой группы не воздействуют на вирусы и, оставаясь в просвете кишечника, не достигают возбудителей инфекций. Это же относится к часто назначаемым нитрофуранам [9, 15]. Их назначение нецелесообразно не только при ВГЭ, но и при инвазивных диареях (сальмонеллез, шигиллез), поскольку препараты этой группы, как и аминогликозиды, не всасываются в ЖКТ, токсичны, угнетают аппетит, вызывают тошноту и рвоту [15]. Однако, в документах «Стандарт специализированной медицинской помощи детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии, 2012 г.» и «Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острой кишечной инфекции неуточненной этиологии, 2012

г.»³, допустимо назначение препаратов этой группы. В Орловской области все детские лечебные учреждения придерживаются указанных выше стандартов, на которых основано проведение страховыми компаниями экспертизы оценки качества медицинской помощи детям системой ОМС, при несоблюдении которых накладываются штрафные санкции. Злоупотребление антибактериальными препаратами в лечении вирусных диарей регистрируется и в других странах Европы – от 10% во Франции до 61,7% в Польше [13, 14].

В связи с указанным, целью нашей работы явилась разработка принципов уменьшения лекарственной нагрузки на детей с острым вирусным гастроэнтеритом в стационарных условиях путем использования безантибактериального лечения на фоне оральной регидратации низкоосмолярным раствором и диетотерапии.

Материалы и методы

В стационарном отделении острых кишечных инфекций Научно-клинического многопрофильного центра медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой в течение двух лет нами было пролечено 2556 детей с ОКИ, из них 442 – лично авторами.

При поступлении в стационар всем детям назначалось бактериологическое исследование кала; проводился иммуноферментный анализ кала (ИФА) на ротавирусы⁴.

Предварительный диагноз ВГЭ выставлялся клинически на основании наличия у больного трех или более эпизодов жидкого или неоформленного стула в сутки, возможно в сочетании с рвотой и/или лихорадкой менее 3 сут и наличия в копрограмме лейкоцитов ($L \leq 10$, эритроцитов ($эр \leq 5$ в поле зрения. При температуре выше $38,5^\circ\text{C}$ длительностью более 3-х сут, выраженном абдоминальном синдроме, присутствии в стуле примеси крови, слизи и/или гноя, в копрограмме – $L \geq 10$, $эр \geq 5$ в поле зрения диарея считалась инвазивной [15].

Из 442 детей инвазивная кишечная инфекция была выявлена в 137 случаях (31%); вирусная кишечная инфекция – в 305 случаях (69%), в том числе было 46 детей – с бактериальными внекишечными очагами (пневмонией, отитом, инфекцией мочевыводящих путей). 259 пациентов в возрасте от 3 мес до 18 лет с ВГЭ без бактериальных внекишечных очагов составили основную группу (ОГ).

Пациенты с ВГЭ без бактериальных внекишечных

¹Орловская область в цифрах. 2011–2016: краткий стат. сб./ Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Орловской области. Орел, 2017. – 249 с.

²Общественная организация «Евразийское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО), ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Клинические рекомендации Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский Научно-Клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 2015 г.

³Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 799н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии тяжелой степени тяжести", Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 807н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях средней степени тяжести".

⁴ИФА кала на ротавирусы в данном стационаре – тест на выявление вирусной этиологии кишечной инфекции.

Таблица 1

Возрастной состав детей с острым вирусным гастроэнтеритом в сравниваемых группах

Возраст	Группы сравнения					
	ОГ, n=259		ГС, n=248		Итого, n=507	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 1 года	37	14,2	34	13,7	71	14
1-3 года	161	62,2	147	59,3	308	60,8
4-6 лет	29	11,2	33	13,3	62	12,2
7-9 лет	23	8,9	28	11,3	51	10,1
Старше 10 лет	9	3,5	6	2,4	15	2,9

Таблица 2

Модифицированная шкала Везикари

Баллы	0	1	2	3
Продолжительность диареи (число эпизодов за 1 ч)	0	1-96	97-120	≥ 121
Максимальная частота стула в сутки (в течение болезни)	0	1-3	4-5	≥ 6
Продолжительность рвоты (число эпизодов за 1 ч)	0	1-24	25-48	≥ 49
Максимальное число эпизодов рвоты (в течение болезни)	0	1	2-4	≥ 5
Максимальная температура тела	< 37,0°C	37,1-38,4 °C	38,5-38,9°C	≥ 39,0°C
Состояние здоровья, требующее последующего лечения	Последующее лечение не требуется	Последующее лечение не требуется	Первичная помощь	Неотложная помощь
Лечение	Не требуется	Регидратация	Регидратация	Госпитализация

очагов (пневмония, отит, инфекция мочевыводящих путей) из смежных палат (248 детей), курируемые врачом этого же отделения за тот же срок наблюдения, давшим согласие на экспертную оценку медицинских карт стационарных больных (форма 003/у), вошли в группу сравнения (ГС).

Дети обеих групп оказались сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Степень тяжести ВКИ оценивалась по модифицированной шкале Везикари. Легкая степень тяжести заболевания соответствует 0-8 баллам, средняя – 9-11 баллов; тяжелая степень – более 11 баллов (табл. 2).

Согласно рекомендациям ESPGHAN (2014), степень эксикоза оценивалась нами по шкале дегидратации (Clinical Dehydration Scale – CDS) – (табл. 3). Дополнительно при оценке тяжести состояния ребенка учитывались такие критерии, как удлинение времени наполнения капилляров ногтевого ложа более 2 с, похолодание конечностей, мраморность кожных покровов, снижение диуреза, свидетельствующие о нарушении микроциркуляции [7, 12, 16].

Больные основной группы получали:

диетотерапию: детям на естественном вскармливании сохранялось грудное молоко, на искусственном вскармливании – назначалась безлактозная смесь. В

качестве прикорма использовались безмолочные каши, мясные и овощные пюре. Пациентам старше года назначался стол № 4;

оральную регидратацию (ОРР): в связи с отсутствием в аптечной сети стационара рекомендуемых низкоосмолярных растворов (200-245 мОсм/л) мы использовали двойное разведение стандартного Регидрона (282 мОсм/л). Первые 4-6 ч ребенок выпаивался дробно, по 1 чайной ложке каждые 5-8 мин; при наличии рвоты интервал между выпаиванием составлял 10-12 мин. Объем жидкости рег ос при эксикозе 1 степени составлял 50 мл/кг/сут, при 2 степени – 80-90 мл/кг/сут, при 3 степени – 100-150 мл/кг/сут. Продолжающиеся патологические потери (ПП) компенсировались введением дополнительного объема жидкости на каждую дефекацию в объеме 10 мл/кг, рвоту – 20 мл/кг в течение 20-30 мин. Если не представлялась возможность уточнить количество дефекаций и эпизодов рвоты на момент поступления, ориентировочный объем жидкости для возмещения ПП составлял 30-40 мл/кг/сут. У детей старше 3 лет Регидрон в двойном разведении чередовался с зеленым чаем или компотом из сухофруктов (яблоко/вишня) без сахара. Методика ОРР подробно объяснялась матерям.

Таблица 3

Шкала дегидратации (CDS)

Признак	Баллы		
	0	1	2
Внешний вид	Нормальный	Жажда, беспокойство, раздражительность	Вялость, сонливость
Глазные яблоки	Нормальные	Слегка запавшие	Запавшие
Слизистые оболочки	Влажные	Липкие, суховатые	Сухие
Слезоотделение	Слезоотделение нормальное	Слезоотделение снижено	Слезы отсутствуют

В случаях неэффективности ОРР (многократная рвота, эксикоз 2-3 степени, не соблюдение матерями тактики выпаивания назначалась инфузионная терапия (ИТ) глюкозо-солевыми растворами. Необходимый объем вычислялся по общепринятой формуле: общий объем (мл) = суточная физиологическая потребность в воде + ПП + дефицит жидкости, который имеет ребенок до начала ИТ (при эксикозе 1 степени 30-50 мл/кг/сут, 2 степени – 60-90 мл/кг/сут, 3 степени – 100-150 мл/кг/сут).

При нарушении микроциркуляции использовались коллоидные растворы (реополиглюкин) в объеме 10 мл/кг [19];

энтеросорбенты (смектит) получали дети при частоте стула более 5-6 раз за сутки.

Согласно стандартам специализированной медицинской помощи детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии и ОКИ неуточненной этиологии (2012) все дети ГС получали:

ОРР Регидроном в стандартном разведении (гиперосмолярный раствор). ОРР проводилась дробно, по 1 чайной ложке каждые 5-10 мин, чередуя с водой. При лихорадке выше 38 °С дети отпаивались только водой и чаем (листовым, ромашковым);

инфузионную терапию (ИТ) назначали в случаях неэффективности ОРР (многократная рвота, эксикоз 2-3 степени); проводилась глюкозо-солевыми растворами, объем рассчитывался по общепринятой формуле [19].

энтеросорбенты получали все пациенты, при этом дети до 4 лет получали смектит, старше 4 лет – активированный уголь;

нитрофураны назначались всем детям с водянистой диареей, при этом дети до 4 лет получали нифуроксазид, старше 4 лет – фуразолидон;

антибактериальные препараты (цефалоспорины III поколения – цефотаксим или цефтриаксон) добавлялись к нитрофуранам при температуре тела выше 38,5 °С и тяжелом состоянии;

ферменты (панзинорм) и **пробиотики** (бифидумбактерин).

Расчет затрат на лечение детей с ВГЭ производился по формуле:

$$\text{Cost} = \sum (\text{Price} * F * N), \text{ где}$$

Cost – затраты на лекарственные препараты, руб.;

Price – цена, руб.;

F – частота назначения;

n – количество [18].

Протоколы диагностики и лечения были одобрены локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартного пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Оценка значимости различий показателей между группами проводилась на основании параметрического критерия Стьюдента, достоверность различий распределения показателей между группами (p) определялась по критерию Хи-квадрат [17]

Результаты

Оценка тяжести течения острого вирусного гастроэнтерита в ОГ и ГС на основании клинических шкал Везикари и CDS представлена в табл. 4.

Тяжесть состояния детей в сравниваемых группах оказалась практически одинаковой. У 169 из 507 обследованных детей (33,3%) обеих групп, ротавирусная инфекция была верифицирована у 128 больных, что составило 76,5% случаев (ОГ-67 детей; ГС – 61 ребенок).

Тактика лечения больных ВГЭ в обеих группах представлена в табл. 5.

Несмотря на то, что по тяжести состояния, которая определялась эксикозом и токсикозом, дети сравниваемых групп оказались сопоставимы, ИТ в ГС назначалась в 5 раз чаще, чем в ОГ.

Эффективность лечения в ОГ и ГС оценивалась по критериям шкал Везикари (число койко-дней, в течение которых тяжесть состояния превышала 8 баллов) и CDS (число койко-дней, в течение которых степень эксикоза превышала 4 балла) (табл. 6).

Продолжительность эксикоза и токсикоза (в койко-днях) на фоне проводимой терапии в сравниваемых группах, оказалась практически одинаковой. Ни в одном случае как ОГ, так и ГС не было выявлено бактериальных осложнений.

Нами были рассчитаны общие затраты на лечение ВГЭ в двух группах больных. В расчет стоимости лечения входили затраты на антибактериальную, симптоматическую и инфузионную терапию. Источником информации на цены лекарственных препаратов служили аукционные закупки, осуществляемые в

Таблица 4

**Оценка тяжести острого вирусного гастроэнтерита у детей
(на основании клинических шкал Везикари и Clinical Dehydration Scale)**

Степень тяжести	Сравниваемые группы			
	ОГ (n=259)		ГС (n=248)	
	Абс.	%	Абс.	%
По CDS				
Экзикоз 0-1 ст. (0-4 баллов)	55	21,4	64	25,9
Экзикоз 2 ст. (5-6 баллов)	189	73,1	167	67,3
Экзикоз 3 ст. (7-8 баллов)	15	5,6	17	6,8
По Везикари:*				
Средняя степень тяжести (9-11 баллов)	244	94,2	231	93,1
Тяжелая степень (более 11 баллов)	15	5,6	17	6,8

Примечание. * пациентов с легкой степенью тяжести среди госпитализированных не было.

Таблица 5

Тактика лечения больных острым вирусным гастроэнтеритом в сравниваемых группах

Препараты	Группы сравнения			
	ОГ (n=259)		ГС (n=248)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нитрофураны	-----	-----	248	100
Антибиотики	-----	-----	184	74,2
Оральная регидратация	259	100	248	100
Инфузионная терапия	45	17,4	203	81,9
Энтеросорбенты	209	80,7	248	100
Пробиотики	-----	-----	248	100
Ферментные препараты	-----	-----	103	41,5

Таблица 6

Оценка эффективности терапии в сравниваемых группах

Диагностические критерии (продолжительность в сутках)	Группы сравнения	
	ОГ (n=259) p_1	ГС (n=248) p_2
Экзикоз ≥ 4 баллов (по CDS)	2,8 $\pm$ 0,3	3,9 $\pm$ 0,6
	$p_{1,2} = 0.06$	
Токсикоз ≥ 8 баллов (по Везикари)	4,3 $\pm$ 0,5	5,6 $\pm$ 0,9
	$p_{1,2} = 0.06$	

рамках государственной системы здравоохранения, опубликованные на государственном портале закупок (<http://zakupki.gov.ru>).

Затраты на препараты определялись в соответствии со стоимостью разовой дозы (таблетка, кап-

сула, ампула, флакон) и среднего курса назначения (табл. 7)

Суммарные затраты на лечение ВГЭ при расчете на одного ребенка оказались в 3,3 раза меньше в основной группе, чем в группе сравнения.

Таблица 7

Расчет затрат на лечение острого вирусного гастроэнтерита у детей

Затраты на лечение одного ребенка	Группы больных	
	ОГ, (n=259)	ГС, (n=248)
Симптоматическая терапия	808 руб. 01 коп.	1347 руб. 39 коп.
Антибактериальная терапия	-	1012 руб. 00 коп.
Инфузионная терапия	224 руб. 87 коп.	1139 руб. 31 коп.
Итого все затраты на ребенка	1032 руб. 88 коп.	3498 руб. 70 коп.

Обсуждение

В нашей работе показана возможность безантибактериального лечения ВГЭ, при этом пациенты ГС в 100% случаев получали нитрофураны, в 74,2% случаев – цефалоспорины III поколения. Аналогичные данные приводятся в многоцентровом аналитическом исследовании, в котором антибактериальные препараты (АБП) при лечении ОКИ у детей назначались в 88,5% случаев, в том числе детям с диагнозом ротавирусный гастроэнтерит [8].

Анализ симптоматической терапии показал, что потребность в ИТ у больных с ВГЭ в ОГ составила 17,4% по сравнению с 81,9% случаев в ГС, при этом сроки купирования токсикоза и эксикоза оказались сопоставимы. Следует отметить, что даже в тех случаях, когда ИТ в ГС не назначалась, ОРР проводилась гипертоническим раствором, способствующим задержке жидкости и риску развитию отека головного мозга, особенно у детей раннего возраста [20, 21]. При этом, как правило, дети отказываются от приема регидрона в стандартном разведении.

Мы не использовали пробиотики, поскольку в аптечную сеть стационара поставлялись только лактозосодержащие препараты (бифидумбактерин): их рутинное назначение может пролонгировать диарею, так как вирусы, повреждая энтероциты тонкого кишечника, могут провоцировать развитие транзиторной дисахаридазной недостаточности [21].

Излишним было и назначение ферментных препаратов (панзинорм, креон), так как ни в одном случае, по клиническим данным результатом копрограммы, не было признаков панкреатической недостаточности (стеатореи, амилореи, креатореи) [1, 21].

Соблюдение принципов ВОЗ и ESPGHAN по лечению детей с диареей позволило нам сэкономить на лечение каждого больного 2465 руб. 82 коп. за счет:

1) безантибактериального лечения ВКИ – 1012 руб. 00 коп;

2) симптоматической терапии – 539 руб. 38 коп. за счет исключения пробиотиков и ферментных препаратов;

3) комплаенса с матерями: подробного разъяснения им правил ОРР, ее безопасности и эффективности и, что позволило минимизировать ИТ в 5 раз (с

17,4% – в ОГ до 81,9% случаев – в ГС), тем самым снизив затраты на 914 руб. 44 коп.

Таким образом, следование принципам ВОЗ и ESPGHAN по лечению детей с диареей позволяет снизить лекарственную нагрузку на ребенка, избежать полипрагмазии за счет минимизации антибактериальной и симптоматической терапии. Разъяснительная работа с матерями по технике ОРР позволяет ограничить инфузионную терапию до 17,4% случаев. Применяемая нами тактика лечения вирусного гастроэнтерита позволила в 3,3 раза снизить экономические затраты на лечение детей с ВГЭ в условиях стационара. Вакцинация от РВИ показала свою эффективность, поскольку пациенты, имевшие прямой контакт с заболевшими ОКИ членами семьи, не реализовали симптомов заболевания, не отмечалось симптомов острого гастроэнтерита, причем один из наблюдаемых детей получил только одну дозу вакцины, следовательно, имел защиту на 78% от РВИ (REST-исследование, 2004 г.) [14]. Пациенты, вернувшие симптомы ОКИ, перенесли заболевание в легкой и среднетяжелой форме, не потребовавшей госпитализации и лечения в стационаре [22].

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Rose M.A. Mucosal Immunity and acute viral gastroenteritis. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014; 10(7): 2112–4. Doi: 10.4161/hv.29605.
- Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13(3): 12–20.
- Буланова И.А., Титова Л.В., Самодова О.В., Феклисова Л.В. Рота- и норовирусные инфекции у детей раннего возраста в Архангельской области. *Эпидемиол. 2009; 10 (1): 18–24.*
- Glass R.I., Parashar U.D., Estes M.K. Norovirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1776–85.
- Lyman W.H., Walsh J.F., Kotch J.B., Weber D.J., Gunn E., Vinje J. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. *J. Pediatr.* 2009; 154: 253–7.
- Горелов А.В., Усенко Д.В. Ротавирусная инфекция у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2008; 7(6): 78–84.
- European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN.* 2014; 59: 132–52. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.

8. Грекова А.И., Жаркова Л.П. Выбор антибактериальной терапии у детей (Результаты многоцентрового аналитического исследования). *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4(4): 16-9.
9. Таточенко В.К. Диагностические и терапевтические подходы при остром гастроэнтерите у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 6(3): 18-23.
10. Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(1): 60-6.
11. M. Farthing, M. Salam, G. Lindberg, P. Dite, I. Khalif, E. Salazar-Lindo et al. Острая диарея у детей и взрослых: глобальная перспектива. *World Gastroenterology Organisation*; 2012.
12. Walker C.L., Rudan I., Liu L., Nair H., Theodoratou E., Bhutta Z.A. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet*. 2013; 381: 1405-16. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
13. Khayat N., Chirouze C., Tran T.A., et al. Clinical analysis of antibiotic treatment of acute gastroenteritis in infants and young children. *Arch Pediatr*. 2002; 9 (12): 1230-5.
14. Oldak E., Rozkiewicz D., Sulik A., Pogorzelska E., Al-Hwish M.A. Antibiotic use for acute gastroenteritis in ambulatory care of children before and after implementation the healthcare system reform in Poland. *Pol Merkur Lekarski*. 2006; 20(116): 155-8.
15. Куличенко Т.В., Бакрадзе М.Д., Патрушева Ю. С. Острая инфекционная диарея у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6(3): 97-103.
16. Ruuska T., Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*. 1990; 22: 259-67.
17. Еськов К.А., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Живые системы с позиций теории хаоса-самоорганизации. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015; 22(3): 25-30.
18. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат. *Фармакоэкономика. Теория и практика*. 2016; 2(4): 5-9.
19. Учайкин В.Ф. *Руководство по инфекционным болезням у детей* (под ред. Гордеев А.В., Харламовой Ф.С.). М.; ГЭОТАР МЕД; 2004 г.
20. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей: комплексный подход. *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2018; 8(2): 79-82.
21. Лобзин Ю.В., Анохин В.А., Халиуллина С.В. Острые кишечные инфекции у детей. Новый взгляд на старую проблему. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014; 3: 40-7.
22. Фисенко А.П., Калюжная Т.А., Макарова С.Г., Шахтахтинская Ф.Ч., Курдуп М.К., Ткаченко Н.Е. и соавт. Вакцинация от ротавирусной инфекции как профилактика острых гастроэнтеритов у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(3): 132-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-3-132-136>.
6. Gorelov A.V., Usenko D.V. Rotavirus infection in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2008; 7 (6): 78-84. (in Russian)
7. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN*. 2014; 59: 132-52. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
8. Grekova A.I., Zharkova L.P. Selection of antibiotic therapy in children (Results of multicenter analytical study). *Pediatric pharmacology*. 2007; 4(4): 16-9. (in Russian)
9. Tatchenko V.K. Diagnostic and therapy in children's acute gastroenteritis. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2007; 6(3):18-23. (in Russian)
10. Luk'yanova A.M., Bekhtereva M.K., Ptichnikova N.N. Clinical and epidemiological characteristics of viral diarrhea in children. *Zhurnal infekologii*. 2014; 6(1): 60-6. (in Russian)
11. Farthing M, Salam M, Lindberg G, Dite P, Khalif I., Salazar-Lindo E. et al. *Acute diarrhea in children and adults: a global perspective*. World Gastroenterology Organisation. 2012.
12. Walker C.L., Rudan I., Liu L., Nair H., Theodoratou E., Bhutta Z.A. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet*. 2013; 381: 1405-16. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
13. Khayat N., Chirouze C., Tran T.A., et al. Clinical analysis of antibiotic treatment of acute gastroenteritis in infants and young children. *Arch Pediatr*. 2002; 9 (12): 1230-5.
14. Oldak E., Rozkiewicz D., Sulik A., Pogorzelska E., Al-Hwish M.A. Antibiotic use for acute gastroenteritis in ambulatory care of children before and after implementation the healthcare system reform in Poland. *Pol Merkur Lekarski*. 2006; 20(116): 155-8.
15. Kulichenko T.V., Bakradze M.D., Patrusheva Yu. S. Acute infectious diarrhea in children. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2009; 6(3): 97-103. (in Russian)
16. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*. 1990; 22: 259-67.
17. Yeskov K.A., Khadartsev A.A., Filatova O.E., Khadartseva K.A. Living systems from the standpoint of the theory of chaos-self-organization. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015; 22(3): 25-30. (in Russian)
18. Yagudina R.I., Serpik V.G. The methodology of cost-benefit analysis. *Farmakoekonomika. Teoriya i praktika*. 2016; 2(4): 5-9. (in Russian)
19. Uchaikin V.F. *Guideline for infective diseases in children [Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam u detey]*. (Ed A.V. Gordets, F.S. Kharlamova). Moscow; GEOTAR MED; 2004. (in Russian)
20. Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children: an integrated approach. *RMZH «Meditsinskoe obozrenie»*. 2018; 8(2): 79-82. (in Russian)
21. Lobzin Y.V., Anokhin V.A., Khaliullina S.V. Acute intestinal infections in children. A new look at the old problem. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2014; 3: 40-7. (in Russian)
22. Fisenko A.P., Kaliuzhnaia T.A., Makarova S.G., Shakhtaktinskaya F.Ch., Kurdup M.K., Tkachenko N.E. et al. Immunization against rotavirus infection as an approach to prophylaxis of acute gastroenteritis in infants. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2019; 22(3): 132-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-3-132-136>. (in Russian)

REFERENCES

1. Rose M.A. Mucosal Immunity and acute viral gastroenteritis. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2014; 10(7): 2112-4. Doi: 10.4161/hv.29605.
2. Usenko D.V., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Acute intestinal infections in children in pediatric practice: possibilities of diagnosis and therapy *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014; 13 (3): 12-20. (in Russian)
3. Bulanova I.A., Titova L.V., Samodova O.V., Feklisova L.V. Rotavirus and norovirus infections in young children in the Arkhangelsk region. *EpiNort*. 2009; 10(1): 18-24. (in Russian)
4. Glass R. I., Parashar U. D., Estes M. K. Norovirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361: 1776-85.
5. Lyman W.H., Walsh J.F., Kotch J.B., Weber D.J., Gunn E., Vinje J. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. *J. Pediatr*. 2009; 154: 253-7.

Сведения об авторах:

Кузнецова Татьяна Анатольевна, доктор мед. наук, проф. медицинского института ФГБОУ ВО «Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева», E-mail: vradi@inbox.ru

Поступила 26.08.2019
Принята в печать 20.09.2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК 616.127-06:616-005.6:577.21.08

Басаргина Е.Н., Фисенко А.П., Жарова О.П., Гандаева Л.А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Описан опыт успешного применения ресинхронизирующей терапии у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии на фоне нарушения проведения в миокарде. Вмешательство позволило купировать симптомы сердечной недостаточности и улучшить гемодинамические параметры на фоне обратного ремоделирования полости левого желудочка. Ресинхронизирующая терапия является эффективным современным инвазивным методом лечения хронической сердечной недостаточности и может быть рекомендована для пациентов, рефрактерных к медикаментозной терапии, в том числе направляемых на трансплантацию сердца.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия; дети; хроническая сердечная недостаточность; ресинхронизирующая терапия.

Для цитирования: Басаргина Е.Н., Фисенко А.П., Жарова О.П., Гандаева Л.А. Опыт применения ресинхронизирующей терапии дилатационной кардиомиопатии у детей раннего возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4): 212-218.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-212-218>

Basargina E.N., Fisenko A.P., Zharova O.P., Gandaeva L.A.

EXPERIENCE OF CARDIAC RESYNCHRONISATION THERAPY FOR DILATED CARDIOMYOPATHY IN YOUNG CHILDREN

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

The article represents the successful experience of using resynchronization therapy in young children with dilated cardiomyopathy associated with conduction disturbances. The intervention allowed reducing the heart failure symptoms and improving hemodynamic indices due to the reverse left ventricular remodeling. Resynchronization therapy is an effective modern invasive method for the treatment of chronic heart failure and can be considered as a method of treatment in patients refractory to drug therapy, including those referred for heart transplantation.

Keywords: dilated cardiomyopathy; children; chronic heart failure; cardiac resynchronization therapy.

[For citation:] Basargina E.N., Fisenko A.P., Zharova O.P., Gandaeva L.A. Experience of cardiac resynchronisation therapy for dilated cardiomyopathy in young children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 212-218. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-212-218>.

For correspondence: Elena N. Basargina, Head of the Cardiology Department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: basargina@nczd.ru

Information about authors:

Basargina E.N., <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>

Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Zharova O.P., <https://orcid.org/0000-0003-4221-8406>

Gandaeva L.A., <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 16.08.2019

Accepted 20.09.2019

Кардиомиопатия (КМП) с дилатационным фенотипом – форма патологии сердечной мышцы, характеризующаяся расширением камер сердца и сниженной сократительной способностью миокарда [1]. КМП может носить как первичный, так и вторичный характер в зависимости от причины развития заболевания [2]. Чаще всего болезнь непрерывно прогрессирует, приводя к хронической сердечной недостаточности (ХСН), нередко сопровождается желудочковыми и наджелудочковыми арит-

миями, нарушениями проводящей системы сердца с высоким риском летального исхода [3].

Нередко у детей с дилатационным фенотипом КМП по данным эхокардиографии (Эхо-КГ) выявляется асинхронное сокращение стенок левого желудочка (ЛЖ), которое может являться дополнительным фактором, ухудшающим функцию ЛЖ, приводя к замедлению левожелудочкового выброса, а также к замедленному расслаблению стенок и нарушению наполнения кровью ЛЖ [4, 5].

В настоящее время кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ), проводимая путем имплантации бивентрикулярного электрокардиостимулятора (ЭКС), входит в стандарты лечения ХСН у взрослых пациентов, она обеспечивает нормализацию электро-механического паттерна активации миокарда, улучшение функции и ремоделирования ЛЖ, уменьшение функционального класса (ФК) и смертности пациентов с ХСН [6-8]. Рекомендациями к применению КРТ у взрослых с дилатационным фенотипом КМП идиопатического или ишемического генеза (класс доказательности I) являются: низкая сократительная способность миокарда с фракцией выброса (ФВ) < 35%, полная блокада левой ножки пучка Гиса с широким комплексом QRS (>150 мс) и ФК ХСН II-IV, несмотря на адекватную медикаментозную терапию [9].

Эффективность КРТ зависит от этиологии диссинхронии миокарда (органическое или ишемическое поражение, вследствие кардиохирургической коррекции или длительной одноэлектродной стимуляции правого желудочка), особенности анатомии, степени регургитации на атриовентрикулярных клапанах, задержки проводимости [10].

У детей КРТ используется ещё недостаточно, особенно среди пациентов с дилатационным фенотипом КМП, эффективность КРТ изучалась преимущественно у больных с врожденными пороками сердца (ВПС) [10-17]. В мультицентровое ретроспективное исследование эффективности КРТ у детей и взрослых было включено 73 пациента с ВПС, 14 пациентов с врожденной полной атриовентрикулярной блокадой и 16 пациентов с КМП, из них у 10 больных был выявлен дилатационный фенотип. Возраст пациентов варьировал от 3 мес до 19 лет 6 мес на момент имплантации ЭКС. После проведения КРТ было зафиксировано улучшение ФВ ЛЖ на $12,3 \pm 13,6\%$ [11].

Предложены следующие показания к проведению КРТ у детей с нормальной анатомией сердца: ФВ < 35%, ФК СН II-IV по NYHA, широкий комплекс QRS с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) [10-12], при этом продолжительность комплекса QRS должна быть более 150 мс (в соответствии с рекомендациями для взрослых больных) [9, 18-20], однако у детей младшего возраста КРТ может быть использована и при меньшей продолжительности комплекса QRS при наличии полной блокады ножек пучка Гиса на электрокардиограмме (ЭКГ). Кроме того проведение КРТ может быть рекомендовано пациентам с перечисленными критериями, но с узким комплексом QRS, нуждающимся в имплантации нового или замене старого ЭКС [21,22].

Учитывая, что данные об эффективности КРТ у детей с КМП с дилатационным фенотипом ограничены, нами были выделены пациенты, у которых по данным Эхо-КГ отмечалось асинхронное движение стенок ЛЖ различной выраженности с последующим проведением КРТ в раннем детском возрасте.

Материалы и методы

Обследовано 106 больных с дилатационным фенотипом КМП (пациенты с Z-score конечно-

диастолического (КДР) ЛЖ >2 и ФВ ЛЖ <50 по Simpson) с дебютом заболевания в раннем возрасте (до 36 мес жизни). У 23 (21,7%) пациентов, у которых по данным Эхо-КГ выявлены критерии некомпактного миокарда ЛЖ, диагностирована некомпактная кардиомиопатия (НКМП), среди них 12 (52,2%) мальчиков, у 83 (78,3%) пациентов диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) различной этиологии (идиопатическая, наследственная, поствоспалительная, коронарогенная) из них 40 (48,2%) мальчиков [4, 23]. Среди 106 пациентов с дилатационным фенотипом КМП у 12 детей по данным Эхо-КГ отмечалось асинхронное движение стенок ЛЖ различной выраженности, из них у 11 пациентов была диагностирована ДКМП, у 1 пациента – НКМП.

Всем больным было проведено комплексное обследование, включающее анализ анамнеза, истории развития болезни, лечения, проводимого до поступления в кардиологическое отделение, жалоб, данных клинического осмотра, лабораторного и инструментального исследования, включая определение содержания натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке крови, проведение ЭКГ, ЭхоКГ, суточного мониторирования ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки. По показаниям детям проводились МСКТ, МРТ, молекулярно-генетическая диагностика, перфузионная сцинтиграфия миокарда [24]. Степень недостаточности кровообращения оценивалась в соответствии с балльной шкалой оценки тяжести ХСН у детей по R.D. Ross (2012). Протоколы обследования и лечения одобрены локальным этическим комитетом.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При отсутствии нормального распределения признака оперировали медианой (Me) с указанием 25-75 перцентилей, а также минимального и максимального значений признака. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Нами представлены данные обследования 12 больных раннего возраста с КМП и выявленной асинхронией стенок ЛЖ, рассматриваемой как фактор провоцирующий и поддерживающий дисфункцию миокарда. Основные показатели клинико-инструментального обследования этих больных представлены в табл. 1.

При первой госпитализации в отделение только 3 больных имели нарушения кровообращения, соответствующие ХСН I и 2А стадии, у половины детей отмечались выраженные симптомы ХСН 2Б-3 стадии. По данным ЭКГ у всех больных отмечались нарушения внутрижелудочковой проводимости разной степени выраженности, у 4 детей была выявлена ПБЛНПГ.

По данным рентгенографии органов грудной клетки у 11 больных была установлена кардиомегалия, медиана кардио-торакального индекса (КТИ) составила 65 (59,5;68), у 2-х пациентов в дебюте заболевания КТИ составил 70%.

У всех детей в дебюте заболевания по данным Эхо-КГ было выявлено ремоделирование ЛЖ с выраженным снижением сократительной способности миокарда. У 3-х пациентов отмечена умеренная дилатация ЛЖ, при этом конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ составил 3-4 стандартных отклонения от нормы, у 9 детей в дебюте заболевания показатель Z-score КДР ЛЖ составил более 4 стандартных отклонений. Медиана Z-score КДР ЛЖ составила 5,63 (4,26;9,19). Размеры левого предсердия были увеличены у 4 пациентов, медиана Z-score левого предсердия составила 1,59 (1,22;4,62). ФВ ЛЖ (по Simpson) была

значительно уменьшена у всех больных в дебюте заболевания, медиана показателя составила 30 (27;35), в половине случаев ФВ ЛЖ составила менее 30%. У 7 больных исходно отмечалась недостаточность митрального клапана, у 2-х больных легкой степени, у 3-х – средней и у 2-х детей – тяжелой. У 6 пациентов отмечена недостаточность трикуспидального клапана легкой и средней степени. У 5 пациентов отмечены ЭхоКГ- признаки легочной гипертензии.

В качестве лабораторного маркера тяжести ХСН у 10 больных был использован анализ сывороточного содержания NT-proBNP. Выявлено, что уровень

Таблица 1
Данные обследования пациентов с асинхронным сокращением миокарда левого желудочка (n=12).

Пациент	Пол	Диагноз	Возраст дебюта заболевания, мес	Возраст 1 госп., мес	ФК ХСН по Ross	NT-proBNP, пг/мл	ЭКГ	QRS, мс	КТИ, %	ЭхоКГ			КРТ, возраст проведения
										Z-score КДР ЛЖ	Z-score ЛП	ФВ, %	
1	ж	ДКМП	3	35	II	527	Неполная блокада задней ветви ЛНПГ, полная блокада ПНПГ	130	68	5,78	0,82	24	Нет
2	м	ДКМП	1	15	II	564	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	90	69	3,97	1,36	29	Нет
3	ж	ДКМП	1	24	II	6272	Полная блокада задней ветви ЛНПГ, неполная блокада ПНПГ	133	65	10,5	6,15	25	Нет
4	д	ДКМП	6	10	II	3756	Полная блокада ЛНПГ	160	65	7,98	4,09	29	Да, 1 г 10 мес
5	м	ДКМП	0	2	I	989	Неполная блокада ПНПГ	70	62	4,55	1,55	42	Нет
6	ж	ДКМП	1	2	III	35670	Полная блокада ЛНПГ	140	57	5,63	0,57	21	Да, 2 г 8 мес
7	м	ДКМП	6	11	II	587	Неполная блокада ПНПГ	90	51	4,3	1,08	33	Нет
8	М	ДКМП	4	5	III	7720	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	80	67	3,47	1,72	25	Нет
9	м	ДКМП	1	5	I	672	Неполная блокада ПНПГ	88	56	3,75	1,59	30	Нет
10	д	ДКМП	2	9	III-IV	Нет данных	Полная блокада ЛНПГ	140	70	10,4	5,15	35	Да, 2 г 5 мес
11	м	Некомпактный миокард	3	11	II	Нет данных	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	90	64	6,36	0,88	40	Да, 3 г 4 мес
12	м	ДКМП	1	18	II	3227	Полная блокада ЛНПГ	130	64	8,92	4,1	25	Да, 1 г 11 мес

NT-proBNP был увеличен у всех больных, медиана показателя составила 3765 (672;7720) пг/мл. (норма до 83 пг/мл).

Всем пациентам была назначена комплексная терапия ХСН (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты рецепторов альдостерона, сердечные гликозиды). У 7 больных на фоне медикаментозного лечения было отмечено уменьшение симптомов недостаточности кровообращения и соответственно переход стадии ХСН из 2Б в 2А-1, обратное развитие ремоделирования миокарда и повышение ФВ ЛЖ, уменьшение КТИ и снижение уровня NTproBNP, свидетельствующие об уменьшении выраженности перегрузки миокарда.

У 5 больных, несмотря на комплексное медикаментозное лечение, сохранялись выраженные симптомы ХСН, соответствующие III-IVФК ХСН по Ross, не отмечалось обратного ремоделирования ЛЖ, а регистрировалось нарастание дилатации ЛЖ, сохранялось выраженное снижение сократительной способности миокарда с ФВ ЛЖ < 35-40%. По ЭКГ у 4 из 5 пациентов отмечалась морфология ПБЛНПГ с широким комплексом QRS от 130 до 170 мс, в 1 случае ширина комплекса QRS составила 100 мс, однако у данного пациента был синдром слабости синусового узла (см. табл. 1).

В связи с этим у 4 больных с отсутствием положительной динамики на фоне терапии, были определены показания к проведению КРТ терапии: ФВ<35%, ФК СН II-IV по NYHA, широкий комплекс QRS с морфологией ПБЛНПГ. У пациента с синдромом слабости синусового узла основным показанием к имплантации кардиостимулятора являлись эпизоды синкопальных состояний, однако с учетом имеющейся КМП было принято решение о целесообразности имплантации бивентрикулярного кардиостимулятора. КРТ была успешно проведена у 5 больных, она сопровождалась улучшением самочувствия, повышением толерантности к нагрузкам, купированием симптомов застойной ХСН, уменьшением размеров полостей сердца и повышением сократительной способности миокарда. Результаты обследования больных после имплантации бивентрикулярного кардиостимулятора представлены в табл. 2.

Клинический пример (больная № 4). Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне ОРВИ на сроке 24-25 нед, хронической фетоплацентарной недостаточности, физиологических родов в срок. Масса тела при рождении 3110 г, длина тела 51 см, оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии неотягощена, родители девочки обследованы (ЭКГ, Эхо-КГ – без патологии). В роддоме был выслушан систолический шум, по ЭКГ выявлена ПБЛНПГ по ЭхоКГ – открытый артериальный проток 1,6 мм, открытое овальное окно 2,5 мм, полости сердца нормальных размеров, сократительная способность левого желудочка в норме. Девочка наблюдалась кардиологом по месту жительства, получала курсы метаболической терапии. В возрасте 6 мес жизни проведен контроль ЭКГ, сохранялась ПБЛНПГ, признаки перегрузки правого предсердия.

Госпитализирована в стационар по месту жительства, при поступлении выражены симптомы сердечной недостаточности: кожные покровы с сероватым оттенком, одышка в покое с ЧДД до 60/мин, приглушенность тонов сердца, тахикардия с ЧСС до 160/мин, систоло-диастолический шум, гепатомегалия до +3 см из-под края правой реберной дуги. По данным ЭхоКГ выявлена выраженная дилатация левых отделов сердца, резкое снижение ФВ до 22%, расширение фиброзного кольца митрального клапана с недостаточностью 2-3 степени, легочная гипертензия (давление в легочной артерии 46 мм рт. ст.). Выставлен диагноз – дилатационная кардиомиопатия, назначена терапия ХСН: сердечные гликозиды (дигоксин), ингибиторы АПФ (каптоприл), бета-блокаторы (карведилол), диуретическая терапия (спиронолактон, фуросемид), на фоне терапии существенной динамики в состоянии ребенка не отмечено.

В кардиологическом отделении больная наблюдается с 9 мес. При поступлении состояние расценивалось как тяжелое за счёт выраженных симптомов ХСН: кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз, гипергидроз при беспокойстве, одышка в покое с втяжением уступчивых мест грудной клетки, выбухание области сердца с расширением границ относительной тупости сердца перкуторно влево до передней аксиллярной линии, приглушенность тонов сердца, дующий систолический шум над всей областью сердца, проводящийся в левую аксиллярную область и на спину, печень +1 из-под края правой реберной дуги. В анализе крови повышение уровня NT-proBNP до 2471 при норме до 83 пг/мл. ЭКГ: ПБЛНПГ (комплекс QRS 160 мс), признаки гипертрофии левых камер сердца. ЭхоКГ: дилатация левых отделов сердца – ЛП 29х32 мм (Z-score = 4,09), КДР ЛЖ 46 мм (Z-score = 7,98), асинхрония апикальных и средних сегментов межжелудочковой перегородки, снижение ФВ до 29% по Simpson, недостаточность митрального клапана 2-3 степени, трикуспидального клапана 1-2 степени, легочная гипертензия (43 мм рт. ст.). По данным рентгенограммы органов грудной клетки в прямой проекции кардиомегалия с КТИ 65%, усиление легочного рисунка по сосудистому типу. По балльной шкале по R.D. Ross 13 баллов, что соответствовало 3 ФК. Исключена метаболическая этиология заболевания. Девочка продолжала получать комплексную терапию ХСН. Учитывая возраст, выявленные изменения на ЭКГ сразу после рождения, нельзя исключить врожденный характер постнатального повреждения миокарда, проведен курс ВВИГ 2 г/кг/курс. Несмотря на проводимую медикаментозную терапию, состояние ребёнка оставалось тяжёлым, при повторном обследовании через 4 мес по ЭхоКГ отрицательная динамика в виде нарастания размеров полостей сердца – ЛП 31,55х37,64 (Z-score = 4,5), КДР ЛЖ 53 мм (Z-score = 8,8), ФВ ЛЖ 26 % по Simpson, индекс сферичности ЛЖ = 0,98, нарастание регургитации на митральном клапане до тотальной. В возрасте 1 г. 10 мес больной была выполнена имплантация трехкамерного электрокардиостимулятора St.Jude Medical ANTHEM PM SN2752907 в НИИ кардиологии (Томск). Послеоперационное состояние удовлетворительное, симптомы

Таблица 2

Динамика показателей клинико-инструментального обследования больных после кардиоресинхронизирующей терапии

Показатель	Пациент № 4		Пациент № 6		Пациент № 10		Пациент № 11		Пациент № 12	
Сроки наблюдения	До	Спустя 10 мес	До	Спустя 4 мес	До	Спустя 12 мес	До	Спустя 6 мес	До	Спустя 12 мес
ФК ХСН	III	I	III	II	III-IV	I	III	II	III	II
NTproBNP, пг/мл	2122	52	3528	714	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	2975	798
КТИ, %	66	56	65	63	69	53	65	55	68	63
КДР ЛЖ, Z-score	8,8	2,1	6,5	4,89	9,6	1,3	7,37	3,22	10,8	7,2
ЛП, Z-score	3,7	0,7	3,4	1,5	4,5	0,5	2,1	0,44	5,8	3
ФВ ЛЖ, %	33	54	24		34	56	40	52	17	63

перационный период протекал без осложнений, состояние улучшилось: повысилась толерантность к физической нагрузке, меньше выражена потливость, купирована одышка. Спустя 4 мес после проведения ресинхронизирующей терапии по ЭхоКГ уменьшение КДР ЛЖ до 40 мм (Z-score = 4,19), улучшилась сократительная способность миокарда с ФВ 41% по Simpson, уменьшилась регургитация на атриовентрикулярных клапанах, легочной гипертензии нет. В крови содержание NT-proBNP уменьшилось до 150 пг/мл. По данным рентгенограммы органов грудной клетки значительно уменьшились размеры сердца, КТИ 53%. С учетом положительной динамики были отменены сердечные гликозиды, минимизирована диуретическая терапия. Через 10 мес после проведения ресинхронизирующей терапии общее состояние ребенка удовлетворительное, девочка активная, толерантность к физической нагрузке не снижена, прибавила в весе 2,5 кг, выросла на 12 см, уровень NT-proBNP нормализовался (52 пг/мл), по ЭхоКГ уменьшение КДР ЛЖ до 36 мм (Z-score=2,17), нормализовались размеры предсердий и сократительная функция миокарда (ФВ 54% по Simpson), сохраняется умеренная недостаточность митрального клапана. Девочка продолжает получать комплексную терапию ХСН, включая ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона.

Обсуждение

Нами обследованы больные раннего возраста с тяжелым течением дилатационного фенотипа КМП с асинхронией движения стенок ЛЖ. У 3-х детей ДКМП развилась на фоне нарушения проведения в миокарде и сопутствующей ему асинхронии движения стенок ЛЖ, приводящей к нарастающему ухудшению систоло-диастолической функции ЛЖ. У одного больного был диагностирован некомпактный миокард ЛЖ без выраженного нарушения проведения, однако выявленная сопутствующая патология (синдром слабости синусового узла, синкопальные

состояния) обусловила необходимость имплантации ЭКС. У всех больных было прогрессирующее течение ХСН, рефрактерной к комплексной медикаментозной терапии. Ресинхронизирующая терапия была проведена пациентам в возрасте от 1 г. 10 мес до 3 лет 4 мес, во всех случаях хирургическое вмешательство прошло без осложнений. Эффективность КРТ определена у всех 5 больных. После имплантации БВС у детей были купированы симптомы ХСН, определено уменьшение размеров полостей сердца и улучшение сократительной функции миокарда. По данным литературы у больных с ДКМП на фоне ПБЛНП широкий комплекс QRS, асинхронное сокращение стенок ЛЖ, низкая сократимость ЛЖ, высокий функциональный класс ХСН являлись показанием к проведению ресинхронизирующей терапии и обусловили ее эффективность [11, 12, 25]. При этом у больных с некомпактной КМП, сопровождающейся неспецифической внутрижелудочковой блокадой и шириной комплекса QRS 100 мс, после имплантации БВС была отмечена положительная динамика в виде уменьшения степени ремоделирования ЛЖ и улучшения его сократимости.

В нашем исследовании пациенты, которым была проведена КРТ, имели крайне тяжелый характер поражения сердца, у всех отмечалась выраженная кардиомегалия, значительное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, что определяло клинику выраженной ХСН. При этом, назначение терапии, направленной на купирование симптомов ХСН, в том числе высоких доз диуретических препаратов, оказалось неэффективным. При наблюдении в динамике отмечалось нарастание КДР ЛЖ, прогрессировало снижение сократительной способности миокарда, нарастала митральная недостаточность за счёт аннулоэктазии фиброзного кольца митрального клапана на фоне выраженной дилатации ЛЖ. После проведения КРТ в течение 4-6 мес отмечалась положительная динамика, как клинического состояния, так и показателей лабораторно-инструментального обследования. После ресинхронизирующей терапии дети

продолжают регулярное обследование, получают медикаментозную терапию. На фоне улучшения сердечной функции и обратного развития ремоделирования миокарда стало возможным уменьшить медикаментозную нагрузку, в ряде случаев снизить дозу или отменить диуретические препараты. У одной больной была проведена постепенная отмена лечения. По данным ретроспективных исследований до 40% больных детей, стоявших в листе ожидания на трансплантацию сердца, после проведения ресинхронизирующей терапии, были удалены из листа ожидания трансплантации сердца вследствие хорошего эффекта данного вида лечения [26].

Таким образом, ресинхронизирующая терапия ХСН у детей позволяет добиться улучшения сердечной функции при тяжёлом, торпидном течении ДКМП. Применение КРТ требует тщательного анализа показаний и противопоказаний к её применению, а также динамического комплексного наблюдения за пациентом после проведения вмешательства. Наши наблюдения позволяют полагать, что все дети с кардиомиопатией и сердечной недостаточностью, у которых отмечаются нарушения проводимости с широким комплексом QRS, нуждаются в проведении исследования на наличие электромеханической диссинхронии для решения вопроса о возможности проведения ресинхронизирующей терапии [26].

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1; 2; 5-21; 25; 26 см. в списке References)

3. Басаргина Е.Н. Течение и исходы дилатационной кардиомиопатии у детей. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2005; 5:39-42.
4. Умарова М.К., Басаргина Е.Н., Смирнов И.Е. Некомпактный миокард левого желудочка у детей: клинические проявления и прогноз. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(3): 174-82.
22. Янушек Я., Ковалёв И.А., Кубус П., Чернышёв А.А., Кривощёков Е.В., Криволапов С.Н. и соавт. Кардиоресинхронизирующая терапия в лечении сердечной недостаточности у детей. *Кардиология*, 2015; 15(2): 87-95.
23. Басаргина Е.Н., Умарова М.К., Савостьянов К.В., Деревнина Ю.В., Смирнов И.Е. Частота тромботических осложнений и особенности генотипов полиморфных маркеров генов гемостаза у детей с некомпактной кардиомиопатией. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(3): 139-44. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-3-139-144.
24. Комарова Н.Л., Сиденко А.В., Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Басаргина Е.Н., Федорова Н.В., Калашникова Ю.В. Перфузионная сцинтиграфия миокарда при различных формах патологии сердца у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(6): 364-71.

REFERENCES

- ventricular myocardium in children: clinical manifestations and prognosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2016; 19 (3): 174-82. (in Russian)
5. Kass DA. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization. *Heart Rhythm*. 2009; 6(11): 1660-5. Doi: 10.1016/j.hrthm.2009.08.017.
6. Kirk JA, Kass DA. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. *Circ Res*. 2013; 113(6): 765-76. Doi: 10.1161/circresaha.113.300270.
7. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland J, Gitt A et al. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronization therapy in 11 088 patients—who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(6): 1039-51. Doi: 10.1002/ehjhf.1142.
8. Lund LH, Benson L, Stahlberg M, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U et al. Age, prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block, and utilization of cardiac resynchronization therapy: findings from 14,713 patients in the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 1073-81. Doi: 10.1002/ehjhf.162.
9. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA et al. Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2013; 15(8): 1070-118. Doi: 10.1093/europace/eut206.
10. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS et al. ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(3): e6-75. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.007.
11. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khalik H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O et al. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart*. 2009; 95(14): 1165-71. Doi: 10.1136/hrt.2008.160465.
12. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(12): 2277-83. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.096.
13. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Friedman JK et al. Cardiac resynchronization therapy [and multisite pacing] in pediatric and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20(1): 58-65. Doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01274.x.
14. Janousek J, Tomek V, Chaloupecký VA, Reich O, Gebauer RA, Kautzner J, Hucín B. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1927-31. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.044.
15. Strieper M, Karpawich P, Frias P, Gooden K, Ketchum D, Fyfe D, et al. Initial experience with cardiac resynchronization therapy for ventricular dysfunction in young patients with surgically operated congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 1352-4. Doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.134.
16. Moak JP, Hasbani K, Ramwell C, Freedenberg V, Berger JT, Di-Russo G, et al. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Oct; 17(10): 1068-71. Doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00565.x.
17. Khairy P, Fournier A, Thibault B, Dubuc M, Thérien J, Vobecky SJ. Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2006 May 10; 109(2): 160-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.06.065.
18. Jauvert G, Rousseau-Paziaud J, Villain E, Iserin L, Hidden-Lucet F, Ladouceur M, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on echocardiographic indices, functional capacity, and clinical outcomes of patients with a systemic right ventricle. *Europace*. 2009 Feb; 11(2): 184-90. doi: 10.1093/europace/eun319.
19. Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J. Daubert JC, Drexler H, Ector H et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2007; 8(18): 2256-95. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm305.
20. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *Eur Heart J*. 2010; 31(21): 2677-87. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq337.
21. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich

- PA, Jessup M et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(12): 1318-68. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.017.
22. Janushek Ya., Kovalev I.A., Kubus P., Chernyshev A.A., Krivoshechov E.V., Krivolapov S.N. et al. Cardioresynchronizing therapy in the treatment of heart failure in children. *Kardiologiya.* 2015; 15(2): 87-95. (in Russian)
 23. Basargina E.L., Umarova M.K., Savostyanov K.V., Derevnina Yu.V., Smirnov I.E. The incidence of thrombotic complications and genotypes of polymorphic markers of hemostatic genes in children with non-compact cardiomyopathy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(3): 139-44. (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-3-139-144.
 24. Komarova N.L., Sidenko A.V., Smirnov I.E., Gerasimova N.P., Basargina E.L., Fedorova N.V., Kalashnikova Yu.V. Myocardial perfusion scintigraphy in various forms of cardiac pathology in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(6): 364-71 (In Russian). DOI: 10.18821/1560-9561-2017-3-6-364-371.
 25. Hauser J, Michel-Behnke I, Khazen C, Laufer G, Pees C. Successful cardiac resynchronization therapy in a 1.5-year-old girl with dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation. *Int J Cardiol.* 2013; 167(4): 83-4. Doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.161.
 26. Friedberg MK, Roche SL, Balasingam M, Stephenson E, Slorach C, Fackoury C, Kantor PF. Evaluation of mechanical dyssynchrony in children with idiopathic dilated cardiomyopathy and associated clinical outcomes. *Am J Cardiol.* 2008; 101(8): 1191-5. Doi: 10.1016/j.amjcard.2007.12.017.

Поступила 16.08.2019
Принята в печать 20.09.2019

Сведения об авторах:

Фисенко Андрей Петрович, доктор мед. наук, проф., директор «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Жарова Ольга Павловна**, науч. сотр., врач кардиологического отд-ния «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Гандаева Лейла Ахатовна**, канд. мед. наук, науч. сотр., врач кардиологического отд-ния «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК 616.127-06:616-005.6:577.21.08

Жарова О.П., Басаргина Е.Н., Фисенко А.П., Гандаева Л.А., Деревнина Ю.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», 119991, г. Москва, Россия, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Дилатационная кардиомиопатия у детей является грозным заболеванием с потенциально неблагоприятным исходом. Тем не менее, клиническая практика показала, что дети в раннем возрасте имеют более высокую способность к восстановлению сердечной функции, что требует активного подхода к назначению медикаментозной терапии. В настоящее время комбинированная терапия хронической сердечной недостаточности, включающая ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, демонстрирует высокую эффективность как в уменьшении выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности, так и в улучшении или стабилизации лабораторно-инструментальных показателей. Раннее и адекватное назначение медикаментозной терапии позволяет улучшить прогноз заболевания и предотвратить неблагоприятный исход.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия; дети; хроническая сердечная недостаточность; медикаментозная терапия; иАПФ; бета-блокаторы.

Для цитирования: Жарова О.П., Басаргина Е.Н., Фисенко А.П., Гандаева Л.А., Деревнина Ю.В., Эффективность медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у детей раннего возраста с дилатационной кардиомиопатией. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4):219-225. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-219-225>.

Zharova O.P., Basargina E.N., Fisenko A.P., Gandaeva L.A., Derevnina Yu.V.

EFFICACY OF DRUG THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE IN YOUNG CHILDREN WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Dilated cardiomyopathy in children is a very serious disorder with a poor outcome. However, clinical practice has shown that young children have a higher capability to recover cardiac function, which requires an active approach to the prescription of drug therapy. Currently, the combined therapy of chronic heart failure, including ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists, diuretics, demonstrates high efficiency in reducing the severity of heart failure symptoms, and in improving or stabilizing laboratory and instrumental parameters. Early and adequate administration of drug therapy can improve the prognosis of the disease and prevent an adverse outcome.

Key words: dilated cardiomyopathy; children; chronic heart failure; drug therapy; ACE inhibitors; beta-blockers.

For citation: Zharova O.P., Basargina E.N., Fisenko A.P., Gandaeva L.A., Derevnina Yu.V. Efficacy of drug therapy of chronic heart failure in young children with dilated cardiomyopathy. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 219-225. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-219-225>.

For correspondence: *Elena N. Basargina*, Head of the Cardiology Department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: basargina@nczd.ru

Information about authors:

Zharova O.P., <https://orcid.org/0000-0003-4221-8406>
Basargina E.N., <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Gandaeva L.A., <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>
Derevnina Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-6394-4020>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 16.08.2019

Accepted 20.09.2019

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – гетерогенная группа различных форм патологии сердца, связанная между собой общим фенотипом дилатации его полостей. Этиологически ДКМП у детей значительно отличаются от взрослых, болезнь может иметь вторичный, наследственный и идиопатический характер [1, 2]. Ежегодная заболеваемость составляет 1,13 на 100 тысяч детей [1], ДКМП нередко служит причиной сердечной недостаточности (СН) у детей и является частой причиной трансплантации сердца (ТС) у детей старше 1 года жизни [3]. Болезнь характеризуется неблагоприятным прогнозом. Выжи-

тический характер [1, 2]. Ежегодная заболеваемость составляет 1,13 на 100 тысяч детей [1], ДКМП нередко служит причиной сердечной недостаточности (СН) у детей и является частой причиной трансплантации сердца (ТС) у детей старше 1 года жизни [3]. Болезнь характеризуется неблагоприятным прогнозом. Выжи-

ваемость у детей в течение 1 года составляет 65-72% [4-6]. По данным Международного общества трансплантации сердца и легких доля КМП в структуре причин ТС составляет 37% среди детей до 1 года, увеличиваясь до 54% в возрасте 11-17 лет, при этом более 50% случаев приходится на ДКМП [7]. Тем не менее, выживаемость детей с ДКМП улучшилась: в период с 1990 по 1999 гг. и в течение 2000-2009 гг. смертность составила 18% и 9% соответственно, несмотря на то, что частота ТС осталась прежней. Такую динамику связывают с улучшением диагностики, ранним назначением терапии ингибиторами АПФ (иАПФ) и бета-блокаторами на длительный срок, использованием систем вспомогательного кровообращения в качестве «моста к выздоровлению», а также с мультидисциплинарным подходом к лечению ХСН у этих больных [8]. В последнее время отмечается, что дети в раннем возрасте могут иметь увеличенную способность к восстановлению миокарда, что обуславливает необходимость изучения особенностей развития и течения КМП у детей, а также особый подход к лечению таких больных, который позволит избежать ТС в критический период. Среди детей раннего возраста с 2006-2012 гг. выживаемость в течение одного года после диагностики ДКМП составила 97%, 5-летняя выживаемость – 86%, что связано со стратегией раннего назначения комбинированной терапии иАПФ и бета-блокаторами [9].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является основным клиническим проявлением ДКМП, в дебюте заболевания симптомы ХСН регистрируются в 70-90% случаев, при этом исходная степень тяжести СН коррелирует с прогнозом заболевания [9-13]. Целью медикаментозной терапии при ДКМП у детей является уменьшение выраженности симптомов ХСН путем прерывания избыточной нейрогуморальной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпат-адреналовой систем (САС), приводящей к вазоконстрикции, задержке натрия, жидкости и последующему ремоделированию миокарда, приводящему к еще большему нарастанию тяжести СН [10].

По данным педиатрического регистра кардиомиопатий 84% пациентов с идиопатической ДКМП получали терапию, направленную на коррекцию симптомов ХСН, среди детей, имеющих II и более функциональный класс ХСН, данная цифра составляла 93% [14, 15].

Одной из важнейших групп препаратов в лечении ХСН являются иАПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина), тормозящие активацию РААС и ингибирующие активацию САС [10]. Доказана безусловная эффективность иАПФ в терапии ХСН, уменьшение частоты повторных госпитализаций и летальных исходов [17-19]. У детей с ХСН было показано положительное влияние иАПФ на набор массы тела, уменьшение одышки и выживание в течение 2-х лет [20, 21]. Установлена эффективность иАПФ в коррекции нарушений функции левого желудочка у детей с антрациклиновой КМП и нейромышечными заболеваниями [22, 23]. В настоящее время иАПФ рекомендованы к применению у детей с СН и левожелудочковой систолической дисфункцией [24, 25].

В соответствии с рекомендациями по лечению ХСН у взрослых, всем пациентам с ФК II ХСН и выше показано назначение бета-блокаторов [18]. Применение бета-блокатора карведилола у детей с тяжелой ХСН и низкой ФВ (<30%) показало высокую эффективность препарата в предотвращении летального исхода путем улучшения сократительной способности миокарда и клинического статуса больных [17, 26, 28]. Плацебо-контролируемые исследования эффективности карведилола у детей с ХСН на фоне ДКМП показало значимое улучшение показателей ЭХО-КГ, снижение уровня NT-proBNP и уменьшение клинических симптомов ХСН [29, 30].

Для лечения ХСН необходимо также назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), снижающих выраженность фиброза миокарда и уменьшающих степень ремоделирования миокарда [31, 32]. В педиатрической практике допускают применение данной группы препаратов совместно с иАПФ и бета-блокаторами [33].

Дигоксин долгое время считался основным препаратом для лечения ХСН, назначаясь для повышения сократительной способности левого желудочка. В настоящее время патогенетически обоснованным считается назначение небольших доз дигоксина у детей с систолической ХСН, что обусловлено эффектом снижения нейрогуморальной активации в виде снижения уровня катехоламинов и активности РААС [10].

Мочегонные препараты являются ключевой группой препаратов в лечении ХСН. Они снижают преднагрузку на сердце и давление в легочных сосудах, устраняют внутренние и периферические отеки, улучшают состояние внутренних органов и обменных процессов в организме [10]. Их применение вызывает уменьшение симптомов ХСН, улучшение толерантности к физической нагрузке и снижение риска летального исхода. При симптоматической СН считается оправданным применение петлевых диуретиков у детей [34].

Однако анализ эффективности медикаментозной терапии ХСН при ДКМП в раннем детском возрасте ещё не проводился, не разработаны алгоритмы назначения и отмены различных групп лекарственных средств (ЛС) в зависимости от степени СН, что определило необходимость проведения данного исследования, целью которого явилась оценка эффективности современной комплексной терапии ХСН у детей с дилатационным фенотипом КМП.

Материалы и методы

В исследование было включено 106 пациентов с дебютом ДКМП в возрасте до 3-х лет. Дети, у которых ремоделирование левого желудочка было ассоциировано с врожденным пороком сердца, не включались в исследование. Среди наблюдавшихся больных было 43 мальчика (40,6%). Средний возраст дебюта заболевания составил $3,99 \pm 4,56$ мес. Средний возраст на момент включения в исследование составил $13,37 \pm 9,88$ мес, средняя продолжительность наблюдения составила $31,06 \pm 24,02$ мес.

Все пациенты были комплексно обследованы с анализом анамнеза, истории развития заболевания, лечения, проводимого по месту жительства, жалоб, данных клинического осмотра и определения натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в сыворотке крови, а также данных ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ, эхокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки. По показаниям больным проводились МСКТ и МРТ, молекулярно-генетическая диагностика, перфузионная сцинтиграфия миокарда [27]. Степень недостаточности кровообращения оценивалась в соответствии с балльной шкалой оценки тяжести ХСН у детей по R.D. Ross (2012).

Протоколы обследования и лечения одобрены локальным этическим комитетом.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Различия между группами определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона и U-критерия Манна-Уитни. Для оценки корреляции использовали коэффициент Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование при анализе тяжести ХСН с помощью балльной шкалы среди общего числа пациентов I ФК ХСН диагностирован у 35,9% пациентов (1-я группа), II ФК ХСН у 31,1% пациентов (2-я группа), III ФК ХСН у 28,3% пациентов, IV ФК ХСН выявлен у 4,72% пациентов. Для проведения статистического анализа пациенты с III и IV ФК ХСН были объединены (3-я группа).

По месту жительства с целью терапии ХСН назначались сердечные гликозиды (у 65% пациентов) и диуретики – в большинстве случаев калийсберегающие (63%), реже петлевые (39,6%), в единичных случаях – тиазидные (4,7%). Терапия иАПФ была назначена лишь 36 детям (34%), как правило, в дозе ниже терапевтической, кроме того, не соблюдалась необхо-

димая кратность приема препарата. Бета-блокаторы были назначены 17 пациентам (16%), также в дозе, не соответствующей клиническим рекомендациям.

При первой госпитализации в кардиологическое отделение всем пациентам назначалось лечение в зависимости от степени тяжести поражения сердца, оцениваемой по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. Титрование доз препаратов проводилось по принятой схеме, что позволяло не только быстро достичь терапевтической дозировки, но и избежать побочных эффектов, таких как снижение ЧСС и АД. Среди ингибиторов АПФ чаще всего использовался каптоприл по 0,1 мг/кг/сут, доза распределялась на 3 приема и через 1 сут удваивалась, до достижения терапевтической дозировки 1-2 мг/кг/сут под контролем ЧСС и АД. Аналогичным образом назначались другие препараты из группы иАПФ. Среди бета-блокаторов чаще применяли карведилол по 0,6-1 мг/кг/сут и бисопролол 0,1-0,4 мг/кг/сут, разделенный на 2 приема. Бета-блокаторы назначались в начальной дозе, составляющей 1/10 от целевой, под контролем ЧСС и АД, параллельно с ингибиторами АПФ, соблюдая чередование дней подъема дозировки этих двух групп препаратов. Для блокады рецепторов альдостерона использовали спиронолактон по 0,5 мг/кг/сут однократно, либо торасемид, обладающий также антифибротической активностью, в индивидуальной дозе. Диуретические препараты (фуросемид, торасемид, гидрохлортиазид) применялись в минимальной действующей дозе, подбор проводился индивидуально. Дигоксин назначали пациентам с ФВ ЛЖ < 40-50% по 3-6 мкг/кг/сут однократно.

Нужно отметить, что большая часть препаратов для лечения ХСН, включая иАПФ и бета-блокаторы, не разрешена к применению у детей в РФ, данные препараты применялись *off label*, после получения от представителя пациента подписанного информированного согласия на применение препарата и разрешения локального регулирующего органа.

Таблица 1

Частота назначения препаратов для лечения ХСН в зависимости от функционального класса ХСН

Группа препаратов	1-я группа I ФК ХСН, (n=38)		2-я группа II ФК ХСН, (n=33)		3-я группа III-IV ФК ХСН, (n=35)		Всего (n=106)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ингибиторы АПФ	38	100	33	100	35	100	106	100
Бета-блокаторы	32	84,2	27	81,8	34	97,1	93	87,7
Петлевые диуретики:								
- фуросемид	10	26,2	25	75,6	35	100	70	66
- торасемид	5	13,1	5	15,2	1	2,9	11	10,4
Тиазидные диуретики	13	34,2	3	9,1	0	0	16	15,1
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	14	36,8	26	78,8	27	77,1	67	63,2
Сердечные гликозиды	16	42,1	25	75,8	35	100	76	71,7

Таблица 2

Динамика показателей клинико-лабораторного обследования больных на фоне лечения хронической сердечной недостаточности

Показатель	1-я группа (I ФК ХСН)					2-я группа (II ФК ХСН)					3-я группа (III-IV ФК ХСН)				
	Исходно	6 мес	1 год	3 года	5 лет	Исходно	6 мес	1 год	3 года	5 лет	Исходно	6 мес	1 год	3 года	5 лет
NT-proBNP, пг/мл	380 (89;587)	153 (73;75; 309,25)*	112 (37,5; 212,75)***	45 (24,5; 100)***	50,5 (23,5; 117,75)***	960,5 (560,68; 1591,25)	396 (221; 551,5)	180 (75; 285,5)**	132 (32; 145)*	51 (21,5; 126,5)*	6784 (3536; 11536)	2024 (550; 3709)**	1290 (403; 2343)***	384,5 (245; 971)*	537,5 (67; 2034)**
КТИ, %	58 (55;62)	57 (53; 60,25)	56 (53; 57,5)*	53 (52; 55)***	50 (48,25; 52)***	63,5 (58; 67)	61 (57; 65)	59 (56,75; 63)	56 (55; 61)*	53 (50,75; 56)***	67 (64; 72)	66 (64;70)	67 (64,5;68)	64,5 (63; 66,5)*	59 (55,65)***
Z-score КДР ЛЖ	2,9 (2,16; 4,29)	1,505 (0,72; 2,43)***	1,84 (0,8; 2,61)***	1,41 (0,95; 2,02)***	1,92 (0,89; 2,53)**	4,24 (2,66; 5,81)	3,55 (1,25; 4,58)*	2,61 (0,94; 3,94)***	1,11 (0,5; 2,77)***	1,68 (0,67; 2,44)***	6,885 (5,63; 8,74)	6,52 (4,24; 7,8)*	5,77 (3,76;7,18)*	4,72 (3,17; 6,21)***	4,21 (2,21; 5,58)***
Z-score разме-ров ЛП	0,71 (0,05; 1,23)	0,44 (-0,82; 1,33)	0,43 (-0,08; 1,33)	0,83 (-0,01; 1,27)	0,76 (0,67; 1,61)	1,315 (0,365; 2,535)	0,98 (0,46; 1,84)	0,7 (0,05; 0,54)	0,97 (0,63; 2,1)	1,45 (0,92; 1,79)	3,04 (1,28; 4,09)	2,99 (2,29; 3,84)	2,69 (2,12;3,52)	2,22 (0,53; 2,68)*	3,48 (1,42; 4,53)
ФВ, %	44 (40;52)	49,5 (45;60)**	52 (49,5; 59)***	53 (47,5; 63,5)***	58,5 (49,5; 64,25)***	38 (28,75; 45,25)	48 (35; 54)	48,5 (38,25; 56,25)*	50 (44; 62)***	55 (49,75; 60,25)***	25 (24; 36)	31 (25; 39)*	33,5 (30;45)**	42 (33; 52)***	36 (31; 54)***

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p = 0,001$; *** – $p < 0,001$.

Мы проанализировали назначение препаратов для лечения ХСН в соответствии с ФК ХСН по модифицированной балльной шкале R.D. Ross (2012) и изменение ФК ХСН в динамике на фоне лечения (табл. 1).

В первую госпитализацию всем пациентам были назначены иАПФ в качестве базисной терапии СН. Бета-блокаторы применялись почти у всех пациентов 3-й группы и более чем у 80% детей из 1-й и 2-й группы. Мочегонная терапия назначалась в зависимости от степени ХСН: пациентам 1-й группы, как правило, была продолжена терапия препаратом из группы тиазидных диуретиков либо торасемидом, дети из 2-й группы чаще нуждались в назначении или продолжении лечения петлевым диуретиком фуросемидом, все пациенты 3-й группы получали фуросемид. Продолжение диуретической терапии у пациентов 1-й группы было обусловлено назначением неадекватно интенсивной мочегонной терапии по месту жительства, что не позволяло отменить её за короткий срок стационарного наблюдения. Сердечный гликозид дигоксин применялся у всех пациентов 3-й группы, 75% и 42% детей 2-й и 1-й группы соответственно.

При анализе побочных эффектов указанных препаратов в 5 случаях было выявлено повышение уровня креатинина на фоне приема капторила, потребовавшее замены препарата на фозиноприл, что сопровождалось нормализацией биохимических показателей. У 2 пациентов на фоне приема каптоприла отмечался навязчивый сухой кашель, что потребовало перевода на антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА). Назначение петлевых диуретиков у 16 больных сопровождалось умеренными электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия), уровень электролитов в крови нормализовался на фоне коррекции дозы диуретика и увеличения дозировки препаратов для лечения электролитных нарушений.

По данным анализа 1-летняя выживаемость составила 93%, 5-летняя выживаемость – 82%. Смертность за весь период наблюдения составила 9,4% ($n=10$): 9 летальных исходов и 1 трансплантация сердца (ТС). Средний возраст на момент неблагоприятного исхода составил 33 мес, среднее время наблюдения в отделении составило 22 мес.

Среди умерших детей у 4-х пациентов были диагностированы: идиопатическая дилатационная КМП, у 1-го пациента – наследственная дилатационная КМП, у 4-х больных был выявлен некомпактный миокард левого желудочка, среди них у одного пациента диагностирован синдром Барта. Пациент, которому была проведена ТС, наблюдался с диагнозом некомпактный миокард левого желудочка.

У всех выживших больных эхокардиографически было установлено значительное улучшение сократительной способности левого желудочка и обратное развитие ремоделирования левых полостей сердца (табл. 2). В 1-й и 3-й группах значимое повышение ФВ регистрировалось через 6 мес после начала терапии, а во 2-й группе – через 1 год. У всех больных было отмечено значимое уменьшение Z-score КДР ЛЖ через 6 мес после начала терапии. У пациентов 3-й группы через 3 года после начала терапии было выявлено значимое уменьшение Z-score ЛП, однако

Таблица 3

Динамика ФК ХСН у больных через 6 мес от начала терапии

Динамика ФК ХСН	1-я группа (I ФК ХСН, n=37)		2-я группа (II ФК ХСН, n=28)		3-я группа (III-IV ФК ХСН, n=28)		Всего (n=93)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Улучшение	0	0	21	75	18	64,3	39	41,9
Без изменений	37	100	6	21,4	10	35,7	53	57
Ухудшение	0	0	1	3,6	0	0	1	1,07

Таблица 4

Сроки нормализации эхокардиографических параметров у больных в зависимости от исходного функционального класса ХСН

Длительность наблюдения	I ФК ХСН (n=38)		II ФК ХСН (n=33)		III-IV ФК ХСН (n=35)		Всего (n=106)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6 мес	11	28,9	6	18,2	3	8,6	20	18,9
1 год	1	2,6	4	12,1	1	2,9	6	5,7
3 года	3	7,9	3	9,1	1	2,9	7	6,6
5 лет	0	0	3	9,1	1	2,9	4	3,8

при обследовании через 5 лет вновь отмечено увеличение этого показателя. При рентгенографии сердца было выявлено существенное уменьшение кардиоторакального индекса у всех больных: в 1-й группе уже через 1 год после начала терапии, у детей 2- и 3-й групп – спустя 3 года. Значимое уменьшение концентраций в крови такого маркера СН как NT-proBNP было установлено через 6 мес от начала терапии в 1-й и 3-й группах, у пациентов 2-й группы – через 1 год (табл. 2).

Через 6 мес после начала терапии у 41,9% больных было выявлено улучшение ФК ХСН, у 57% пациентов ФК остался прежним, у 1 пациента отмечалось нарастание тяжести ХСН, что было обусловлено недостаточной эффективностью медикаментозного лечения ХСН на фоне митральной регургитации тяжелой степени и потребовало в дальнейшем хирургической коррекции (табл. 3).

При динамическом наблюдении у 37 (34,9%) детей с дилатационным фенотипом КМП нормализовались эхокардиографические показатели (табл. 4). Среди пациентов 1-й и 2-й групп в одной трети случаев в течение 1 года наблюдения была достигнута нормализация параметров ЭхоКГ, что может быть связано как с менее тяжелым течением заболевания, так и со своевременным началом терапии при ранней диагностике, не позволившей развиться тяжелым гемодинамическим нарушениям.

Объем терапии регулировался при обследовании больных в стационаре.

К концу периода наблюдения пациентам 1-й группы не требовалось продолжение приема дигоксина и фуросемида, почти в половине случаев была отменена терапия иАПФ и бета-блокаторами, лишь 18% де-

тей продолжили получать мочегонные препараты.

Во 2-й группе больных в продолжении терапии сердечными гликозидами нуждались только 10% детей, назначение диуретиков требовалось 30% пациентов. В 40% случаев была отменена терапия иАПФ, в 30% – бета-блокаторами. У пациентов 3-й группы исходно назначенная терапия иАПФ и бета-блокаторами практически не менялась на протяжении всего наблюдения. Спустя 5 лет после начала терапии продолжение приема сердечных гликозидов требовалось половине пациентов. Доля пациентов, получающих терапию фуросемидом, снизилась от 100% исходно до 41,7% через 5 лет от начала терапии, половина пациентов нуждалась в терапии петлевым диуретиком торасемидом.

Анализ изменений ФК ХСН у больных на фоне терапии показал, что через 6 мес после её начала доля пациентов с I ФК ХСН увеличилась с 35,9 до 70,8%, доля пациентов с II ФК ХСН уменьшилась с 31,1% до 15,7%, доля пациентов с III ФК ХСН уменьшилась с 28,3% до 13,5%. IV ФК ХСН спустя 6 мес не был диагностирован ни у одного ребенка. Распределения ФК ХСН среди общего числа больных при дальнейшем наблюдении существенно не различалось, однако спустя 3 года от начала наблюдения у 1 ребенка из группы детей с некомпактным миокардом отмечалось нарастание ФК класса ХСН до IV, в дальнейшем ему была проведена трансплантация сердца.

Обсуждение

При КМП с дилатационным фенотипом у детей раннего возраста нами отмечена высокая способность к восстановлению сердечной функции и обрат-

ному ремоделированию миокарда, которая требует интенсивного и своевременного назначения патогенетической терапии ХСН, позволяющей улучшить исходы заболевания [9]. Ранее было установлено, что при ХСН на фоне идиопатической ДКМП, диагностированной между 2000 и 2006 гг., 87% пациентов получали терапию дигоксином и диуретиками и 70% больных была назначена терапия иАПФ, при этом бета-блокаторы применялись только в 18% случаев [14]. Нами получены аналогичные данные что, возможно, обусловлено низкой информированностью педиатров и кардиологов о современных принципах лечения ХСН, отсутствием доказательной базы для применения иАПФ и бета-блокаторов в детской популяции и необходимостью назначать препараты из этих групп *off label*, а также несоблюдением правил титрования дозировки препаратов, что может приводить к появлению побочных эффектов и последующей их отмене.

В нашем исследовании комплексная медикаментозная терапия ХСН показала высокую эффективность у большинства пациентов как в виде улучшения клинического статуса и уменьшения выраженности симптомов ХСН, так и в виде улучшения показателей лабораторно-инструментального обследования, включая значимое уменьшение уровней NTproBNP, кардиоторакального индекса, деремоделирование левого желудочка и улучшение его сократительной способности. Полученные нами данные коррелируют с большинством зарубежных исследований, проведенных среди детей с дилатационным фенотипом КМП [9]. Нами были получены схожие результаты у пациентов с I и II ФК ХСН, что, возможно, связано с менее тяжелым течением заболевания, своевременной диагностикой и более ранним началом терапии, определившим быстрое развитие обратного ремоделирования миокарда у больных этих групп, в то время как пациенты с III и IV ФК ХСН имели необратимые изменения миокарда, ограничивающие восстановление сердечной функции [29, 35]. По данным зарубежных исследований у таких больных выявлена большая частота неблагоприятных исходов, 1-летняя выживаемость составила от 65 до 72%, 5-летняя – от 51 до 63% [4, 5]. Вероятно, меньшая выживаемость пациентов обусловлена включением в регистр больных с поздним дебютом заболевания, а также большей частотой трансплантаций сердца.

Таким образом, современная медикаментозная терапия ХСН обеспечивает улучшение клинического состояния, уменьшая выраженность симптомов и способствуя обратному развитию ремоделирования миокарда, что улучшает прогноз и выживаемость детей раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП. Наше исследование ограничено небольшим числом больных и коротким периодом наблюдений, что определяет необходимость проведения рандомизированных исследований отдельных групп препаратов, поиск предикторов неблагоприятного течения болезни и резистентности к фармакологической терапии.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1-9; 12-23; 25; 26 см. в References)

10. Басаргина Е.Н., Леонтьева И.В., Котлукова Н.П., Ковалев И.А., Шарыкин А.С. *Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков. Методические рекомендации.* Ассоциация детских кардиологов России. 2010; 80.
11. Умарова М.К., Басаргина Е.Н., Смирнов И.Е. Некомпактный миокард левого желудочка у детей: клинические проявления и прогноз. *Российский педиатрический журнал.* 2016; 19(3): 174-82.
24. Басаргина Е.Н., Умарова М.К., Савостьянов К.В., Деревнина Ю.В., Смирнов И.Е. Частота тромботических осложнений и особенности генотипов полиморфных маркеров генов гемостаза у детей с некомпактной кардиомиопатией. *Российский педиатрический журнал.* 2017; 20(3): 139-44.
27. Комарова Н.Л., Сиденко А.В., Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Басаргина Е.Н., Федорова Н.В., Калашникова Ю.В. Перфузионная сцинтиграфия миокарда при различных формах патологии сердца у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2017; 20(6): 364-71.

REFERENCES

1. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1647-55. doi: 10.1056/nejmoa021715.
2. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017; 121(7): 855-73. doi: 10.1161/circresaha.116.309386.
3. Schweiger M, Stiasny B, Dave H, Cavigelli-Brunner A, Balmer C, Kretschmar O, et al. Pediatric heart transplantation. *J Thorac Dis.* 2015; 7(3): 552-9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.38.
4. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population based study. *Circulation.* 2006; 114: 2671-8. doi: 10.1161/circulationaha.106.635128.
5. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA.* 2006; 296: 1867-76. DOI: 10.1001/jama.296.15.1867.
6. Fadl S, Wåhlander H, Fall K, Cao Y, Sunnegårdh J. The highest mortality rates in childhood dilated cardiomyopathy occur during the first year after diagnosis. *Acta Paediatrica.* 2018; 107(4): 672-7. DOI: 10.1111/apa.14183.
7. Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey Rn BJ, et. al International Society for Heart and Lung Transplantation: The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth pediatric heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35(10): 1185-95. DOI: 10.1016/j.healun.2016.08.018.
8. Singh, R. K., Canter, C. E., Shi, L., Colan, S. D., Dodd, D. A., Everitt, M. D., et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Survival Without Cardiac Transplantation Among Children With Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017; 70(21): 2663-73. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1089.
9. Rupp S, Apitz C, Tholen L, Latus H, Ostermayer SH, Schmidt D, et al. Upgraded heart failure therapy leads to an improved outcome of dilated cardiomyopathy in infants and toddlers. *Cardiol Young.* 2015; 25(7): 1300-5. DOI: 10.1017/S1047951114002406.
10. Basargina E. N., Leontieva I. V., Kotlukova N. P., Kovalev I. A., Sharykin A. S. Diagnosis and treatment of chronic heart failure in children and adolescents. *Methodical recommendation. Association of pediatric cardiologists of Russia.* Moscow; 2010. (in Russian)
11. Umarova M.K., Basargina E.L., Smirnov I.E. Non-compact left ventricular myocardium in children: clinical manifestations and prognosis. *Rossiyskiy peditricheskii zhurnal.* 2016; 19(3): 174-82. (In Russian)
12. Hollander SA, Berstein D, Yeh J, Dao D, Sun HY, Rosenthal D. Outcomes of children following a first hospitalization for dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(4): 437-43. doi: 10.1161/circheartfailure.111.964510.
13. Hsu DT, Canter CE. Dilated cardiomyopathy and heart failure in children. *Heart Fail Clin.* 2010; 6(4): 415-32. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.05.003.

14. Harmon WG, Sleeper LA, Cuniberti L, Messere J, Colan SD, Orav EJ, et al. Treating children with idiopathic dilated cardiomyopathy (from the Pediatric Cardiomyopathy Registry). *Am J Cardiol.* 2009; 104(2): 281-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.03.033.
15. Schmaltz AA. Chronic Congestive Heart Failure in Infancy and Childhood: New Aspects of Diagnosis and Treatment. *Klin Padiatr.* 2015; 227(01): 3-9. DOI: 10.1055/s-0034-1389974.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(8): 891-975. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Chavey WE, Hogikyan RV, Van Harrison R, Nicklas JM. Heart failure due to reduced ejection fraction: medical management. *Am Fam Physician.* 2017; 95: 13-20.
18. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2012; 33: 1787-847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.
19. Bress AP, King JB, Brixner D, Kielhorn A, Patel HK, Maya J, et al. Pharmacotherapy Treatment Patterns, Outcomes, and Health Resource Utilization Among Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction at a U.S. Academic Medical Center. *Pharmacotherapy.* 2016; 36(2): 174-86. DOI: 10.1002/phar.1701.
20. Castro Diez C, Khalil F, Schwender H, Dalinghaus M, Jovanovic I, Makowski N, et al. Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatr Open.* 2019; 3(1): e000365. DOI: 10.1136/bmjpo-2018-000365.
21. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017; 390(10092): 400-414. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5.
22. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre VC 2nd, Shaikh SL, Mone SM et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4517-22. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.102.
23. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux J-Y, Vaksman G, Becane H-M. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol. United States;* 2005; 45: 855-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.078.
24. Basargina E.L., Umarova M.K., Savostyanov K.V., Derevnina Yu.V., Smirnov I.E. The incidence of thrombotic complications and genotypes of polymorphic markers of hemostatic genes in children with non-compact cardiomyopathy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(3): 139-44. (in Russian)
25. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation *Guidelines for the management of pediatric heart failure: executive summary.* 2014; 33(9): 888-909. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.002.
26. Erdogan I, Ozer S, Karagoz T, Celiker A, Ozkutlu S, Alehan D. Treatment of dilated cardiomyopathy with carvedilol in children. *Turkish J Pediatr.* 2009; 51: 354-60.
27. Komarova N.L., Sidenko A.V., Smirnov I.E., Gerasimova N.P., Basargina E.L., Fedorova N.V., Kalashnikova Yu.V. Myocardial perfusion scintigraphy in various forms of cardiac pathology in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(6): 364-71. (In Russian)
28. Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, Alcides Bocchi E. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 2034-8. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02570-6.
29. Huang M, Zhang X, Chen S, Sun Y, Xiao Y, Sun J et al. The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34: 680-5. DOI: 10.1007/s00246-012-0527-x.
30. Hussey AD, Weintraub RG. Drug treatment of heart failure in children: focus on recent recommendations from the ISHLT Guidelines for the Management of Pediatric Heart Failure. *Paediatr Drugs.* 2016; 18(2): 89-99. DOI: 10.1007/s40272-016-0166-4.
31. Li X, Qi Y, Li Y, Zhang S, Guo S, Chu S et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in cardiac structure and function of left ventricular dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail.* 2013; 6 (2): 156-65. doi: 10.1161/circheartfailure.112.000074.
32. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2012; 98(23): 1693-700. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302178.
33. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A6, McGillion M, Barbosa N, Chan C et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian cardiovascular society guidelines. *Can J Cardiol.* 2013; 29(12): 1535-52. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08.008.
34. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002; 82(2): 149-58. DOI: 10.1016/s0167-5273(01)00600-3.
35. Saxena A., Anil O.M., Juneja R. Clinical and echocardiographic outcome in patients receiving carvedilol for treatment of dilated cardiomyopathy. *Indian J. Pediatr.* 2013; 80: 549-54. DOI: 10.1007/s12098-012-0954-y.

Поступила 16.08.2019
Принята в печать 20.09.2019

Сведения об авторах:

Басаргина Елена Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. кардиологическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: basargina@nczd.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: director@nczd.ru; **Гандаева Лейла Ахатовна**, канд. мед. наук, науч. сотр. кардиологического отд-ния ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Деревнина Юлия Владимировна**, науч. сотр. кардиологического отд-ния ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616-053.2-07:616.152.72

Перетягина Н.Р., Туровинина Е.Ф.

СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИДЕРОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕВОЧЕК В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Тюменский государственный медицинский университет, 625023, г. Тюмень, Россия, Одесская ул., д. 54

Обследована 371 девочка в возрасте 12-17 лет для определения функционального состояния гипоталамо-тиреоидной системы в условиях железодефицитных состояний. Представлены данные клинических исследований крови, биохимических параметров обмена железа, экскреции йода с мочой, структуры и функции щитовидной железы (ЩЖ). Анализ данных семилетнего наблюдения выявил существенную распространенность железодефицитных состояний и эутиреоидного зоба у девочек-подростков. Установлено, что дефицит железа у девочек увеличивает риск формирования эутиреоидного зоба в 10 раз. Определены значимые корреляции между показателями объема ЩЖ, уровнями тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ4), титра антител к тиреоидной пероксидазе (А-ТПО) в плазме крови, изменениями гемограммы и обмена железа. Нарушения тиреоидного статуса и обмена железа относятся к субклиническим проявлениям латентного дефицита железа у девочек-подростков, которые являются группой риска по развитию железодефицитных состояний. Доказано, что дефицит железа является значимым фактором риска формирования эутиреоидного зоба у девочек. При железодефицитных состояниях у девочек-подростков следует исключить структурно-функциональные нарушения щитовидной железы и обеспечить профилактику её повреждений.

Ключевые слова: девочки-подростки; анемия; дефицит железа; тиреотропный гормон; свободный тироксин; эутиреоидный зоб.

Для цитирования: Перетягина Н.Р., Туровинина Е.Ф. Субклинические проявления сидеропенического синдрома у девочек в подростковом возрасте. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4): 226-230. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-226-230>.

Peretyagina N.R., Turovinina E.F.

NEW DATA ON SUBCLINICAL MANIFESTATIONS OF SIDEROPENIC SYNDROME IN ADOLESCENT GIRLS

Tyumen State Medical University, Tyumen, 625023, Russian Federation

To determine the functional state of the pituitary-thyroid system in conditions of iron deficiency in 371 girls aged 12-17 years was examined. The data of clinical blood tests, biochemical indices of iron metabolism, urinary iodine excretion, thyroid structure, and function are presented. Analysis of the seven-years observation in adolescent girls revealed a significant prevalence of iron deficiency conditions and euthyroid goiter. The iron deficiency in girls was found to increase the risk for euthyroid goiter formation by 10 times. Significant correlations were determined between thyroid volume indices, levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (cT4), the titer of antibodies to thyroid peroxidase (A-TPO) in blood plasma, changes in hemogram and iron metabolism. Violations of thyroid status and iron metabolism are subclinical manifestations of latent iron deficiency in adolescent girls, which are a risk group for the development of iron deficiency conditions. Iron deficiency has been proven to be a significant risk factor for the formation of euthyroid goiter in girls. In iron deficiency conditions in adolescent girls, structural and functional disorders of the thyroid gland should be excluded and its damage should be prevented.

Keywords: adolescent girls; anemia; iron deficiency; thyroid-stimulating hormone; free thyroxine; euthyroid goiter.

For citation: Peretyagina N.R., Turovinina E.F. New data on subclinical manifestations of a sideropenic syndrome in adolescent girls. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 226-230. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-226-230>.

For correspondence: **Natalya R. Peretyagina**, assistant of the Department of preventive and restorative medicine of the Institute of continuous professional development of the Tyumen State Medical University, Tyumen, 625023, Russian Federation. E-mail: natalja.peretyagina@yandex.ru

Information about authors:Peretyagina N.R., <https://orcid.org/0000-0002-2257-7762>Turovinina E.F., <https://orcid.org/0000-0002-6585-0554>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study was supported by Grant of the President of Russian Federation RF (MD-4781.2010.7)

Received 17.06.2019

Accepted 20.09.2019

Дефицит железа является распространенной формой недостаточности микронутриентов и причиной железодефицитной анемии (ЖДА), оказывающих значимое воздействие на развитие детей [1-5]. При этом на каждый случай выявленной ЖДА приходится 2–3 случая латентного (без анемии) дефицита железа (ЛДЖ) [6]. Распространенность ЛДЖ среди детского населения варьирует в пределах от 19% (Шри-Ланка, дети 15-16 лет), 33% (Китай), 35% (Венесуэла, дети 12-19 лет) до 44% (Непал, дети 6-12 лет) [7-11]. В различных регионах Российской Федерации она зависит от множества факторов [12, 13]. В Тюменской области выявлена высокая частота ЛДЖ (30-48%) в группах детей препубертатного возраста, при этом у девочек 14-16 лет ЛДЖ встречается в 2 раза чаще, чем у мальчиков [14, 15].

Установлена патогенетическая связь дефицита железа с функциональным состоянием тиреоидной системы детей [16]. У детей с ЖДА изменения обмена железа сопровождаются нарушениями функции щитовидной железы (ЩЖ) и тиреотропной функции гипофиза [17]. Было высказано предположение, что дефицит железа приводит к гипофункции ЩЖ путем снижения активности гем-зависимой тиреопероксидазы 1 типа-гликозилированного гемопротейна, который играет ключевую роль в биосинтезе гормонов щитовидной железы [18, 19]. Ухудшение метаболизма ЩЖ происходит также при снижении транспорта кислорода – прямом влиянии гипоксии при ЖДА [20]. Оказывая влияние на регуляторные механизмы ЩЖ, периферический метаболизм гормонов, дефицит железа выступает в роли зобогенного фактора [21-23]. Кроме того, показано, что высокая распространенность ЖДА среди детей в зонах эндемического зоба может уменьшить эффективность йодной профилактики [24].

Учитывая, что клинические проявления нарушений тиреоидной системы в условиях дефицита железа у девочек-подростков недостаточно изучены, нами выполнена данная работа. Исследование проведено при поддержке гранта Президента РФ МД-4781.2010.7 «Оценка состояния эндокринной и репродуктивной системы девочек пубертатного возраста на фоне зобной эндемии и латентного дефицита железа».

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование с участием 280 девочек в возрасте от 15 до 17 лет (средний возраст $16,2 \pm 0,79$ л) в 2010-2011 гг., поперечное исследование с участием 91 девочки в возрасте $16,6 \pm 0,6$ л в 2017 г. Расчет размера выборки проведен по номограмме для вычисления объемов выборок на основе статистической мощности 80-90% при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ соответствия количественных данных нормальному распределению проведен с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: клинические симптомы острого воспалительного заболевания

и/или декомпенсации хронической соматической патологии, злокачественных новообразований, и/или наличие симптомов эндокринных нарушений [25].

Все дети были комплексно обследованы педиатром и эндокринологом. Клинический анализ периферической крови осуществляли с помощью автоматического гематологического анализатора МЕК-6400 J/K (Япония). Биохимические исследования проводили с использованием анализатора открытого типа «ChemWell Combo». Определяли концентрации сывороточного железа (СЖ), сывороточного ферритина (СФ) и растворимых рецепторов к трансферрину (sTfR), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ4), титра антител к тиреоидной пероксидазе (А-ТПО) в плазме крови. Дифференциальным критерием состояния анемии является содержание гемоглобина меньше 120 г/л [26]. ЖДА устанавливали на основании клинических рекомендаций. Критерием латентного дефицита железа (ЛДЖ) явилось снижение концентраций СФ в сыворотке крови менее 15 мкг/мл при отсутствии анемии [27]. Уровень экскреции йода с мочой с определением медианы йодурии (МЙУ) определяли церий-арсеновым методом в лаборатории клинической биохимии Национального медицинского центра эндокринологии Минздрава России. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) осуществляли с использованием ультразвукового сканера 200 «Pie Medical» с датчиком 7,5 ГГц. Оценку объема ЩЖ проводили с использованием критериев классификации ВОЗ [28, 29]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Все полученные данные обработаны статистически с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Для сравнения количественных признаков применялись следующие критерии: сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами проводилось в зависимости от распределения данных, с использованием U-критерия Манна-Уитни или t-критерия Стьюдента. Анализ связи количественных признаков с нормальным распределением проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Пирсона, анализ признаков, имеющих непараметрический характер распределения с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С использованием таблиц сопряженности вычисляли относительный риск (OR) и 95% ДИ для OR. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты

Исходно в 2010 г. частота ЖДА составила 8,6% случаев: из них 7,2% легкой степени, 0,7% средней степени. Удельный вес ЛДЖ составил 25,7%, что превышает популяционный порог значимости. По данным УЗИ у девочек с ЖДА увеличение ЩЖ больше 97 перцентилей было определено в 8,3%, при ЛДЖ – в 11%, а у девочек без железодефицитных состояний (БЖДС) – в 6,5%. По мере повышения степени выраженности дефицита железа было определено увеличение вероятности формирования эутиреоидного зоба при

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ЛДЖ – OR=1,69, 95% ДИ [1,2-2,8], $X^2=3,42$, $p=0,046$. Были выявлены также умеренные корреляции между показателями объема ЩЖ и СФ ($R=-0,59$; $p=0,03$), объема ЩЖ и уровнями гемоглобина ($R=-0,33$; $p=0,001$), объема ЩЖ и уровнями sTfR ($R=-0,41$; $p=0,04$).

Увеличение функции ЩЖ у девочек с ЖДА формировалось без изменений уровней ТТГ по принципу обратной связи. Высокие уровни сТ4 у девочек с ЖДА в плазме крови могут быть обусловлены снижением клеточного захвата тиреоидных гормонов в условиях гемической гипоксии при дефиците железа или нарушениями гипоталамической секреции тиреотропинрилизинг гормона в условиях анемии [30-32].

У девочек без ЖДС уровень титра А-ТПО был значительно снижен, чем у девочек с ЛДЖ и ЖДА. При этом определена умеренная отрицательная корреляция между уровнями А-ТПО и СЖ ($r=-0,43$; $p=0,002$) (табл. 1).

У девочек с ЛДЖ были выявлены слабые корреляции между концентрациями сТ4 с числом эритроцитов ($r=0,28$; $p=0,02$), а у девочек без ЖДС – сТ4 с числом эритроцитов ($r=0,31$; $p=0,000$) и уровнями гемоглобина ($r=0,29$; $p=0,000$) и sTfR ($r=-0,29$; $p=0,002$), ТТГ и sTfR ($r=-0,15$; $p=0,04$).

Через год наблюдения частота выявления ЖДС у девочек-подростков превышала популяционный порог значимости. Распространённость ЖДА и ЛДЖ

составила 10,3% и 30,9% соответственно. Частота эутиреоидного зоба у девочек-подростков оставалась на уровне 7,4%. У девочек с ЖДА увеличение размеров ЩЖ больше 97 перцентиле было определено в 7,1%, при латентном дефиците железа у 14,3%, у подростков без ЖДС – 3,8%. У девочек с ЛДЖ чаще, чем без ЖДС, определялось увеличение объема ЩЖ при умеренной корреляции между показателями объема ЩЖ и уровнями СФ ($r=-0,59$; $p=0,03$). При этом было выявлено, что уменьшение концентраций в крови СФ менее 15 нг/мл в 10 раз повышало риск увеличения объема ЩЖ – OR 10,0, 95%ДИ [1,3;79,0], $X^2=0,06$, $p=0,008$.

У девочек с анемией снижение концентраций сТ4 не было связано с повышением уровней ТТГ, в условиях манифестного дефицита железа была определена лишь слабая корреляция между уровнями ТТГ и сТ4 ($r=0,36$; $p=0,20$) (табл. 2).

У девочек с ЛДЖ были определены значимые различия уровней ТТГ и А-ТПО в крови и умеренная корреляция между значениями А-ТПО и СЖ ($r=-0,43$; $p=0,002$). Следует отметить, что активация тиреотропной функции гипофиза произошла на фоне стабильной концентрации сТ4 (табл. 3).

При этом были выявлены значимые отрицательные корреляции между уровнями ТТГ и СФ ($r=-0,36$; $p=0,02$) и прямые – между ТТГ и sTfR ($r=0,67$; $p=0,000$).

У девочек без ЖДС существенно увеличился уро-

Таблица 1

Изменения уровней ТТГ, сТ4, титра А-ТПО у девочек с различными уровнями железа

Показатель	ЖДА (n=24)	ЛДЖ (n=72)	БЖДС (n= 184)	p1, p2, p3
ТТГ, мкМЕ/л	1,5± 0,9	1,4±0,7	1,3±0,7	p1-0,6 p2-0,3 p3-0,2
сТ4, пмоль/л	17,3±2,7	15,9±2,4	16,3±2,5	p1-0,02* p2-0,5 p3-0,07
А-ТПО, Ед/л	9,3±7,7	5,9±7,4	2,2±2,8	p1-0,05 p2-0,000* p3-0,000*

Примечание. p1- значимость различий между группами с ЖДА и ЛДЖ, p2- достоверность различий между группами с ЛДЖ и БЖДС, p3-достоверность различий между группой с ЖДА и БЖДС.

Таблица 2

Изменения уровней ТТГ, сТ4, А-ТПО в крови у девочек-подростков с железодефицитной анемией

Показатель/год	2010	2011	p
ТТГ, мкМЕ/л	1,5± 0,9	1,6±0,9	0,14
сТ4, пмоль/л	17,3±2,7	15,0±2,1	0,03*
А-ТПО, Ед/л	9,3±7,7	8,5±5,7	0,38

Примечание. p –уровень значимости различий.

вень ТТГ на фоне снижения концентраций сТ4 и повышения титра А-ТПО в плазме крови (табл. 4).

В 2017 г. нами было проведено одномоментное исследование девочек подростков 16-17 лет. При этом ЖДА была выявлена в 27,7% случаев, что более чем в 3,7 раза превышало этот показатель в 2010 г., а распространенность ЛДЖ и частота выявления тиромегалии существенно не различались по сравнению с данными 2010 г. Показатели объема ЩЖ у девочек с ЖДА были существенно повышены 5,54[2,6;8,5] мл³ по сравнению с его уровнем у девочек без ЖДС-4,3[2,3;8,2]мл³ ($p<0,005$).

Обсуждение

Проведённые нами исследования свидетельствуют о значительной распространенности латентного дефицита железа, который оказывает существенное отрицательное воздействие на морфо-функциональное состояние щитовидной железы [17-20]. Нами выявлен струмогенный потенциал и воздействие на метаболизм тиреоидных гормонов дефицита железа даже на скрытой стадии. Несмотря на отсутствие изменений концентраций ТТГ в плазме крови, увеличение объема ЩЖ у девочек-подростков можно рассматривать как проявление субклинического гипотиреоза [30]. При этом увеличение титров А-ТПО у девочек с латентным и манифестным дефицитом железа указывает на патогенетически значимые изменения активности тиреоидной пероксидазы, которая является ключевым ферментом в биосинтезе тиреоидных гормонов и главным антигеном при формировании аутоиммун-

ной патологии ЩЖ [32]. Очевидно, что установленные закономерности изменений тиреоидного статуса у девочек подростков в условиях дефицита железа следует использовать для разработки профилактики нарушений функций ЩЖ в условиях сидеропении. В подростковом возрасте в условиях продолжающегося физического развития и репродуктивного развития девочек следует активно использовать методы групповой профилактики железодефицитных состояний.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п 1; 2; 4-11, 16-24; 26-30; 32 см. в References)

- Полякова С.И., Анушенко А.О., Баканов М.И., Смирнов И.Е. Анализ и интерпретация показателей обмена железа при разных формах патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 3: 17-23
- Гаенко Е.В., Коваленко Л.Ф. Факторы риска и частота железодефицитной анемии у девочек пубертатного возраста в условиях Крайнего Севера. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2003; т. LII; 1: 40-2.
- Резанова Н.В., Гудикова Ж.В., Боровский И.В. Региональные аспекты формирования заболеваемости анемиями детского населения России. *Сибирский медицинский журнал*. 2008; 4: 67-70.
- Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10(2): 40-8.
- Пашкина И.В., Суплютов С.Н. Возрастные и гендерные особенности показателей обмена железа у детей Тюменской области. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» (Серия медицина)*. 2012; 14(2): 84.
- Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. *Лабораторная гематология*. М.; Триада, 2006.
- Латыпова Л.Ф., Амирова Э.Ф., Ахлямова А.А. Роль мониторинга возрастных показателей функции эндокринных желез при железодефицитной анемии у детей. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19(11): 59-64.
- Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В., Александрова Г.Ф. *Диагностика и лечение узлового зоба*. М.; Медицина; 2003.

REFERENCES

- Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 8; 388(10053): 1545-602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Iron Deficiency Anemia: Evaluation and Management. *American Family Physician*. 2013; 87(2): 98-104.
- Polyakova S.I., Anusenko A.O., Bakanov M.I., Smirnov I.E. Analysis and interpretation of indices of iron metabolism in various forms of pathology in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2014; 3: 17-23. (in Russian)
- Maryam Akbari, Mahmood Moosazadeh, Reza Tabrizi, et al. Estimation of iron deficiency anemia in Iranian children and adolescents: a systematic review and metaanalysis. *Hematology*. 2017; 22(4): 231-9. DOI:10.1080/10245332.2016.1240933.
- Allen A, Allen S, Rodrigo R, et al. Iron status and anaemia in Sri Lankan secondary school children: A cross-sectional survey. *PLoS One*. 2017; 20; 12(11): e0188110. DOI:10.1371/journal.pone.0188110.
- Osendarp S., Murray-Kolb L., Black M. Case study on iron in mental development – in memory of John Beard (1947–2009). *Nutr. Rev.* 2010; 68(Suppl. 1): S48–52.
- Zhu Y, Liao Q. Prevalence of iron deficiency in children aged 7 months to 7 years in China. *Zhonghua Er ke Za Zhi*. 2004; 42(12): 886-91.
- Suárez T, Torrealba M, Villegas N, Osorio C, García-Casal MN. Iron, folic acid and vitamin B12 deficiencies related to anemia in adolescents from a region with a high incidence of congenital malformations in Venezuela. *Arch Latinoam Nutr*. 2005; 55(2): 118-23.

Таблица 3

Изменения уровней ТТГ, сТ4, А-ТПО в крови девочек подростков в условиях латентного дефицита железа

Показатель/год	2010	2011	<i>p</i>
ТТГ, мкМЕ/л	1,4±0,7	1,8±1,1	0,01*
сТ4, пмоль/л	15,9±2,4	15,4±2,2	0,23
А-ТПО, Ед/л	5,9±7,4	9,9±7,5	0,000*

Примечание. *p* – уровень значимости различий.

Таблица 4

Изменения уровней ТТГ, сТ4, А-ТПО у девочек подростков при отсутствии железодефицитных состояний

Показатель/год	2010	2011	<i>p</i>
ТТГ, мкМЕ/л	1,3±0,7	1,8±0,8	0,000*
сТ4, пмоль/л	16,3±2,5	15,3±2,0	0,002*
А-ТПО, Ед/л	2,2±2,8	11,6±7,7	0,000*

Примечание. *p* – уровень значимости различий.

10. Khatiwada S, Gelal B, Baral N, Lamsal M. Association between iron status and thyroid function in Nepalese children. *Thyroid Res.* 2016; 27; 9:2. DOI: 10.1186/s13044-016-0031-0.
11. Allen A, Allen S, Rodrigo R, Perera L, Shao W, Li C, et al. Iron status and anaemia in Sri Lankan secondary school children: A cross-sectional survey. *PLoS One.* 2017; 20; 12(11): e0188110. DOI: 10.1371/journal.pone.0188110.
12. Gaenko E.V., Kovalenko L.F. Risk factors and the frequency of iron deficiency anemia in girls of puberty in the conditions of the Far North. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2003; t.LII; 1: 40-2. (in Russian)
13. Rezanova H.B., Gudikova Zh.V., Borovskij I.V. Regional aspects of the formation of the incidence of anemia of the children's population of Russia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; 4: 67-70. (in Russian)
14. Tarasova I.S. Iron deficiency anemia at children and teenagers. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2011; 10 (2): 40-8. (in Russian)
15. Pashkina I.V., Suplotov S.N. Age and gender features of indicators of iron metabolism in children of the Tyumen region. *Zhurnal nauchnykh statey «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» (Seriya meditsina).* 2012; 14(2): 84. (in Russian)
16. Li S, Gao X, Wei Y, Zhu G, Yang C. The Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function in Chinese Women during Early Pregnancy. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2016; 62(6): 397-401. doi: 10.3177/jnsv.62.397
17. Shuxiang LI, Xin GAO, Yancai WEI, et al. The Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function in Chinese Women during Early Pregnancy. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology.* 2016; 62(6): 397-401. DOI: 10.3177/jnsv.62.397.
18. Hosny MA El-Masry, Amira MM Hamed, Mohammed H Hassan et al. Thyroid Function among Children with Iron Deficiency Anaemia: Pre and Post Iron Replacement Therapy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2018; 12(1): BC01-BC05. DOI: 10.7860/JCDR/2018/32762.1102330.
19. Zimmermann MB, Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid.* 2002; 12(10): 867-78.
20. Beard J., Tobin B., Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. *J.Nutr.* 1989; 119(5): 772-8.
21. Ermans A.M., Camus M. Modifications of thyroid function induced by chronic administration of iodine in the presence of autonomous thyroid tissue. *Acta Endocrinol.* 1972; 70(3): 463-75.
22. Azizi F, Mirmiran P, Sheikholeslam R, Hedayati M, Rastmanesh R. The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002; 72(5): 296-9.
23. Dabbaghmanesh MH, Sadegholvaad A, Ejtehadi F, Ranjbar-Omrani G. The role of iron deficiency in persistent goiter. *Arch Iran Med.* 2008; 11(2): 157-61. DOI: 08112/AIM.007.
24. Zimmermann MB. Iron status influences the efficacy of iodine prophylaxis in goitrous children in Côte d'Ivoire. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002; 72(1): 19-25.
25. Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M.E., Dolgov V.V. *Laboratornaya gematologiya.* Moscow; Triada. 2006. (in Russian)
26. WHO: Assessing the Iron status of populations// Report of a Joint WHO/ Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population/ Geneva, Switzerland, 6-8 April 2004.
27. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/ NMH/NHD/MNM/11.2).
28. ICCIDD/UNICEF/WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 2nd ed. Geneva: World Health Organization. 2001.
29. Zimmermann M, Hess S, Molinari L, et al. New reference values from thyroid volume by ultrasound in iodine sufficient schoolchildren: a World Health Organization /Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 231-37.
30. Dilman E et al. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *American Journal of Physiology.* 1980; 239: 377-R381.
31. Latypova L.F., Amirova Je.F., Ahljamova A.A. The role of monitoring age-related indicators of endocrine gland function in children with iron deficiency anemia. *Health and education in the XXI century.* 2017; 19 (11): 59-64. (in Russian)
32. Maldonado-Araque C, Valdés S, Lago-Sampedro A, et al. Iron deficiency is associated with Hypothyroxinemia and Hypotriiodothyroninemia in the Spanish general adult population: Di@bet.es study. *Scientific Reports.* 2018; 8: 65-71. DOI: 10.1038/s41598-018-24352-9.
33. Dedov I.I., Troshina E.A., Jushkov P.V., Aleksandrova G.F. *Dagnosis and treatment of nodular goiter [Diagnostika i lechenie uzlovogo zoba].* Moscow; Meditsina; 2003. (in Russian)
34. Akhter S, Nahar ZU, Parvin S, Alam A, Sharmin S, Arslan MI. Thyroid status in patients with low serum ferritin level. *J Med Biochem.* 2012; 5: 05-11.

Поступила 17.06.2019
Принята в печать 20.09.2019

Сведения об авторах:

Туровина Елена Фаридовна, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. профилактической и восстановительной медицины Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, E-mail: e_turov@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК 616.36-053.2-073.432

Хроленко П.В., Дворяковский И.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ КАПСУЛЫ ПЕЧЕНИ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», 119991, г. Москва, Россия, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из первых среди визуальных методов анализа состояния паренхимы печени. Несмотря на совершенствование ультразвуковой техники, она не обеспечивает необходимой диагностической точности при определении стадий фиброза печени. В связи с этим необходим поиск дополнительных диагностических критериев, позволяющих судить о состоянии ткани печени и её поверхностных структур, прежде всего, капсулы печени. **Материалы и методы.** Проведена оценка состояния капсулы печени у 73 детей четырех возрастных групп (2-18 лет) без патологических изменений со стороны гепатобилиарной системы, которым УЗИ органов брюшной полости проводили при профилактических осмотрах. Выполнялась оценка структуры капсулы печени и висцеральной брюшины. **Результаты.** Установлена прямая зависимость толщины капсулы печени от возраста детей ($r_s=0,577$, $p=0,0000$). Капсула и висцеральная брюшина представляли собой единую и ровную эхогенную структуру (95,9%). Расслоение листов было выявлено у 8 детей. Изменение формы края правой доли печени отмечено у 4 детей. Усиление выраженности подкапсулярного кровотока в печени не выявлено ни у одного здорового ребенка.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование; дети; капсула печени; диагностика; неоднородность; цирроз; критерии.

Для цитирования: Хроленко П.В., Дворяковский И.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н. Ультразвуковая характеристика структуры капсулы печени у здоровых детей разного возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4): 231-234. Doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-231-234>.

Khrolenko P.V., Dvoryakovskiy I.V., Dyakonova E.Yu., Surkov A.N.

ULTRASONIC CHARACTERISTICS OF THE STRUCTURE OF THE LIVER CAPSULE IN HEALTHY CHILDREN OF DIFFERENT AGES

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Ultrasound examination (ultrasound) takes the first place first among visual methods for analyzing the state of the liver parenchyma. Despite the improvement of ultrasound technology, it does not provide the necessary diagnostic accuracy in determining the stages of liver fibrosis. In this regard, it is necessary to search for additional diagnostic criteria to judge the state of the liver tissue and its superficial structures, primarily liver capsules. **Materials and methods:** the state of the liver capsule was assessed in 73 children of four age groups (2-18 years) without pathological changes in the hepatobiliary system, which were performed by ultrasound of the abdominal organs during preventive examinations. The structure of the capsule of the liver and visceral peritoneum was evaluated. **Results.** Direct dependence of the thickness of the liver capsule on the age of children was established ($r_s = 0.577$, $p = 0.0000$). The capsule and visceral peritoneum represented a single and even echogenic structure (95.9%). Stratification of the leaves was detected in 8 children. A change in the shape of the edge of the right lobe of the liver was observed in 4 children. An increase in the severity of subcapsular blood flow in the liver was not detected in any healthy child.

Key words: ultrasound examination; children; liver capsule; diagnosis; heterogeneity; cirrhosis; criteria.

For citation: Khrolenko P.V., Dvoryakovskiy I.V., Dyakonova E.Yu., Surkov A.N. Ultrasonic characteristics of the structure of the liver capsule in healthy children of different ages. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 231-234. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-231-234>.

For correspondence: Polina V. Khrolenko, MD, postgraduate student of the National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: polinakhrolenko@gmail.com

Information about authors:

Khrolenko P.V., <https://orcid.org/0000-0001-9814-6275>

Dvoryakovskiy I.V., <https://orcid.org/0000-0003-1799-2926>

Dyakonova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8563-6002>

Surkov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 03.08.2019

Accepted 20.09.2019

Фиброзная капсула печени, глиссонова капсула или глиссонова сумка – это фиброзная оболочка, которая покрывает печень, сращена с висцеральной брюшиной и проникает вглубь паренхимы печени в области её ворот [1, 2]. Состояние капсулы печени и возможные изменения её поверхности при различных формах патологии у детей практически не учитывались до последнего времени [3–5]. Основным диагностическим методом визуализации печени продолжает оставаться её ультразвуковое исследование (УЗИ) [6–8]. В последние годы в качестве альтернативных способов неинвазивной диагностики поражения печени активно применяются фиброэластометрия и ультразвуковая количественная оценка структуры паренхимы *Acoustic Structure Quantification*, которые имеют высокую диагностическую ценность [9–12]. Однако данные этих исследований всё ещё недостаточно доступны в первичном педиатрическом звене. Хотя по изменениям сывороточных концентраций гиалуроновой кислоты, коллагена IV типа, матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов можно судить о выраженности структурных изменений печени при её патологии, широкое применение этих биомаркеров в рутинной практике также затруднительно [13–15].

Признанным стандартом определения стадий фиброза и цирроза печени по-прежнему является биопсия печени [16, 17]. Однако данная процедура инвазивна, сопряжена с риском развития осложнений, особенно у пациентов с тяжелым поражением печени, сопровождающимся нарушениями гемостаза.

Неоднозначность данных неинвазивных методов диагностики, а также особенности биопсии печени указывают на необходимость изучения дополнительных морфометрических критериев, позволяющих судить о состоянии ткани печени, в частности, о структурах непосредственно с ней контактирующих или являющихся её частью, прежде всего, капсулы печени и покрывающей её брюшины [18, 19].

В связи с этим представляет интерес изучение особенностей поверхностных структур печени (толщины капсулы Глиссона, её однородности, наличия расслоения) у детей разных возрастных групп, а также характеристик подкапсульного кровотока и формы края печени.

Материалы и методы

Ультразвуковой анализ состояния капсулы печени был выполнен у 73 детей в возрасте от 2 до 18 лет, которым УЗИ органов брюшной полости проводили при профилактических осмотрах. Ни один ребенок не имел патологических изменений со стороны гепатобилиарной системы. В зависимости от возраста дети были распределены в соответствующие группы.

В I группу были включены 19 детей от 2 до 5 лет 11 мес, во II – 19 детей от 6 до 9 лет 11 мес, в III – 17 детей от 10 до 13 лет 11 мес, в IV – 18 детей от 14 до 17 лет 11 мес.

Исследования были проведены с использованием ультразвуковых систем экспертного класса «Logiq 9» «GE Healthcare» (США), с использованием конвекс-

ного (с частотой до 8.0 МГц) и линейного датчиков (с частотой до 14.0 МГц), работавших в режимах «педиатрия» и «близлежащие структуры». Первоначально исследовали все доступные отделы печени, затем прицельно – поверхностные структуры органа. Технически удобной и информативной областью для анализа структур капсулы печени оказалась проекция правой парастернальной линии, что позволяло получать эхограммы нижнего края левой доли печени в продольном срезе [7]. При этом проводили определение структуры капсулы печени и висцеральной брюшины, наличие или отсутствие их расслоения, синхронность движения капсулы и печени при дыхании, анализировали толщину капсулы и брюшины, особенности подкапсульной поверхности печени и наличие в этом отделе сосудов, форму угла нижнего края левой и правой долей печени. Протоколы обследования детей одобрены локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS v. 22.0 (IBM SPSS Statistics, США). Использовались критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни, критерий согласия Колмогорова-Смирнова, коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ультразвуковые характеристики поверхностных структур печени у обследованных нами условно здоровых детей представлены в таблице.

Установлена прямая зависимость толщины капсулы печени от возраста детей ($r_s = 0,577$, $p = 0,000$). Толщина капсулы печени у детей младшей группы была значительно меньшей, чем у детей III и IV групп ($p = 0,000$, $p = 0,000$, соответственно). Аналогичная картина была отмечена и у детей II группы: толщина капсулы также была существенно меньшей, чем в группах III и IV ($p = 0,000$, $p = 0,000$ соответственно). Кроме того, были выявлены значимые различия данного показателя у детей II и III групп ($p = 0,000$). При этом у детей I и II ($p = 0,558$), а также III и IV групп ($p = 0,858$) статистически значимых различий толщины капсулы печени не выявлено.

Структура листков капсулы и висцеральной брюшины в подавляющем большинстве случаев представляла собой единую (89,1%), ровную (95,9%) эхогенную структуру (рис. 1). Расслоение листков было установлено у 8 детей из III и IV групп (рис. 2). У 3 детей была выявлена неоднородность поверхностных структур, сочетавшаяся с асинхронным движением печени и висцеральной брюшины при дыхании, что, возможно, связано с наличием между листками менее эхогенной жировой ткани.

Изменения формы края правой доли печени были отмечены у 4 детей III и IV групп. Усиление подкапсулярного кровотока в печени не было выявлено ни у одного условно здорового ребёнка.

Ультразвуковые характеристики поверхностных структур печени у здоровых детей разного возраста (n=73)

Возрастные Группы	Ультразвуковые характеристики поверхностных структур					
	Толщина капсулы, мм	Расслоение, абс./%	Однородность, абс./%	Синхронность движения печени и висцеральной брюшины, абс./%	Закругление края печени, абс./%	Усиление выраженности подкапсульного кровотока
2 – 5 лет 11 мес	0,07 0,06; 0,09 0,05-0,11	1/5	19/100	19/100	0	0
6 – 9 лет 11 мес	0,08 0,07; 0,08 0,05-0,13	2/10	19/100	19/100	0	0
10 – 13 лет 11 мес	0,11 0,09; 0,21 0,06-0,60	2/12	16/94	15/88	1/1,3	0
14 – 17 лет 11 мес	0,12 0,09; 0,20 0,07-0,70	3/17	16/89	16/89	3/4,1	0

П р и м е ч а н и е. Во втором столбике в первой строке представлена медиана значений, во второй – интерквартильный размах, в третьей – минимальные и максимальные значения.

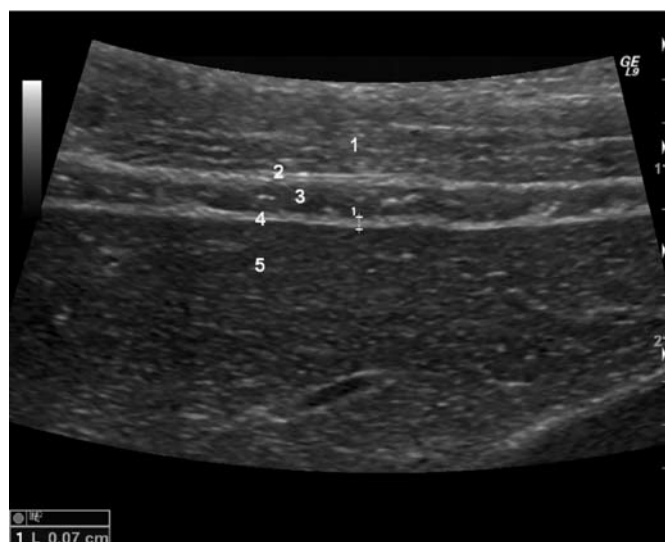


Рис. 1. Эхограмма капсулы печени с брюшиной (обозначены крестиками), толщиной 0,9 мм у ребенка 10 лет. 1 – кожа, 2 – подкожножировой слой, 3 – мышечный слой, 4 – капсула, соединенная с висцеральным листком брюшины, 5 – печень.

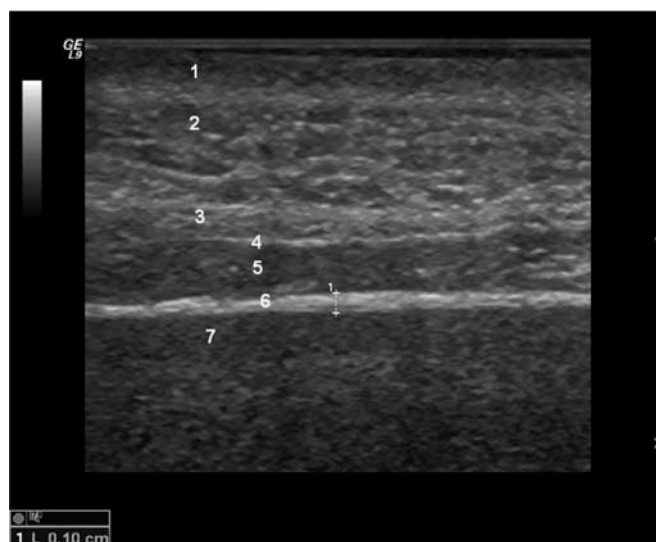


Рис. 2. Эхограмма капсулы печени и висцерального листка брюшины, разделенных жировой тканью (обозначена крестиками), толщиной 0,7 мм у ребенка 13 лет. 1 – кожа, 2 – подкожножировой слой, 3 – мышечный слой, 4 – висцеральный листок брюшины, 5 – жировой слой, 6 – капсула, 7 – печень.

Обсуждение

В нашем исследовании были выявлены значимые различия толщины поверхностных структур печени у детей разных возрастных групп и установлена прямая зависимость между толщиной капсулы печени и возрастом детей. Следует отметить, что общепризнанных нормативов размеров поверхностных структур печени нет ни во взрослой популяции, ни у детей. Вместе с тем ранее было показано, что у взрослых больных с фиброзом и циррозом печени наблюдается увеличение толщины и неоднородности капсулы печени относительно выраженности степени фибротических изменений [3, 19].

Установленные нами ультразвуковые характеристики поверхностных структур печени у условно здоровых детей представляются значимыми в качестве исходных параметров при диагностике различных форм патологии печени у детей [15, 20].

При этом использование современных биоинженерных ультразвуковых систем позволит получить новые данные о диагностически значимых изменениях поверхностных структур печени у детей разного возраста с различными формами патологии органа [21].

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1-6; 9; 10; 15-17 см. References)

7. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Четкина Т.С., Смирнов И.Е. Ультразвуковая методика количественной оценки структуры паренхимы печени у здоровых детей. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 1: 31-7.
8. Дворяковский И.В., Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Сурков А.Н., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Современные технологии ультразвуковой диагностики цирроза при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(4): 202-8. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19-4-202-208.
11. Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Волюнец Г.В., Смирнов И.Е. Инновационная ультразвуковая методика оценки паренхимы печени у детей с хроническим гепатитом С. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(3): 9-14.
12. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Сурков А.Н., Потапов А.С., Гундобина О.С., Смирнов И.Е. Комплексная ультразвуковая диагностика в оценке паренхимы печени и стадий фиброза у детей с аутоиммунным гепатитом. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(1): 4-8.
13. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Туманова Е.Л. Динамика маркеров фиброобразования при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2009; 3: 23-7.
14. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Герасимова Н.П., Зиновьева А.Е. Взаимосвязи сыровоточных маркеров фиброобразования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 2: 28-31.
18. Маркин П.Г. Способ комплексной морфометрической оценки капсулы печени. Пат. №2153851 Российская Федерация МПК А 61 В 10/00. заявл. 30.03.1999 опублик. 10.08.2000.

REFERENCES

1. Haubrich WS. Glisson of Glisson's capsule of the liver. *Gastroenterology*. 2001; 120(6): 1362.
2. Walker RM. Francis Glisson and his capsule. *Ann R Coll Surg Engl*. 1966; 38(2): 71-91. DOI: 10.1016/s0016-5085(01)87930-0.
3. Xiang Liu, Jia Lin Song, Shuo Hong Wang, Jing Wen Zhao, Yan Qiu Chen. Learning to Diagnose Cirrhosis with Liver Capsule Guided Ultrasound Image Classification. *Sensors*. 2017; 17: 149; doi:10.3390/s17010149.
4. Xu S, Kang CH, Gou X, Peng Q, Yan J, Zhuo S. et al. Quantification of liver fibrosis via second harmonic imaging of the Glisson's capsule from liversurface. *J Biophotonics*. 2016; 9(4): 351-63. doi: 10.1002/jbio.201500001.
5. Roan E. The effect of Glisson's capsule on the superficial elasticity measurements of the liver. *J Biomech Eng*. 2010; 132(10): 104504. doi: 10.1115/1.4002369.
6. Borro P, Dellepiane SG, Pellicano R, Gemme L, Fagoonee S, Testino G. Quantification of ultrasound imaging in the staging of hepatic fibrosis. *Panminerva Med*. 2018; 60(2): 44-51. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03416-X.
7. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Potapov A.S., Chetkina T.S., Smirnov I.E. Ultrasonic methods of quantitative assessment of the structure of the liver parenchyma in healthy children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 1: 31-7. (in Russian)
8. Dvoryakovskiy I.V., Ivleva S.A., Dvoryakovskaya G.V., Surkov A.N., Potapov A.S., Smirnov I.E. Modern technologies of ultrasound diagnostics of cirrhosis in chronic liver diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2016; 19(4): 202-8. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19-4-202-208. (in Russian)

9. Lee SM, Lee JM, Kang HJ, Yang HK, Yoon JH, Chang W. et al. Liver fibrosis staging with a new 2D-shear wave elastography using comb-push technique: Applicability, reproducibility, and diagnostic performance. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0177264. doi: 10.1371/journal.pone.0177264.
10. Xie LT, Yan CH, Zhao QY, He MN, Jiang TA. Quantitative and noninvasive assessment of chronic liver diseases using two-dimensional shear wave elastography. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(9): 957-70. doi: 10.3748/wjg.v24.i9.957.
11. Ivleva S.A., Dvoryakovskaya G.V., Dvoryakovskiy I.V., Potapov A.S., Volynets G.V., Smirnov I.E. The innovative ultrasonic method of assessment of the liver parenchyma in children with chronic hepatitis C. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(3): 9-14. (in Russian)
12. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Surkov A.N., Potapov A.S., Gundobina O.S., Smirnov I.E. Comprehensive ultrasound diagnosis in the evaluation of liver parenchyma and stages of fibrosis in children with autoimmune hepatitis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2016; 19(1): 4-8. (in Russian)
13. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Tumanova E.L. The dynamics of markers of fibrosis in chronic liver diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2009; 3: 23-7. (in Russian)
14. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Gerasimova N.P., Zinov'yeva A.Ye. Relationships of serum fibrosis markers to hepatic structural and functional changes in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; 2: 28-31. (in Russian)
15. Friedrich-Rust M, Muller C, Winckler A, Kriener S, Herrmann E, Holtmeier J, et al. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010; 44: 58-65. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181a84b8d.
16. Pietrobattista A., Alterio A., Natali G., Fruhwirth R., Comparcola D., Sartorelli M., Nobili V. Needle Biopsy in Children With Liver Diseases. *Liver Biopsy in Modern Medicine*. 2011; 253-64. doi: 10.5772/19383.
17. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(45): 16820-30.
18. Markin P.G. Method of complex morphometric assessment of liver capsule. Pat.No. 2153851 the Russian Federation, IPC A 61 B 10/00. declared. 30.03.1999 publ. 10.08.2000. (in Russian)
19. Buschmann RJ, Ryoo JW. Hepatic structural correlates of liver fibrosis: a morphometric analysis. *Experimental and Molecular Pathology*. 1989; 50(1): 114-24. doi: 10.1016/0014-4800-(89)90061-0.
20. Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 325-35. doi: 10.1002/hep.24013.
21. B A, Rao S, Pandya HJ. Engineering approaches for characterizing soft tissue mechanical properties: A review. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2019; 69: 127-40. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2019.07.016.

Поступила 03.08.2019
Принята в печать 20.09.2019

Сведения об авторах:

Дворяковский Игорь Вячеславович, доктор мед. наук, проф. РАН, гл. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: dvoryakovski@nczd.ru; **Дьяконова Елена Юрьевна**, доктор мед. наук, гл. врач сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; E-mail: dyakonova@nczd.ru; **Сурков Андрей Николаевич**, доктор мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: surkov@nczd.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК 616.36-004.2-073.432

Шакина Л.Д.¹, Пономарев И.В.², Фисенко А.П.¹, Смирнов И.Е.¹

ЛАЗЕРНАЯ ХИРУРГИЯ ПРОСТЫХ КАПИЛЛЯРНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 1199991, г. Москва, Россия, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

² Физический институт имени П.Н. Лебедева РАН, 119991, г. Москва, Россия, Ленинский проспект, д. 53

Представлены данные об эпидемиологии, патогенезе и диагностике простых капиллярных мальформаций кожи (простой невус и невус пламенеющий) с использованием классификации сосудистых аномалий кожи (2018). Приведены данные об эффективности и побочных эффектах лазерного хирургического лечения у пациентов разного возраста. Впервые представлены значения коэффициентов абсорбции и показателя релевантности абсорбции лазерного излучения с различной длиной волны основными фототермофорами (хромофорами) кожи у детей разного возраста. Максимальные значения коэффициентов абсорбции и показателя релевантности абсорбции лазерного излучения с длиной волны 578 нм основными фототермофорами кожи свидетельствуют о наибольшей эффективности отечественного лазера на парах меди для хирургического лечения *Nevus flammeus* у детей разного возраста.

Ключевые слова: простые капиллярные мальформации; *Nevus flammeus*; лазер на парах меди.

Для цитирования: Шакина Л.Д., Пономарев И.В., Фисенко А.П., Смирнов И.Е. Лазерная хирургия простых капиллярных мальформаций кожи у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4): 235-242. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-235-242>.

Shakina L.D.¹, Ponomarev I.V.², Fisenko A.P.¹, Smirnov I.E.¹

LASER SURGERY FOR CUTANEOUS SIMPLE CAPILLARY MALFORMATIONS IN CHILDREN

¹ National Medical Research Center of Children's Health, 2, 119991, Russian Federation;

² P.N. Lebedev Physics Institute, RAS, Moscow, 119991, Russian Federation

There are presented data on the epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of cutaneous simple capillary malformations, described as *Nevus simplex* and *Nevus flammeus* (NF) in the Classification of Vascular Anomalies in a revision on May 2108. There are compared the efficacy and side effects of an application of laser irradiation of different wavelengths for the laser surgical treatment of NF in patients of various ages. There are described features of morphometry and angioarchitecture of the vascular bed of NF at the early and advanced stages of the disease. In order to substantiate the choice of the preferred laser irradiation settings, the peculiarities of absorption of the laser irradiation with different wavelengths by main cutaneous photothermophores (chromophores) are compared in children of various ages. For the first time, there are presented data on the age-related features of the absorption coefficient and the relevant absorption index for laser irradiation of different wavelengths. The maximum values of the absorption coefficients and the index of the relevance of the absorption of laser radiation with a wavelength of 578 nm by the main skin photothermophores indicate the greatest efficiency of the domestic copper vapor laser for the surgical treatment of NF in children of different ages.

Key words: simple capillary malformations; *Nevus flammeus*; copper vapor laser.

For citation: Shakina L.D., Ponomarev I.V., Fisenko A.P., Smirnov I.E., Laser surgery for cutaneous simple capillary malformations in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 235-242. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-235-242>.

For correspondence: Igor V. Ponomarev, MD, Ph.D., Project manager, the P.N. Lebedev Physics Institute, RAS, 53, Leninsky avenue, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Information about authors:

Shakina L.D., <https://orcid.org/0000-0002-3811-4367>

Ponomarev I.V., <https://orcid.org/0000-0002-3345-3482>

Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 20.08.2019

Accepted 20.09.2019

Простые капиллярные мальформации кожи, ранее известные, как сосудистые невусы, представляют собой врожденные аномалии развития сосудов дермы [1]. По классификации сосудистых аномалий кожи простые капиллярные мальформации включают простой невус (ПН) и невус пламенеющий (НП) [2]. ПН или *Nevus simplex* (невус – лат. «nevus» – родимое пятно) выявляется у 19-82% новорожденных, у половины детей он исчезает в периоде новорожденности, в подавляющем большинстве случаев до 6 лет [3-5]. В редких случаях ПН сохраняется и в зрелом возрасте. У взрослых, при локализации ПН на затылке, он может стать причиной развития алопеции [6]. НП, *Nevus flammeus*, выявляется при рождении у 0,3% младенцев, никогда не подвергается самопроизвольному обратному развитию. Площадь патологического очага НП возрастает пропорционально темпам роста ребенка. НП отличается прогрессирующим течением и может стать причиной нарушения речи, зрения. Обусловленные НП выраженные косметические дефекты сопровождаются снижением самооценки и качества жизни как у детей и подростков, так и у взрослых [7]. ПН проявляется в виде плоского пятна с диаметром от 0,2 до 10 см. Окраска поверхности очага ПН может варьировать от бледно-розовой до ярко-красной. Очаг ПН, как правило, без четких границ, локализован по средней линии лица, задней части шеи или на симметрично расположенных участках лица [8-10]. При локализации ПН на поверхности лба над переносицей, для его обозначения используется словосочетание «поцелуй ангела», при локализации на задней части шеи – «щипок аиста» [3]. Чаще всего ПН локализуется на затылке (37,6%), на веках (35,1%), а также на поверхности лба в области переносицы (11,1%). ПН обнаруживается у доношенных или переносенных новорожденных, с избыточной массой тела, чаще у девочек, от первородящих матерей в возрасте 32-34 лет [8-10]. В редких случаях, при локализации в средней части поверхности лба, ПН может быть одним из симптомов синдрома Бэквита-Видемана (*Beckwith-Wiedemann syndrome*), синдрома макроэнцефалокапиллярной мальформации – очаги выступающего лососевого пятна в центральной части лица, при локализации над переносицей – синдрома Нова (*Nova syndrome*) [11]. В области затылка ПН чаще локализуется у новорожденных, рожденных матерями старше 36 лет [12]. Клинически ПН проявляется в виде плоского образования с выраженным сосудистым рисунком, усиливающимся при крике или плаче. Морфометрические особенности ПН определяются наличием в папиллярном слое дермы диспластичных сосудов диаметром 50-80 мкм [13].

В подавляющем числе случаев ПН подвергается самопроизвольному обратному развитию и лечения не требует. НП, известный как «винные пятна» (португальные пятна) выглядит как плоское, четко очерченное, пятно с выраженным сосудистым рисунком. НП как правило, локализован в латеральной части лица, реже – конечностей или туловища, возможно и симметричное расположения НП на поверхности лба [14-16]. Окраска пятна НП варьирует от ярко розовой

до темно-фиолетовой. У детей при надавливании на поверхность НП, пятно бледнеет, при крике окраска очага НП становится более насыщенной.

С учетом ориентации центральной оси диспластичных сосудов при НП, выделено три варианта ангиоархитектоники патологического очага. При первом варианте центральные оси диспластичных сосудов направлены перпендикулярно к поверхности эпидермиса. При втором варианте центральные оси диспластичных сосудов параллельны поверхности эпидермиса, при третьем варианте характерно сочетание первого и второго вариантов ориентации диспластичных сосудов [17]. Особенности архитектуры сосудистого русла НП связаны и с локализацией патологического очага. На латеральных участках лица (области лба, верхнего века, латеральных участков щеки и медиальной части подбородка) расширенные сосуды расположены в сосочковом слое дермы, тогда как при локализации на поверхности носа и параназальных участках – не только в папиллярном, но и в ретикулярном слое дермы и подкожной клетчатки [18].

Для клинической оценки степени тяжести НП предложена шкала, согласно которой при наличии участков интактной кожи, вкрапленных в область патологического очага, форма заболевания расценивается как легкая. Наличие четких границ очага НП с однородной поверхностью без участков нормальной кожи внутри очага или при его возвышении, утолщении кожи с образованием узлов и гипертрофии свидетельствует о тяжелой форме заболевания [19].

Патогенез развития НП обусловлен антенатальным нарушением дифференцировки и созревания эндотелиальных клеток сосудистого русла дермы. В стенке сосудов НП эндотелиальные клетки сохраняют фенотип эндотелиальных прогениторных клеток, экспрессирующих CD133 и CD166 маркеры стволовых клеток. Нарушение дифференцировки и созревания прогениторных клеток при НП неизбежно приводит к развитию эндотелиальной криптомнезии сосудистого русла [20]. Она проявляется экспрессией эндотелиальными клетками как рецепторов венозных (эфриновый рецептор Eph B1 (EphB1)), так и артериальных (эфриновый рецептор B2 (EphB2) микрососудов [21]. Экспрессия одними и теми же эндотелиальными клетками рецепторов, транслирующих противоположные по характеру сигналы регуляции кровотока, неизбежно приводит к дискоординации контроля кровообращения в дистальных отделах сосудистого русла дермы с последующим застоем крови и эктазии венозных микрососудов [22, 23]. Развитие венозной микроциркуляторной гиперемии при НП может быть связано и с дефицитом нейрогенной регуляции кровотока в папиллярном слое дермы вследствие незавершенного нейрогенеза нейронов тройничного нерва [24]. Венозный застой сопровождается микроциркуляторной гипоксией дермы, на фоне которой неизбежно повышается экспрессия эндотелиальными клетками фактора роста сосудистого эндотелия – промоутера эндотелиальной дисфункции, неоваскуляризации, фиброгенеза и триггера последующего разворачивания «порочной спирали» патологического процесса [25-27].

На ранних стадиях заболевания венозная гиперемия приводит к появлению в верхней области папиллярного слоя диспластичных сосудов, диаметром от 80 до 120 мкм дермы, придающих розовую или ярко-красную окраску поверхности патологического очага. По мере прогрессирования заболевания в нижних слоях дермы появляются сосуды диаметром до 120-150 мкм, возникновение непальпируемых узлов приводит к изменению структуры дермы, поверхность НП приобретает багровую окраску. На самой поздней стадии заболевания в дерме появляются сосуды диаметром более 150 мкм, формируются фиброзные пальпируемые узлы, усугубляется нарушение структуры дермы, поверхность НП становится фиолетовой [28-29].

Патогенетическое лечение НП должно быть направлено как на ремоделирование сосудистого русла с полной заменой диспластичных сосудов полноценными, клетки которых экспрессируют нормальный паттерн рецепторов, так и предотвращение избыточной экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия. Необходимым условием редукции веноулярного русла при НП является прекращение кровотока по диспластичным сосудам, которое возможно осуществить с помощью обструкции дистальных микрососудов дермы в области патологического очага. Одним из наиболее эффективных и наименее инвазивных способов обструкции патологического сосудистого русла НП стало лазерное облучение дистальных участков микрососудистого русла папиллярного слоя дермы. Лазерная фотообструкция дистального сосудистого русла дермы обеспечивается закупоркой просвета микрососудов агрегатами эритроцитов, формирующимися в результате нагрева молекул гемоглобина после поглощения ими лазерного излучения [30]. При нагреве эритроцитами стенки венозных микрососудов последовательная активация XII, XI, IX, X факторов и протромбина запускает процесс свертывания крови, в результате которого просвет сосуда закупоривается и тромбом [31].

Эффективность лечения НП оценивается по изменению интенсивности окраски очага после лечения, по средней частоте осветления патологического очага или по так называемой визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Оценка изменения интенсивности окраски очага НП после лечения основана на анализе полученных с помощью хромометра данных измерения колориметрических индексов L^* , a^* , and b^* в соответствии с критериями, разработанными Международной Комиссией по освещению (the Commission Internationale de l'Eclairage), адаптированных для количественной визуальной оценки окраски кожи [32].

Величина L^* , характеризующая интенсивность отраженного света, может варьировать от 0 (для черного цвета) до 100 (для белого света);

Значение колориметрического индекса a^* , описывающее насыщенность цвета, варьирует от +60 для красного до -60 для зеленого; значение b^* , характеризующее насыщенность цвета, изменяется от +60 – для желтого, до -60 для синего.

Изменение окраски патологического очага (ΔE) после лечения оценивается по уравнению 1:

$$\Delta E = \sqrt{[(\Delta L_0^* - \Delta L_1^*)^2 + (\Delta a_0^* - \Delta a_1^*)^2 + (\Delta b_0^* - \Delta b_1^*)^2]} \quad \{1\}$$

где Δ означает разность между значением параметра в области патологического очага и контрлатеральной области интактной кожи; индекс 0 соответствует значению параметра до лечения, 1 – после лечения

По величине Δa^* можно судить об изменении выраженности эритемы в области капиллярных мальформаций.

ΔE позволяет получить интегральную оценку выраженности изменения цвета в области патологического очага. Степень осветления (CO), по которой можно судить об эффективности лечения НП, рассчитывается по формуле 2 [34]:

$$CO (\%) = (1 - \Delta E_1 / \Delta E_0) \quad \{2\}$$

По шкале ВАШ при устранении патологических изменений не более, чем на 25% поверхности площади патологического очага, неудовлетворительный эффект оценивается как 1, при нормализации сосудистой структуры кожи на участке площадью от 25% до 50% площади патологического очага, удовлетворительный результат оценивается как 2, хороший эффект лечения при осветлении в области площадью от 50% до 75% площади патологического очага – как 3, очень хороший эффект – при осветлении участка площадью от 75% до 99% от площади патологического очага, результат оценивался как 4, при полном осветлении очага отличный эффект оценивался как 5 [33].

В качестве предикторов эффективности лазерного лечения могут быть использованы выявляемые при дермоскопическом обследовании морфологические особенности сосудистого русла НП: преобладание «глубоко залегающих сосудов» свидетельствует о возможности добиться 75%-ного осветления поверхности патологического очага. При наличии только поверхностных сосудов в области очага НП вероятность высокой эффективности лечения невелика [34].

При лечении НП использование короткоимпульсного неодимового лазера с излучением с длиной волны 532 нм, при величине энергетической экспозиции 4,8-9 Дж/см² и диаметре светового пятна от 6 до 10 мм, позволило у взрослых пациентов уменьшить не только количество, но и диаметр поверхностных сосудов на 3 мкм, более крупных сосудов – на 2,24 мкм, наиболее расширенных сосудов, локализованных на глубине до 4 мм, – на 7,44 мкм. Побочные эффекты лазерного лечения при этом проявлялись в виде пурпуры на всех облученных участках [35]. Применение импульсного лазера на красителе с длиной волны излучения 585 нм, энергетической экспозицией в диапазоне от 5 до 12 Дж/см² у взрослых больных позволило добиться заметного снижения уровня гемоглобина в зоне патологического очага в первые полгода после лечения, однако лазерное облучение с энергетической экспозицией свыше 7 Дж/см² оказалось связанным с высоким риском термического повреждения кожи [36]. У детей в возрасте от 1 года до 16 лет применение отечественного лазера на парах меди «Яхрома-Мед», генерирующего излучение с длиной волны 578 нм, при облучении мощностью от 375 до 950 мВт при диаметре светового пятна на поверхности кожи от 100 до 270 мкм позволило добиться осветления более, чем 90% поверхности патологического

очага НП у 40% пациентов [37]. У 20 младенцев в возрасте менее 6 мес, с III фототипом кожи по шкале Фитцпатрика, при лечении НП с помощью импульсного лазера на красителе, (генерирующим излучение с длиной волны 595 нм, при энергетической экспозиции 8,25 Дж/см² и диаметром светового пятна – 10 мм), после 3 процедур среднее значение различия выраженности эритемы Δa* составило 4,49, после 7 процедур – 4,98. Различия выраженности окраски и степень осветления после 7 процедур практически не отличались от наблюдавшихся после проведения 7 процедур. Побочные эффекты после лечения проявлялись в виде поствоспалительных изменений пигментации, образования корочек, остаточной пурпуры [38]. На латеральных участках лица эффективность лечения НП с помощью импульсного лазера на красителе, (генерирующим излучение с длиной волны 595 нм, при энергетической экспозиции 12 Дж/см² и диаметре светового пятна – 7 мм), составила 34,0%, в центральной части лица, в области носа, медиальной поверхности щеки и верхней губы – 8,7% [39]. При отсутствии заметного эффекта лечения лицевых НП у детей после проведения 2-45 процедур помощью импульсного лазера на красителе оказалось возможным повысить эффективность лечения с помощью александритового лазера, генерирующего излучение с длиной волны 755 нм [40]. Использование диодного лазера, генерирующего излучение с длиной волны 808 нм, мощностью 8 Вт и диаметром светового пятна 0,6 мм, для удаления НП на верхней губе у женщины 27 лет, позволило через 2 мес после лечения восстановить структуру слизистой верхней губы. Среди ранних побочных эффектов были отмечены отек мягких тканей, небольшое кровоизлияние и отек слизистой правой щеки. После заживления пострадиационной раны в течение 2 мес на слизистой губы появился небольшой слабопигментированный фиброзный рубец размером 7×7 мм [41].

В тех случаях, когда для осветления области НП использование импульсного лазера на красителе (с длиной волны излучения 585 нм) не дает желаемого результата, дополнение лазерного облучения последующим местным применением сиролимуса (рапамицина), может повысить эффективность лечения [42].

Несмотря на значительное повышение эффектив-

ности лазерного хирургического лечения за счет выбора оптимальных условий воздействия, отличный результат удается получить не более, чем у 80% больных [43].

Среди побочных эффектов лазерного лечения НП с помощью калий-титанил-фосфатного лазера отмечено возникновение экземы в области патологического очага [44]. Использование импульсного лазера на красителе в раннем постоперационном периоде приводит к развитию пурпуры, в последующем возможна избыточная неоваскуляризация [43]. Побочные эффекты применения александритового лазера включают пурпуру, отек, эритему, болезненность [40].

Саногенетический эффект лазерного излучения определяется возможностью фототермической обструкции диспластичных сосудов папиллярного слоя дермы, без термического повреждения периваскулярных областей папиллярного и ретикулярного слоёв дермы. Это имеет особое значение как для полноценного ремоделирования сосудистого русла, так и для быстрого заживления и пердотвращения побочных эффектов в раннем послеоперационном периоде [45]. Степень повышения температуры эритроцитов, а также расстояние от поверхности эпидермиса, на которое проникает лазерный луч, зависят от величины коэффициента абсорбции лазерного излучения фототермофорами крови, энергетической экспозиции и размера светового пятна на поверхности эпидермиса [46-48]. Для лазерной хирургии НП применяются различные лазерные системы, генерирующие лазерное излучение с различной длиной волны, определяющей величину коэффициента поглощения лазерного излучения основными фототермофорами крови (табл. 1).

Полный коэффициент абсорбции лазерного излучения (μ_a) с длиной волны λ различными фототермофорами кожи можно определить по уравнению 3 [47].

$$\mu_a(\lambda) = M \ln s \cdot r_{\text{epid}} \mu_{a, \text{mlns}}(\lambda) + Hb \cdot r_{\text{bl}} \{ S \cdot \mu_{a, \text{HbO}_2}(\lambda) + (1-S) \cdot \mu_{a, \text{Hb}}(\lambda) \} + W \cdot \mu_{a, \text{water}}(\lambda) + F \cdot \mu_{a, \text{fat}}(\lambda)$$

где: μ_a – коэффициент абсорбции (1/мм) фототермофорами кожи лазерного излучения с длиной волны λ (нм); $M \ln s$ – объемное содержание меланосом в эпидермисе на пути прохождения лазерного луча, %; r_{epid} – отношение толщины эпидермиса, где

Таблица 1

Коэффициенты абсорбции (1/мм) лазерного излучения основными фототермофорами кожи

Фототермофоры	Длина волны (нм)						
	511	532	578	585	595	755	980
Оксигемоглобин	9,38	20,7	28,0	15,7	5,9	0,2	0,55
Деоксигемоглобин	9,87	16,4	17,3	14,3	9,4	0,84	0,2
Гемоглобин	9,36	19,9	26,1	15,3	6,4	0,35	0,5
Меланин	63,85	55,4	41,5	39,8	37,5	16,4	0,67
Жир	0,15	0,10	0,05	0,05	0,05	0,11	0,014

расположен фототермофор эпидермиса – меланин, к суммарной толщине эпидермиса и дермы; $\mu_{amel(\lambda)}$ – коэффициент абсорбции (1/мм) меланином лазерного излучения с длиной волны λ (нм); Hb – содержание гемоглобина в дерме (Hb=Bl·Htc),%; Bl – относительное содержание крови в дерме, %, Htc – гематокрит; r_{bl} – отношение толщины дермы, где находятся фототермофоры крови к суммарной толщине эпидермиса и дермы, через которые проходит лазерный луч; S – насыщение крови кислородом (%); $\mu_{aHbO_2}(\lambda)$ – коэффициент абсорбции (1/мм) оксигемоглобином лазерного излучения с длиной волны λ ; $\mu_{aHb}(\lambda)$ – коэффициент абсорбции (1/мм) дезоксигемоглобином лазерного излучения с длиной волны λ ; Hb – содержание крови в дерме, через которую проходит лазерный луч ($f_{v,blood}$), %; W – содержание воды в эпидермисе и дерме, %; F – содержание липидов в эпидермисе и дерме, %; λ – длина волны лазерного излучения(нм)

Коэффициенты абсорбции видимого лазерного излучения липидами существенно ниже, чем абсорбция меланином и гемоглобином, поэтому их вкладом в общее поглощение лазерного света при его прохождении через область НП, можно пренебречь [47].

Коэффициент абсорбции меланином лазерного излучения с длиной волны λ можно вычислить по формуле 4 [48].

$$\mu_{amel} = 0,170 \cdot 10^{12} \cdot \lambda \text{ (нм)}^{-3,48} \text{ (1/мм);} \quad \{4\}$$

В коже черепа, где наиболее часто локализован НП, толщина эпидермиса составляет $0,112 \pm 0,022$ мм, толщина дермы составляет $2,2 \pm 0,7$ мм – у женщин, и $3,13 \pm 1,8$ мм – у мужчин, суммарная толщина эпидермиса и дермы: $2,3 \pm 0,7$ мм и $3,2 \pm 1,8$ мм. Соотношение толщины эпидермиса (r_{epid}) к суммарной толщине эпидермиса и дермы равно 0,05 [49]. Содержание меланина в эпидермисе у детей со светлой кожей составляет 1-3% [50].

Коэффициент абсорбции лазерного излучения оксигемоглобином $\mu_{aHbO_2}(\lambda)$ или дезоксигемоглобином $\mu_{aHb}(\lambda)$ можно определить по формулам 5.1 и 5.2.

$$\mu_{aHbO_2}(\lambda) = 2,303 \cdot \epsilon_{HbO_2}(\lambda) \cdot C_{Hb} / (M_{Hb}) \quad \{5.1\}$$

$$\mu_{aHb}(\lambda) = 2,303 \cdot \epsilon_{Hb}(\lambda) \cdot C_{Hb} / (M_{Hb}) \quad \{5.2\}$$

где: $\epsilon_{HbO_2}(\lambda)$ – коэффициент экстинкции оксигемоглобина [(1/см)/(моль/л)], $\epsilon_{Hb}(\lambda)$ – коэффициент экстинкции дезоксигемоглобина [(1/см)/(моль/л)], C_{Hb} – концентрация гемоглобина в крови (г/л), M_{Hb} – молекулярный вес гемоглобина = 66500 (г/моль) [48].

C_{Hb} у детей в первые 6 мес после рождения содержание гемоглобина в крови составляет 110 г/л. В последующие полгода оно возрастает до 135 г/л и не претерпевает значительных изменений до завершения пубертатного периода [51].

У младенцев в возрасте до 6 мес коэффициент абсорбции гемоглобином лазерного излучения с длиной волны λ можно вычислить по уравнению 6.1.1, у детей старше 6 мес – по уравнению 6.1.2.

$$\mu_{aHb}(\lambda) = 0,00038 \cdot \epsilon(\lambda) \text{ [1/мм]} \quad \{6.1.1\}$$

$$\mu_{aHb}(\lambda) = 0,00046 \cdot \epsilon(\lambda) \text{ [1/мм]} \quad \{6.1.2\}$$

Относительное содержание крови дерме под световым пятном определяется плотностью сосудистого русла в дерме и соотношением толщины дермы к суммарной толщине эпидермиса и дермы, через которую проходит лазерный луч. Плотность сосудистого русла дермы, равная соотношению площади сечения сосудов к площади сечения облученной лазерным лучом дермы равна 0,4 [52]. Поскольку значение гематокрита у младенцев первого и второго полугодия жизни достигает 0,40 и 0,50, отношение объема гемоглобина в сосудах дермы к объему дермы, через которую проходит лазерный луч, у детей первого и второго полугодия жизни оказывается равным 0,16 и 0,20 [53]. В крови сосудов НП, насыщение гемоглобина кислородом составляет 84,5% [54].

Таблица 2

Возрастные характеристики поглощения фототермофорами кожи лазерного излучения с различной длиной волны у детей.

Длина волны лазерного излучения (нм)	Возраст (месяцы)					
	≤ 6			>6		
	μ_{atot} (1/мм)	μ_{aHb}/μ_{atot}	δ (мм)	μ_{atot} (1/мм)	μ_{aHb}/μ_{atot}	δ (мм)
511	1,223	0,92	0,82	1,533	0,94	0,65
532	2,06	0,96	0,48	3,14	0,97	0,32
578	2,15	0,97	0,46	4,07	0,98	0,25
585	1,79	0,97	0,56	1,93	0,97	0,52
595	1,20	0,95	0,84	1,05	0,95	0,96
755	0,13	0,80	>2,3	0,08	0,69	>2,3
808	0,06	0,84	>2,3	0,07	0,86	>2,3

Примечание. μ_{atot} – коэффициент полной абсорбции лазерного излучения фототермофорами кожи; μ_{aHb}/μ_{atot} – показатель релевантности поглощения лазерного излучения фототермофорами крови; δ (мм) – расстояние от поверхности эпидермиса, которое проходит лазерный луч (без учета эффекта рассеяния).

Значения коэффициента полной абсорбции лазерного излучения фототермофорами крови у детей разного возраста представлены в табл. 2.

Эффективность лазерной фототермообструкции диспластичных сосудов максимальна при использовании излучения с длиной волны 578 нм, в наибольшей степени поглощаемой фототермофорами крови при наименьших потерях из-за его поглощения меланином. Об этом свидетельствует максимальная величина показателя релевантности поглощения лазерного излучения фототермофорами крови $\mu_{\text{нб}}/\mu_{\text{tot}}$ (табл. 2).

Для предотвращения побочных эффектов лазерного воздействия, связанных с термическим поражением фибробластов и других клеточных элементов дермы, особенно, при больших размерах НП, особое значение приобретает глубина проникновения лазерного излучения. Риск побочного эффекта лазерного облучения при лечении НП у детей оказывается минимальным, если лазерный луч пронизывает дистальные отделы патологического сосудистого русла в папиллярного слоя дермы, но не проникает в проксимальные отделы ретикулярного слоя дермы, т.е. проходит расстояние не более, чем на 0,5 мм от поверхности эпидермиса [55]. Без учета рассеяния лазерного излучения, расстояние (δ), на которое проникает лазерный луч, обратно пропорционально величине коэффициента полной абсорбции лазерного излучения [56].

Как следует из табл. 2, соблюдение этого условия оказывается возможным только при использовании лазерного излучения с длиной волны 532 нм и 578 нм. С учетом вклада рассеяния лазерного луча, расстояние, которое он проходит от поверхности эпидермиса вглубь дермы, возрастает с увеличением площади светового пятна [57]. По этой причине, при лазерном лечении НП у детей предпочтительнее оказывается выбор условий облучения, при котором диаметр светового пятна не превышает 1 мм [37, 46].

Эффективность патогенетической терапии гиперτροφических и нодулярных вариантов *Nevus flammeus* в значительной степени определяется и подавлением активности ангиогенных факторов роста, экспрессия которых заметно увеличена гиперктивированными эндотелиальными клетками диспластичных сосудов дермы [58]. Активность фактора роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ) подавляется лазерным излучением с длиной волны 578 нм, то время как излучение даже с близкой величиной длин волн – 585 нм, уже не приводит к заметному изменению экспрессии ФРСЭ эндотелиальными клетками сосудистого русла дермы [59, 60].

При выборе условий лазерного лечения на разных стадиях развития НП особое значение приобретает оценка величины коэффициента полной абсорбции лазерного излучения с определенной длиной волны. Для этого необходимо и достаточно располагать сведениями о содержании меланина в эпидермисе, толщине эпидермиса, содержания гемоглобина в крови и его насыщении кислородом, толщине дермы, плотности сосудистого русла и величине гематокрита. По мере прогрессирования заболевания каждый из указанных показателей подвергается изменениям на

фоне развития гипоксии и эндотелиальной дисфункции в сосудистом русле патологического очага. Совокупность значений указанных показателей определяет нозологический паттерн параметров поглощения лазерного излучения фототермофорами кожи на различных стадиях заболевания. Сопоставление характеристик нозологического паттерна параметров поглощения фототермофорами кожи лазерного излучения с различной длиной волны позволяет выбрать оптимальные условия лазерного воздействия, при которых обеспечивается максимальная эффективность при минимальном риске побочных эффектов лазерного хирургического лечения НП у детей разного возраста. Оценка индивидуальных значений указанных параметров методами кутометрии или конфокальной микроскопии открывает возможности для персонализированной оптимизации лазерного хирургического лечения НП.

Максимальная абсорбция лазерного излучения с длиной волны 578 нм в сочетании с минимальным риском побочных эффектов при размерах светового пятна не более 1 мм свидетельствует о наибольшей эффективности и безопасности применения отечественного лазера на парах меди для лечения *Nevus flammeus* у детей и взрослых.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

20. Шакина Л.Д., Смирнов И.Е. Биомаркеры перинатальной гипоксии. *Молекулярная медицина*. 2010; 3: 19-28.
25. Шакина Л.Д., Сорвачева Т.Н., Юхтина Н.В., Рылеева И.В., Шакин С.А. Становление эндокринной регуляции иммунного гомеостаза у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 4(1): 58-61.
37. Воздвиженский И.С., Буторина А.В., Поляев Ю.А. Лазерное лечение капиллярных ангиодисплазий кожи у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2004; 3(2): 49-54.
51. Алексеева Л.А., Ибрагимова О.М., Бабаченко И.В., Бессонова Т.В., Головачева Н.Н. Значение гематологических показателей при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Журнал инфектологии*. 2013; 5(3): 43-9.

REFERENCES

1. Carqueja I.M., Sousa J., Mansilha A. Vascular malformations: classification, diagnosis and treatment. *Int Angiol*. 2018; 37(2): 127-42. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03961-5.
2. *ISSVA classification for vascular anomalies (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, 2014, last revision May 2018)*. URL: <http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018>.
3. Juern A.M., Glick Z.R., Drolet B.A., Frieden I.J. Nevus simplex: a reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(5): 805-14;
4. Jacobs A.H., Cahn R.L. Birthmarks. *Pediatr Ann*. 1976; 5(12): 743-58;
5. Steiner J.E., Drolet B.A. Classification of Vascular Anomalies: An Update. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(3):225-232. doi:10.1055/s-0037-1604295
6. Fernandes M.D., Duarte T.V., de Mattos B.T., de Souza A. E. Alopecia areata and salmon patch: an actual association? *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat*. 2018; 27(1): 49-50
7. Hagen S.L., Grey K.R., Korta D.Z., Kelly K.M. Quality of life in adults with facial port-wine stains. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(4): 695-702. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.039

8. Kanada K.N., Merin M.R., Munden A., Friedlander S.F. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr.* 2012; 161(2): 240.
9. Drolet B.A., Frieden I.J. Nevus simplex: a reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63(5): 805-14
10. Ryan E., Warren L. Birthmarks-identification and management. *Aust Fam Physician.* 2012; 41(5): 274-7
11. Monteagudo B., Labandeira J., Acevedo A., Cabanillas M., León-Muñoz E., Fernández-Prieto R., Toribio J. Salmon patch: a descriptive study. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(1): 24-7. doi: 10.1016/j.ad.2010.06.019
12. Boccardi D., Menni S., Ferraroni M. et al. Birthmarks and transient skin lesions in newborns and their relationship to maternal factors: a preliminary report from northern Italy. *Dermatology.* 2007; 215(1): 53-8
13. Zhou Y., Yin D., Xue P. Imaging of skin microvessels with optical coherence tomography: potential uses in port-wine stains. *Exp Ther Med.* 2012; 4(6): 1017-21. doi:10.3892/etm.2012.711
14. Updyke K.M., Khachemoune A. Port-Wine Stains: A Focused Review on Their Management. *J Drugs Dermatol.* 2017; 16(11): 1145-51
15. Techasatian L., Sanaphay V., Paopongsawan P., Schachner L.A. Neonatal Birthmarks: A Prospective Survey in 1000 Neonates. *Glob Pediatr Health.* 2019; 6: 2333794X19835668. doi: 10.1177/2333794X19835668
16. Cai R., Liu F., Cen Q. et al., Capillary malformation in the midline of the face: Salmon patch or port-wine stain? *J Dermatol.* 2018; 45(11): e317-e319. doi: 10.1111/1346-8138.14345.
17. Waner M., Suen JY. A classification of congenital vascular lesions. In: Waner M, Suen JY, editors. *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. Chapter 1.* New York: Wiley-Liss. 1999; 1-12.
18. Yu W., Ma G., Qiu Y. et al. Why do port-wine stains (PWS) on the lateral face respond better to pulsed dye laser (PDL) than those located on the central face? *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74(3): 527-35. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.026
19. Hsiao Y.C., Chang C.J. Update on flashlamp pumped pulsed dye laser treatment for port wine stains (capillary malformation) patients. *Laser Ther.* 2011; 20(4): 265-72
20. Shakina L.D., Smirnov I.E. Biomarkers of perinatal hypoxia. *Molekulyarnaya meditsina (Molecular medicine).* 2010; (2): 19-28. (In Russian)
21. Tan W., Wang J., Zhou F. et al. Coexistence of Eph receptor B1 and ephrin B2 in port-wine stain endothelial progenitor cells contributes to clinicopathological vasculature dilatation. *Br J Dermatol.* 2017; 177(6): 1601-11. doi: 10.1111/bjd.15716
22. Nguyen V., Hochman M., Mihm M.C. Jr. et al. The Pathogenesis of Port Wine Stain and Sturge Weber Syndrome: Complex Interactions between genetic alterations and aberrant MAPK and PI3K activation. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9). doi: 10.3390/ijms20092243;
23. Gao L., Yin R., Wang H. Ultrastructural characterization of hyperactive endothelial cells, pericytes and fibroblasts in hypertrophic and nodular port-wine stain lesions. *Br J Dermatol.* 2017; 177(4): e105-e108. doi:10.1111/bjd.15373
24. Chang C.J., Yu J.S., Nelson J.S. Confocal microscopy study of neurovascular distribution in facial port wine stains (capillary malformation). *J Formos Med Assoc.* 2008; 107(7): 559-66. doi: 10.1016/S0929-6646(08)60169-2.
25. Shakina L.D., Sorvacheva T.N., Yukhtina N.V., Ryleeva I.V., Shakin S.A. The formation of endocrine regulation of immune homeostasis in children and adolescents. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2005; 4(1): 58-61 (In Russian)
26. Parsa C.F. Focal venous hypertension as a pathophysiologic mechanism for tissue hypertrophy, port-wine stains, the Sturge-Weber syndrome, and related disorders: proof of concept with novel hypothesis for underlying etiological cause. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2013; 111: 180-215.
27. Vural E., Ramakrishnan J., Cetin N. et al. The expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in port-wine stains. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008.
28. Zhou Y., Yin D., Xue P. et al. Imaging of skin microvessels with optical coherence tomography: potential uses in port wine stains. *Exp Ther Med.* 2012; 4(6): 1017-21. doi:10.3892/etm.2012.711.
29. Mihm M., Rozell-Shannon L. *Science, Math and Medicine – Working Together To Understand the Diagnosis, Classification and Treatment of Port-Wine Stains* URL: <https://birthmark.org/pws-paper-by-dr-mihm-and-l-rozell-shannon>.
30. Laquer V.T., Hevezi P.A., Albrecht H. et al. Microarray analysis of port wine stains before and after pulsed dye laser treatment. *Lasers Surg Med.* 2013; 45(2): 67-75. doi:10.1002/lsm.22087.
31. Heger M., Salles I.I., Bezemer R. et al. Laser-induced primary and secondary hemostasis dynamics and mechanisms in relation to selective photothermolysis of port wine stains. *J Dermatol Sci.* 2011; 63: 139-47.
32. Zhu J., Yu W., Wang T. Less is more: similar efficacy in three sessions and seven sessions of pulsed dye laser treatment in infantile port-wine stain patients. *Lasers Med Sci.* 2018; 33(8): 1707-15. doi: 10.1007/s10103-018-2525-6.
33. Jeon H., Bernstein L.J., Belkin D.A. et al. Pulsed Dye Laser Treatment of Port-Wine Stains in Infancy Without the Need for General Anesthesia. *JAMA Dermatol.* 2019; 155(4): 435-41. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5249.
34. Kwiek B., Rożalski M., Sieczyk J. et al. Predictive value of dermoscopy for the treatment of port-wine stains with large spot 532 nm laser. *Lasers Surg Med.* 2019. doi: 10.1002/lsm.23083
35. Reddy K.K., Brauer J.A., Idriss M.H. et al., Treatment of port-wine stains with a short pulse width 532-nm Nd:YAG laser. *J Drugs Dermatol.* 2013; 12(1): 66-71.
36. Chang C.J., Yu D.Y., Chang S.Y. et al. Real-time photothermal imaging and response in pulsed dye laser treatment for port wine stain patients. *Biomed J.* 2015 Jul-Aug;38(4):342-9. doi: 10.4103/2319-4170.148903.
37. Vozdvizhenskiy I.S., Butorina A.V., Polyayev Yu.A. et al. Laser therapy of capillary dermal angiodyplasias in children. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2004; 3 (2): 49-54 (In Russian)
38. Zhu J., Yu W., Wang T. et al. Less is more: similar efficacy in three sessions and seven sessions of pulsed dye laser treatment in infantile port-wine stain patients. *Lasers Med Sci.* 2018;33(8): 1707-15. doi: 10.1007/s10103-018-2525-6.
39. Yu W., Ma G., Qiu Y., Chen H. et al. Why do port-wine stains (PWS) on the lateral face respond better to pulsed dye laser (PDL) than those located on the central face? *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74(3): 527-35. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.026
40. Izikson L., Nelson J.S., Anderson R.R. Treatment of hypertrophic and resistant port-wine stains with a 755 nm laser: a case series of 20 patients. *Lasers Surg Med.* 2009; 41(6): 427-32. doi:10.1002/lsm.20793
41. Sarideechaigul W., Sattayut S. Clinical outcome and complication of treating port wine stains with diode laser Proceeding *The 3d International. LDRG-KKU Symposium 2013.*
42. Musalem H.M., Alshaikh A.A., Tuleimat L.M., Alajlan S. Outcome with topical sirolimus for port wine stain malformations after unsatisfactory results with pulse dye laser treatment alone. *Ann Saudi Med.* 2018; 38(5): 376-80.
43. Chen J.K., Ghasri P., Aguilar G., et al. An overview of clinical and experimental treatment modalities for port-wine stains. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67(2): 289-304.
44. Pavlović M.D., Adamić M. Eczema within port-wine stain: spontaneous and laser-induced Meyerson phenomenon. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat.* 2014; 23(4): 81-3.
45. Huang Y., Wu Z., Lui H., Zhao J., Xie S., Zeng H. Precise closure of single blood vessels via multiphoton absorption-based photothermolysis. *Sci Adv.* 2019; 5(5): eaan9388. doi:10.1126/sciadv.aan9388.
46. Majaron B., Nelson J.S. *Laser Treatment of Port Wine Stains.* In: *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue.* 2011; 998. doi: 10.1007/978-90-481-8831-4;
47. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review. *Phys Med Biol.* 2013; 58(11): R37-61. doi: 10.1088/0031-9155/58/11/R37.

48. URL: <https://omlc.org/spectra/melanin/>
49. Walsh R.J. Variation in the melanin content of the skin of New Guinea natives at different ages. *J Invest Dermatol.* 1964; 42(3): 261-5.
50. Oltulu P., Ince B., Kokbudak N. et al. Measurement of epidermis, dermis, and total skin thicknesses from six different body regions with a new ethical histometric technique. *Turk J Plast Surg.* 2018; 26: 56-61.
51. Alekseeva L.A., Ibragimova O.M., Babachenko I.V. The value of hematological parameters in acute respiratory viral infections in children. *Zhurnal infektologii.* 2013; (5)3: 43-9. (In Russian)
52. Qin J., Jiang J., An L. et al. In vivo volumetric imaging of microcirculation within human skin under psoriatic conditions using optical microangiography. *Lasers Surg Med.* 2011; 43(2): 122-9. doi:10.1002/lsm.20977.
53. Gitaka J., Ogowang C., Ngari M. et al. Clinical laboratory reference values amongst children aged 4 weeks to 17 months in Kilifi, Kenya: A cross sectional observational study. *PLoS One.* 2017; 12(5). doi:10.1371/journal.pone.0177382.
54. Mazhar A., Sharif S.A., Cuccia J.D. et al. Spatial frequency domain imaging of port wine stain biochemical composition in response to laser therapy: a pilot study. *Lasers Surg Med.* 2012; 44(8): 611-21. doi: 10.1002/lsm.22067.
55. Zhou Y., Yin D., Xue P. et al. Imaging of skin microvessels with optical coherence tomography: potential uses in port wine stains. *Exp Ther Med.* 2012; 4(6): 1017-21. doi:10.3892/etm.2012.711.
56. Dierickx C.C., Casparian J.M., Venugopalan V. et al. Thermal relaxation of port-wine stain vessels probed in vivo: the need for 1-10-millisecond laser pulse treatment. *J Invest Dermatol.* 1995; 105(5): 709-14.
57. Ash C., Dubec M., Donne K., Bashford T. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(8): 1909-18. doi: 10.1007/s10103-017-2317-4.
58. Gao L., Yin R., Wang H. et al. Ultrastructural characterization of hyperactive endothelial cells, pericytes and fibroblasts in hypertrophic and nodular port-wine stain lesions. *Br J Dermatol.* 2017; 177(4): e105-e108. doi: 10.1111/bjd.15373.
59. Lee H.I., Lim Y.Y., Kim B.J. et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg.* 2010; 36(6): 885-93. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01564.x.
60. Laquer V.T., Dao B.M., Pavlis J.M. et al. Immunohistochemistry of angiogenesis mediators before and after pulsed dye laser treatment of angiomas. *Lasers Surg Med.* 2012; 44(3): 205-10. doi: 10.1002/lsm.22005.

Поступила 20.08.2019
Принята в печать 20.09.2019

Сведения об авторах:

Шакина Людмила Диевна, доктор мед. наук, гл. специалист ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: shakina@nczd.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: director@nczd.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зав. отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, E-mail: smirnov@nczd.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК 616.5-002-056.43-078-085

Смирнова Г.И., Корсунский А.А.

НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОТЫ КОЖИ И ФОРМИРОВАНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

В обзоре представлено особое значение изменений микробиоты кишечника и кожи в формировании atopического дерматита (АтД) у детей, который рассматривается как форма аллергической патологии, непосредственно связанная с состоянием и качеством микробиоты растущего организма. Микробиота кожи больных АтД характеризуется малым видовым разнообразием бактерий; снижением количества актиномицет и протеобактерий; повышенной колонизацией различными типами стафилококков (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и др.). Показаны связи между темпами развития АтД и нарушениями микробиоты кожи у детей. Обоснована необходимость сохранения высокого биоразнообразия микробиоты растущего организма как стратегии оптимизации микроэкологии детей путем использования адаптационных пробиотиков при здоровом микроокружении. Восстановление барьерной функции кожи и нормализация состава и качества кишечной микробиоты определяются как важнейшая задача общей концепции лечения АтД, где существенную роль отводят новым средствам дерматологической косметики и правильному уходу за кожей. Показаны возможности нормализации микробиоты пораженных участков кожи для восстановления кожного барьера с помощью косметических средств ухода за сухой кожей.

Ключевые слова: atopический дерматит у детей; микробиота кожи; биоразнообразие бактерий; кишечная микробиота; пробиотики; наружная терапия; эмолиенты; восстановления кожного барьера.

Для цитирования: Смирнова Г.И., Корсунский А.А. Нарушения микробиоты кожи и формирование atopического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4): 243-250.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-243-250>.

Smirnova G.I., Korsunsky A.A.

DISORDERS OF SKIN MICROBIOTA AND FORMATION OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The review presents the special significance of changes in the intestinal and skin microbiota in the formation of atopical dermatitis (AD) in children. AD is considered as a form of allergic pathology directly related to the state and quality of the microbiota of a growing organism. The microbiota of the skin of patients with AD is characterized by a small species diversity of bacteria; a decrease in the number of actinomycetes and proteobacteria; increased colonization of various types of staphylococci (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc). The relationship between the rate of development of AD and violations of the microbiota of the skin in children is shown. The necessity of maintaining high biodiversity of the microbiota of a growing organism as a strategy for optimizing the microecology of children through the use of adaptive probiotics in a healthy microenvironment is substantiated. The restoration of the barrier function of the skin and the normalization of the composition and quality of the intestinal microbiota are determined as the most important task of the general concept of the treatment of AD, where new dermatological cosmetics and proper skin care play an important role. The possibilities of normalizing the microbiome of the affected skin areas to restore the skin barrier with the help of dry skin care cosmetics are shown.

Key words: atopical dermatitis in children; skin microbiota; bacterial biodiversity; intestinal microbiota; probiotics; topical therapy; emollients; restoration of the skin barrier.

For citation: Smirnova G.I., Korsunsky A.A. Disorders of skin microbiota and formation of atopical dermatitis in children. *Rossiyskiy Peditricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 243-250. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-243-250>.

For correspondence: Galina I. Smirnova, MD, Ph.D., DSci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: gismirnova@yandex.ru

Information about authors:

Smirnova G.I., <https://orcid.org/0000-0002-8165-6567>

Korsunskiy A.A., <https://orcid.org/0000-0002-9087-1656>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study was supported by Grant of the President of Russian Federation RF (MD-4781.2010.7)

Received 20.08.2019

Accepted 20.09.2019

Высокая распространенность аллергических болезней (АБ), которая продолжает неуклонно расти, является одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире. Заболеваемость АБ не только не достигла постоянного уровня, но продолжает увеличиваться возрастающими темпами: за последние 30 лет она удваивалась каждый очередной десятилетний период [1-3]. ВОЗ определила аллергию как огромное социальное бедствие современности. Особенно тревожным является увеличение частоты аллергических болезней у детей [4]. Самым ранним клиническим проявлением аллергии является атопический дерматит (АтД), формирование которого тесно связано с генетическими дефектами иммунного ответа, нарушениями микробиоты и неблагоприятными воздействиями окружающей среды [5, 6]. АтД встречается во всех странах мира у лиц обоего пола и разных возрастных групп. Распространённость АтД среди детского населения стран Европы – 15,6%, США – 17,2%, Японии – 24% [1, 4]. По данным Международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC) распространённость АтД среди детей Российской Федерации увеличилась более чем в 2 раза за последние 5 лет и составляет до 30%-35% [3, 7]. АтД является актуальной медико-социальной проблемой, так как воспаление и зуд кожи, косметические дефекты и нарушения сна, существенно нарушают качество жизни больных, негативно сказываются на физическом и психическом здоровье, образе жизни пациентов и их семей, а также на экономике государства. Например, общее годовое бремя АтД для экономики США составляет более 5,2 млрд долларов [4, 8]. АтД манифестирует в возрасте до 6 мес у 48-75% пациентов, до 5 лет – у 80-85%, является первым проявлением «атопического марша» и значимым фактором риска развития аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) у детей [9, 10]. Поэтому вопросы ранней диагностики и эффективного лечения АтД приобретают все большее медико-социальное значение.

Молекулярные исследования, проведенные в последние годы, способствовали созданию новой концепции патогенеза АД, включающей такие ведущие механизмы, как генетическая предрасположенность к атопии, нарушения микробиоты кишечника, кожи и кожного барьера, каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже [11, 12].

Генетическая предрасположенность к атопии. Подтверждается ранней манифестацией АтД, высокой конкордантностью (77% у однояйцевых близнецов и только 15% – у двуяйцевых), двукратным увеличением риска развития АтД у ребенка, один из роди-

телей которого страдает атопией, а если больны оба родителя, риск возрастает более чем в 5 раз. Идентифицированы ассоциированные с АтД локусы хромосом: 11q13.5; 11p15.4; 1q21 (область смежная с геном филагтрина (FLG) содержит ряд генов-регуляторов структуры и функции эпидермиса); 2q12 (содержит рецепторы интерлейкинов (IL) IL1RL1, IL18R1 и IL33, последний инициирует иммунный ответ Th2-типа и вовлечен в патогенез АтД). Существенное значение имеет ген IL13, локализованный в хромосоме 5q31-33, который активирует рост В-лимфоцитов, стимулирует биосинтез IgE и уменьшает продукцию интерферона-гамма (INF-γ) активированными Th1-клетками [7, 13, 14]. В связи с этим одним из перспективных путей таргетной терапии АтД является создание эффективных ингибиторов IL13. Важное значение также придаётся мутациям в генах FLG, лорикрина, SPINK5 и других белков, что способствует нарушениям кожного барьера, который в свою очередь, невозможно представить себе без живущих на нём микроорганизмов [15].

Нарушения микробиоты кожи являются важнейшим патогенетическим звеном АтД, они обуславливают недостаточность барьерной функции кожи, вызванной мутациями гена FLG, которые определяют до 20-50% случаев АтД [16]. Мутации FLG вызывают полную или частичную потерю его функций, что нарушает темпы конечной дифференцировки эпидермиса, состав эпидермального дифференцировочного комплекса, делают кожу более чувствительной к повреждающим факторам и предрасполагают к тяжелому течению АтД. При дефиците FLG изменяется липидный состав эпидермиса (снижается содержание церамидов и изменяется их соотношение; уменьшаются уровни линолевой и γ-линолевой кислот, активность ω6-десатуразы; увеличиваются концентрации фосфолипидов и холестерина). Эти факторы определяют повреждения гидролипидного слоя кожи и увеличивают трансэпидермальные потери воды, что сопровождается выраженной сухостью кожи, усугубляет нарушения микробиоты кожи и присоединение вторичной инфекции, так как одновременно отмечается уменьшение продукции антимикробных пептидов (АМП), необходимых для защиты кожи против патогенных бактерий, грибов и вирусов [17-20].

Иммунное воспаление при АтД характеризуется изменениями дифференцирования Т-лимфоцитов и профиля секреции цитокинов. При этом основным звеном является активация иммунного ответа по Th2 типу, что приводит к высвобождению провоспалительных интерлейкинов (IL4, IL5, IL10, IL13), активации В-лимфоцитов и увеличению продукции

IgE [21]. Повышенная экспрессия рецепторов IgE на клетках Лангерганса кожи считается одной из главных причин ее поражения при АтД у детей. Под действием этих цитокинов развивается острое воспаление кожи с уменьшением продукции FLG и активацией особого подтипа клеток иммунной системы Th17, продуцирующих IL17 [22]. Следует отметить, что АтД характеризуется неадекватной активацией Т-хелперных клеток (Th2) и врожденных лимфоидных (ILC2) клеток типа 2 с преимущественным повышением содержания цитокинов типа 2 в коже, в том числе IL-4 и IL-13. В связи с этим разработка новых биологических препаратов представляют собой инновационный терапевтический подход при АтД [23, 24]. Ведущим примером является дупилумаб – моноклональное антитело, нацеленное на α -цепь рецептора IL-4. Дупилумаб ингибирует биологические эффекты IL-4 и IL-13 путем блокирования передачи их сигналов и уменьшения концентраций медиаторов воспаления 2 типа [25, 26]. Профиль его эффективности и безопасности при лечении аллергических болезней оказался очень благоприятным в долгосрочных клинических испытаниях и с 2017 г. FDA и EMA рекомендовали дупилумаб как биологический препарат для лечения АтД средне-тяжелого и тяжелого течения [27, 28]. Моноклональные антитела к IL-13 (лебрикизумаб и тралокинумаб), которые связывают разные эпитопы IL-13 с потенциально различными терапевтическими эффектами, в настоящее время находятся на II-III фазах клинических испытаний [23, 29]. Разрабатываются также ингибиторы JAK/STAT сигнального пути, которые при хорошей пероральной биодоступности и отсутствии иммуногенности устраняют определенные ограничения биологических препаратов [30-32].

Нарушения кожного барьера при АтД создают благоприятные условия для роста и развития бактериальной и грибковой микробиоты. На участках экссудации и мокнутия кожи число бактерий может достигать 10^7 на 1 см^2 . При этом *Staphylococcus aureus* выявляется на пораженной коже у 93% больных АтД, а на коже, свободной от высыпаний, – у 76% [33, 34]. Именно поэтому такое большое значение имеет анализ состава и качества кожной микробиоты при АтД. Достижением последних лет является установление значимости нарушений микробиоты кожи и кишечника как облигатных факторов развития АтД, особенно у детей раннего возраста [35].

Микробиота является эволюционно сложившейся сбалансированной микробиологической системой, которая формирует микробные ассоциации, занимающие определенные ниши и является интегральным модератором, реализующим жизненно важные функции: метаболическую, энергетическую и информационную [36-38]. На локальном уровне микробиота – это совокупная масса микроорганизмов, колонизирующих все открытые барьеры организма. Бактерии, грибы, вирусы, простейшие сосуществуют в симбиозе, образуя функциональные сообщества – своеобразную биопленку, покрывающую кожу и слизистые оболочки растущего организма [39]. Выделяют микробиоту кишечника, кожи, полости рта,

дыхательных путей, урогенитального тракта и др.

Самой многочисленной является микробиота кишечника, обладающая наибольшей плотностью и совокупной биомассой. Она насчитывает более 10 тысяч видов микроорганизмов, часть которых еще не идентифицирована [40]. Микробиота кишечника определяет темпы становление иммунной системы ребенка и обладает протективным действием в формировании атопии [41, 42].

Существенные изменения состава кишечной микробиоты и уменьшение ее видового разнообразия повышают проницаемость эпителиального барьера кишечника, что усиливает сенсibilизацию и повышает риск раннего формирования АтД у детей. Нарушения микробиоты кишечника выявлены у 80-95% больных АтД, при этом наряду с дефицитом лакто- и бифидобактерий отмечен избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E.coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* [43]. Установлено, что нет ни одной функции организма, на которую микробиота не влияла бы тем или иным способом. Определена генетическая функция микробиоты, которая рассматривается как особый генетический банк для хранения микробных, плазмидных и хромосомных генов, обеспечивающий поддержание стабильности микробных сообществ и обмен генетическим материалом с клетками человека [44]. В результате такого обмена микроорганизмы приобретают рецепторы и другие антигены клеток хозяина, что делает их «своими» для иммунной системы и определяет стабильность и специфичность микробиоты каждого индивида [45, 46]. В последние годы произведена переоценка популярного утверждения, что количество микробных клеток более чем в 10 раз превосходит количество клеток организма человека. По новым данным соотношение количества человеческих и бактериальных клеток составляет 1:1,3 с большим разбросом [47].

Кроме прямого влияния микробиоты кишечника на сенсibilизацию организма при АтД выявлено её действие на качество и состав микробиоты кожи у больных АтД [48]. Кожа плода колонизируется микроорганизмами матери при его рождении, она не отличается разнообразием и соответствует микробному составу родовых путей, а при кесаревом сечении первый контакт происходит с микробиотой кожи матери и персонала, содержащей бактерии родов *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* [49]. Процесс колонизации кожи ребенка в неонатальном периоде является ключевым этапом развития адаптивного иммунного ответа и формирования иммунной толерантности к микроорганизмам-комменсам, что способствует созданию микробиоты здоровой кожи [50]. Колонизация кожи комменсалами продолжается в течение периода грудного вскармливания. Параллельно этому бактерии окружающей среды постепенно колонизируют кожу, волосистую часть головы и такие специфические области, как перигенитальная и периоральная зоны [45, 48]. В юношеском возрасте формируется равновесие с разнообразной комменсальной микробиотой кожи туловища, конечностей и волосистой части головы, которая по своему родовому составу является уникальной для каждого индивидуума [51].

Ядро микробиоты кожи состоит из постоянных микроорганизмов, фиксированных на ее поверхности, которые обнаруживаются известными методами и могут восстанавливаться. Преимущественно это микробы-комменсалы, которые обычно безвредны и приносят пользу организму, улучшая барьерную функцию кожи и адаптацию к окружающей среде [52]. Другую группу составляют транзитные микроорганизмы, временно находящиеся на коже, которые некоторое время находятся на ее поверхности и затем исчезают. Основной состав микробиоты кожи представлен 19 типами микроорганизмов. При этом характерными для кожи являются четыре основных филума (типа) бактерий: *Actinobacteria* (51,8%), *Firmicutes* (24,4%), *Proteobacteria* (16,5%) и *Bacteroidetes* (6,3%) [41]. Самыми распространенными родами микробиоты кожи являются следующие: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus* [41-43].

Вместе с тем вирусы, грибы, простейшие и членистоногие составляют важную часть микробиоты кожи [53]. Идентифицированы полиморфные дрожжи (*Malassezia*), иногда классифицируемые как грибы, представленные на поверхности тела, особенно на волосистой части головы, они составляют 80% грибов кожи. Преобладающими родами грибов явились *Malassezia globosa*, а также *M. restricta* и *M. sympodialis*. Грибы рода *Malassezia* липофильны, часто связаны с участками кожи, богатыми кожным салом [54].

Кожа является естественным эстетически совершенным покровом, облегающим тело человека. Системный состав её микробиоты уникален и быстро восстанавливается, родовой локальный состав, представленной в разных её областях, также уникален. Во влажных зонах, таких как пупочная зона, выявляются в основном *Staphylococcus* и *Corynebacteria*. В себацидных зонах обнаруживается большое количество липофильных видов, таких как *Propionibacteria*, которые адаптированы к богатой липидами анаэробной среде [40]. В сухих зонах преимущественно встречаются *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter* и *Streptococcus*. Даже такие особые среды обитания, как эккринные, апокринные, сальные железы и волосные фолликулы также имеют собственную уникальную микробиоту. В области подмышечных впадин в основном представлены грамположительные бактерии: *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* [43, 45].

Численность микробиоты в каждой группе прямо зависит от характеристики соответствующей ниши. Например, в зонах с большим салоотделением на лице преобладает *Propionibacterium species*, *Staphylococcus species*; в зонах с повышенной влажностью – *Corynebacterium species*, хотя также присутствует *S. species* [40]. Показано, что глубокие слои эпидермиса, дерма и подкожная жировая клетчатка имеют специфические профили микробиоты и содержат тканевые макрофаги, дендроциты, меланоциты и клетки Лангерганса, которые экспрессируют уникальные рецепторы, реагирующие с компонентами микробиоты [43, 55].

В соответствии с законами биосферы основными типами взаимоотношений микробов и организма являются симбиоз (комменсализм, мутуализм, протокооперация), нейтрализм и антибиоз (паразитизм, конкуренция, аменсализм) [56]. Самыми распространенными биотическими связями считаются комменсализм и мутуализм. Именно эти связи обеспечиваются кожной и кишечной микробиотой и являются существенной частью иммунной защиты организма [45, 57]. Поэтому большое микробное разнообразие более выгодно, так как такая экосистема считается более устойчивой.

Изменения микробиоты кожи при АтД. Установлено, что современные особенности образа жизни, такие как питание новорожденных и выбор вскармливания, улучшение санитарии, прием антибиотиков и вакцин, западные диеты и потребление искусственных продуктов существенно влияют на микробиоту кишечника и коморбидно оказывают воздействие на микробиоту кожи [57]. Изменения её состава и качества сопровождаются значительным уменьшением микробного разнообразия, нарушением биотических связей и приводят к колонизации кожного покрова патогенными бактериями, что способствует развитию хронического АтД [58]. Микробиота кожи больных АтД характеризуется малым видовым разнообразием бактерий; уменьшением числа актиномицет и протеобактерий; повышенной колонизацией различными типами стафилококков (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и др.) [43, 57]. Больные АтД имеют сниженный уровень *Gamma*протеобактерий по сравнению со здоровыми, который коррелирует с уменьшением биоразнообразия микроорганизмов в их окружении. Непатогенный *S. epidermidis* подавляет колонизацию кожи *S. aureus*. Однако при снижении микробного разнообразия наблюдается усиленный рост последнего, что типично для АтД. Колонизация условно-патогенными стафилококками детей в возрасте 2 мес модулирует иммунитет кожи и уменьшает риск формирования АтД к 12 мес [59].

Для анализа состава микробиоты в последние годы используют крупные компьютерные кластеры, которые упорядочивают миллионы последовательностей ДНК, что позволяют идентифицировать и точно определять распространенность каждой бактериальной таксономической единицы в образце. С помощью этих методов можно сравнивать бактериальные сообщества различных биотопов кожи, например, поврежденных и неповрежденных ее участков, до или после лечения [60].

Новое понимание значения микробиоты позволяет рассматривать АтД как форму аллергической патологии, тесно связанную с уменьшением биоразнообразия микроорганизмов, генетически обусловленными нарушениями целостности эпидермального барьера и иммунным воспалением [21, 43]. Поэтому в зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений и даже во время ремиссии оптимальной является ступенчатая базовая терапия АтД [58].

Основными направлениями лечения АтД являются: элиминация причинно-значимых аллергенов с

назначением диетотерапии и контролем неблагоприятных факторов внешней среды; системная фармакотерапия антигистаминными препаратами и блокаторами медиаторов аллергии; дифференцированная коррекция сопутствующей патологии (лечение болезней системы пищеварения, метаболитная и антиоксидантная терапия, нормализация функционального состояния нервной системы, санация очагов хронической инфекции); иммунотерапия; наружная терапия [58, 61].

Наружная терапия АтД является обязательной и важнейшей частью её комплексного лечения у детей. Она должна быть патогенетически обоснованной и дифференцированной, её следует проводить с учетом патологических изменений кожи на основе рационального использования различных форм топических лекарственных средств. Целями наружной терапии АтД являются: купирование воспаления и зуда путем назначения противовоспалительных средств, повышение барьерной функции кожи и восстановление её водно-липидного слоя с использованием питательных и увлажняющих средств; обеспечение правильного ежедневного ухода за кожей путем назначения очищающих и увлажняющих средств и восстановление биоразнообразия микробиоты кожи [58, 62].

Купирование воспаления и зуда кожи проводят наружными противовоспалительными средствами, содержащими топические глюкокортикостероиды (ТГКС) или нестероидные противовоспалительные препараты [58]. ТГКС являются современным стандартом противовоспалительной терапии АтД, так как действуют на все клетки воспаления. Показаниями к назначению ТГКС являются тяжелое течение АтД или выраженное его обострение и отсутствие эффекта от топической нестероидной терапии в течении 3-5 сут. В острый период АтД назначаются ТГКС короткими курсами (не более 5-7 сут), при хроническом течении – по интермиттирующей методике через день или 2 раза в неделю. При уменьшении воспаления, при легком и средне-тяжелом течении АтД особенно у маленьких детей наружную терапию следует начинать с применения новых противовоспалительных средств, не содержащих ТГКС. К ним относятся ингибиторы кальциневрина пимекролимус (Элидел 1% крем) и такролимус (Протопик 0,1% и 0,03% мазь) и средства лечебной дерматологической косметики с противовоспалительным эффектом [63].

Обязательным этапом наружной терапии АтД является восстановление целостности рогового и водно-липидного слоев кожи с помощью питательных и увлажняющих средств [58]. Этот базовый этап наружного лечения АтД определяется как корнеотерапия, т.е. лечение, направленное на гидратацию и питание кожи с использованием увлажняющих и питательных средств (эмолянтов) [64]. Эти средства наносятся на кожу регулярно, ежедневно, не менее 2 раз в сутки, как на фоне применения топических противовоспалительных средств, а также (что особенно важно) и в период, когда симптомы АтД отсутствуют. При этом с учетом повышенной проницаемости кожи у больных АтД и склонности к сенсibilизации

предъявляются строгие требования к составу увлажняющих и смягчающих средств, которые не должны содержать раздражающих компонентов, сенсibilизаторов, консервантов, красителей и отдушек. Важным звеном наружной терапии АтД является правильный ежедневный уход за кожей больных детей – ежедневное очищение кожи с использованием мягкой моющей основы, что уменьшает патологические изменения эпидермиса, восстанавливают его функции, предупреждают обострение болезни и повышает эффективность лечения.

Новые возможности наружной терапии АтД определяются восстановлением биоразнообразия микробиоты кожи с использованием кремов, содержащих лизаты непатогенных бактерий, которые сохраняют естественный микробиом кожи, не позволяют размножаться патогенным бактериям и укрепляют кожный барьер [65]. Недавно показана возможность восстановления микробиома пораженных участков кожи при АтД с помощью средств дерматологической косметики, содержащих лизаты непатогенных бактерий. Одним из таких эффективных и безопасных средств является Липикар бальзам АР (Lipikar baume AP), который содержит лизаты бактерий *Vitreoscilla filiformis*, выращенных на среде, обогащенной термальной водой La Roche-Posay. Лизаты бактерий *V. filiformis* стимулируют механизмы антиоксидантной и противомикробной защиты посредством активации β-дефензинов и стимуляции продукции АМП в эпидермисе. Экстракты *V. filiformis* влияют на местный иммунитет кожи и способны подавлять аллергическое воспаление, действуя на дендритные клетки, индуцируют синтез противовоспалительного IL10 и повышают популяцию регуляторных Т-клеток [65]. В слепом плацебо-контролируемом рандомизированном проспективном клиническом исследовании было установлено, что местное применение крема с 5% лизатом *V. filiformis* 2 раза в сутки способствует значительному улучшению состояния кожи, включая снижение интенсивности зуда, что может быть связано с иммуномодулирующим эффектом лизата и уменьшением колонизации кожи *S. aureus*. Нужно особенно отметить значение этих средств лечения АтД в педиатрии. Ведь данный продукт можно назначать детям с первых недель жизни, что особенно важно, если помнить, что ингибиторы кальциневрина можно применять для наружной терапии АтД с 3 мес, а местные ГКС только с 6 мес. Также бальзам можно использовать в качестве дополнительной терапии при тяжелых формах АтД.

Концепция сохранения высокого биоразнообразия микробиоты растущего организма может быть использована для оптимизации микроэкологии детей путем назначения различных форм адаптационных пробиотиков и пребиотиков для модуляции количественного и качественного состава микробиоты кожи и кишечника при АтД [66]. Восстановление барьерной функции кожи путем регуляции ее микробиоты определяется как важнейшая задача, входящая в общую концепцию комплексного лечения АтД, в которой существенную роль отводят новым средствам дерматологической косметики и

правильному уходу за кожей. Наряду с клиническим улучшением состояния кожи, уменьшением воспаления и кожного зуда показаны возможности нормализации микробиома пораженных участков кожи с помощью новых косметических средств ухода за сухой кожей как результат восстановления кожного барьера [67].

Таким образом, непрерывное увеличение распространенности и изменения патоморфоза АД у детей, являющихся ведущими стимулами реализации эффективных стратегий управления болезнью, среди которых современные методы коррекции микробиома кожи или кишечника необходимы для определения их терапевтического потенциала в профилактике и лечении АД у детей. Наружная терапия АД с применением новых дерматологических технологий обеспечивает его стойкую ремиссию и значительно улучшает качество жизни больных детей.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis: New Developments. *Dermatol Clin*. 2019; 37(1): 11-20. doi: 10.1016/j.det.2018.07.003.
2. Gür Çetinkaya P, Murat Şahiner Ü. Childhood atopic dermatitis: current developments, treatment approaches, and future expectations. *Turk J Med Sci*. 2019; 49(4). doi: 10.3906/sag-1810-105.
3. Смирнова Г.И. Управление течением болезни: атопический дерматит у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17(6): 45-53.
4. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017; 35(3): 283-9. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002.
5. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(8). doi: 10.3390/ijms17081234.
6. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017; 35(3): 317-26. doi: 10.1016/j.det.2017.02.006.
7. Смирнова Г.И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 6: 53-7.
8. Shrestha S, Miao R, Wang L, Chao J, Yuce H, Wei W. Burden of Atopic Dermatitis in the United States: Analysis of Healthcare Claims Data in the Commercial, Medicare, and Medical Databases. *Adv Ther*. 2017; 34(8): 1989-2006. doi: 10.1007/s12325-017-0582-z.
9. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014; 5(2). pii: 202.
10. Cosmi L, Maggi E, Mazzoni A, Liotta F, Annunziato F. Biologicals targeting type 2 immunity: Lessons learned from asthma, chronic urticaria and atopic dermatitis. *Eur J Immunol*. 2019. doi: 10.1002/eji.201948156.
11. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(3): 139-50. doi: 10.18176/jiaci.0254.
12. Igawa K. Future trends in the treatment of atopic dermatitis. *Immunol Med*. 2019; 42(1): 10-5. doi: 10.1080/25785826.2019.1628467.
13. Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol. Int*. 2013; 62(1): 21-8. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0539.
14. Zhu J, Wang Z, Chen F. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 4353-61. doi: 10.12659/MSM.916525.
15. Afshar M, Gallo RL. Innate immune defense system of the skin. *Vet Dermatol*. 2013; 24(1): 32-8. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01082.x.
16. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2): 280-91. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668.
17. Смирнова Г.И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 2: 49-56.
18. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol*. 2016; 49(1): 8-26. doi: 10.1159/000441540.
19. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019; 11(5): 593-603. doi: 10.4168/aaair.2019.11.5.593.
20. Baurecht H, Rühlemann MC, Rodríguez E, Thielking F, Harder I, Erkens AS et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.019.
21. Смирнова Г.И. Актуальный атопический дерматит: проблемы и перспективы. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 14(4-5): 30-9.
22. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 Cells. *Annu. Rev. Immunol*. 2009; 27(4): 485-517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
23. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019; 28(7): 756-68. doi: 10.1111/exd.13911.
24. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Ortega-Martell JA, Zubeldia IA. New and Potential Treatments for Atopic Dermatitis: Biologicals and Small Molecules. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019; 19(3): 18. doi: 10.1007/s11882-019-0849-3.
25. Rodrigues MA, Nogueira M, Torres T. Dupilumab for atopic dermatitis. Evidence to date. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06417-4.
26. van der Schaft J, Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Balak DMW. Dupilumab after the 2017 approval for the treatment of atopic dermatitis: what's new and what's next? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19(4): 341-9. doi: 10.1097/ACI.0000000000000551.
27. Awosika O, Kim L, Mazhar M, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Profile of dupilumab and its potential in the treatment of inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018; 11: 41-9. doi: 10.2147/ccid.s123329.
28. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. What's New in Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2019; 37(2): 205-13. doi: 10.1016/j.det.2018.12.007.
29. Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2019; 29(3): 250-8. doi: 10.1684/ejd.2019.3557.
30. Rodrigues MA, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2019; 1-8. doi: 10.1080/09546634.2019.1577549.
31. Pavel AB, Song T, Kim HJ, Del Duca E, Krueger JG, Dubin C et al. Oral JAK/SYK-inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013.
32. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2019; 20(2): 181-92. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2.
33. Смирнова Г.И. Диагностика и лечение осложненных форм атопического дерматита у детей. *Российский аллергологический журнал*. 2014; 2: 59-66.
34. Park HY, Kim CR, Huh IS, Jung MY, Seo EY, Park JH et al. Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2013; 25(4): 410-6. doi: 10.5021/ad.2013.25.4.410.
35. Briscoe CC, Reich P, Fritz S, Coughlin CC. Staphylococcus aureus antibiotic susceptibility patterns in pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019; 36(4): 482-5. doi: 10.1111/pde.13867.
36. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16(3): 143-55. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
37. Shafquat A, Joice R, Simmons SL, Huttenhower C. Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol*. 2014; 22(5): 261-6. doi: 10.1016/j.tim.2014.01.011.
38. Feng Q, Chen WD, Wang YD. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Front Microbiol*. 2018; 9: 151. doi: 10.3389/fmicb.2018.00151.
39. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018; 1-8. doi: 10.1017/S2040174418000119.
40. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013; 498(7454): 367-70. doi: 10.1038/nature12171.
41. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin

- microbiome. *Trends Microbiol.* 2013; 21(12): 660-8. doi: 10.1016/j.tim.2013.10.001.
42. Lunjani N, Hlela C, O'Mahony L. Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19(4): 328-33. doi: 10.1097/ACI.0000000000000542.
43. Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и atopический дерматит у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2015; 18 (6): 46-53.
44. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL. et al. The microbiome in patients with atopical dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(1): 26-35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015.
45. Béke G, Dajnoki Z, Kapitány A, Gáspár K, Medgyesi B, Pólska S et al. Immunotopographical Differences of Human Skin. *Front Immunol.* 2018; 9: 424. doi: 10.3389/fimmu.2018.00424.
46. Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seite S. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *J Drugs Dermatol.* 2017; 16(1): 12-8.
47. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016; 14(8): e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
48. Meisel JS, Sfyroera G, Bartow-McKenney C, Gimblet C, Bugayev J., Horwinski J et al. Commensal microbiota modulate gene expression in the skin. *Microbiome.* 2018; 6(1): 20. doi: 10.1186/s40168-018-0404-9.
49. Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(6): 373-9. doi: 10.1016/j.siny.2016.05.001.
50. Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr Dermatol.* 2019. doi: 10.1111/pde.13870.
51. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature.* 2018; 553(7689): 427-36. doi: 10.1038/nature25177.
52. Scharshmidt TC. Establishing Tolerance to Commensal Skin Bacteria: Timing Is Everything. *Dermatol Clin.* 2017; 35(1): 1-9. doi: 10.1016/j.det.2016.07.007.
53. Bin L, Kim BE, Brauweiler A, Goleva E, Streib J, Ji Y, Schlievert PM, Leung DY. Staphylococcus aureus α -toxin modulates skin host response to viral infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(3): 683-91. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.019.
54. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol.* 2016; 55(5): 494-504. doi: 10.1111/ijd.13116.
55. Nakagaki BN, Vieira AT, Rezende RM, David BA, Menezes GB. Tissue macrophages as mediators of a healthy relationship with gut commensal microbiota. *Cell Immunol.* 2018. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.017.
56. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopical dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017; 9(378). doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
57. Reiger M, Schwierzeck V, Traidl-Hoffmann C. Atopic eczema and microbiome. *Hautarzt.* 2019; 70(6): 407-15. doi:10.1007/s00105-019-4424-6.
58. Смирнова Г.И. Эффективное лечение atopического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2012; 5: 23-30.
59. Kennedy EA., Connolly J., Hourihane J O'B., Fallon PG, McLean WHI, Murray D. et al. Skin microbiome before development of atopical dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopical dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(1): 166-72.
60. Yuan S, Chan HCS, Hu Z. Implementing WebGL and HTML5 in Macromolecular Visualization and Modern Computer-Aided Drug Design. *Trends Biotechnol.* 2017; 35(6): 559-71. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.03.009.
61. Paller AS, Siegfried EC, Vekeman F, Gadkari A, Kaur M, Mallya UG. et al. Treatment Patterns of Pediatric Patients with Atopic Dermatitis: A Claims Data Analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.105.
62. Suga H, Sato S. Novel topical and systemic therapies in atopical dermatitis. *Immunol Med.* 2019; 1-10. doi: 10.1080/25785826.2019.1642727.
63. Ladda M, Sandhu V, Ighani A, Yeung J. Off-label Uses of Topical Pimecrolimus. *J Cutan Med Surg.* 2019; 23(4): 442-8. doi: 10.1177/1203475419847950.
64. Смирнова Г.И. Эмоленты в наружной терапии atopического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 4: 37-42.
65. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopical dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2008; 159(6): 1357-63. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x.
66. Rusu E, Enache G, Cursaru R, Alexescu A, Radu R, Onila O et al. Prebiotics and probiotics in atopical dermatitis. *Exp Ther Med.* 2019; 18(2): 926-31. doi: 10.3892/etm.2019.7678.
67. Johnson BB, Franco AI, Beck LA, Prezzano JC. Treatment-resistant atopical dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2019; 12: 181-92. doi: 10.2147/ccid.s163814.

REFERENCES

1. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis: New Developments. *Dermatol Clin.* 2019; 37(1): 11-20. doi: 10.1016/j.det.2018.07.003.
2. Gür Çetinkaya P, Murat Şahiner Ü. Childhood atopical dermatitis: current developments, treatment approaches, and future expectations. *Turk J Med Sci.* 2019; 49(4). doi: 10.3906/sag-1810-105.
3. Smirnova G.I. Management of the disease: atopical dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2014; 17(6): 45-53. (in Russian)
4. Silverberg JJ. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017; 35(3): 283-9. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002.
5. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(8). doi: 10.3390/ijms17081234.
6. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017; 35(3): 317-26. doi: 10.1016/j.det.2017.02.006.
7. Smirnova G.I. New in the pathogenesis and treatment of atopical dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 6: 53-7. (in Russian)
8. Shrestha S, Miao R, Wang L, Chao J, Yuce H, Wei W. Burden of Atopic Dermatitis in the United States: Analysis of Healthcare Claims Data in the Commercial, Medicare, and Medical Databases. *Adv Ther.* 2017; 34(8): 1989-2006. doi: 10.1007/s12325-017-0582-z.
9. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014; 5(2). pii: 202.
10. Cosmi L, Maggi L, Mazzoni A, Liotta F, Annunziato F. Biologicals targeting type 2 immunity: Lessons learned from asthma, chronic urticaria and atopical dermatitis. *Eur J Immunol.* 2019. doi: 10.1002/eji.201948156.
11. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2018; 28(3): 139-50. doi: 10.18176/jiaci.0254.
12. Igawa K. Future trends in the treatment of atopical dermatitis. *Immunol Med.* 2019; 42(1): 10-5. doi: 10.1080/25785826.2019.1628467.
13. Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol. Int.* 2013; 62(1): 21-8. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0539.
14. Zhu J, Wang Z, Chen F. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 4353-61. doi: 10.12659/MSM.916525.
15. Afshar M, Gallo RL. Innate immune defense system of the skin. *Vet Dermatol.* 2013; 24(1): 32-8. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01082.x.
16. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(2): 280-291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668.
17. Smirnova G.I. Atopic dermatitis and skin infections in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2014; 2: 49-56. (in Russian)
18. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol.* 2016; 49(1): 8-26. doi: 10.1159/000441540.
19. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019; 11(5): 593-603. doi: 10.4168/aaair.2019.11.5.593.
20. Baurecht H, Rühlemann MC, Rodríguez E, Thielking F, Harder I, Erkens AS et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.019.
21. Smirnova G.I. Topical atopical dermatitis: problems and prospects. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2017; 14 (4-5): 30-9. (in Russian)
22. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 Cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27(4): 485-517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
23. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understand-

- ing the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019; 28(7): 756-68. doi: 10.1111/exd.13911.
24. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Ortega-Martell JA, Zubeldia IA. New and Potential Treatments for Atopic Dermatitis: Biologics and Small Molecules. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019; 19(3): 18. doi: 10.1007/s11882-019-0849-3.
25. Rodrigues MA, Nogueira M, Torres T. Dupilumab for atopic dermatitis: Evidence to date. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06417-4.
26. van der Schaft J, Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Balak DMW. Dupilumab after the 2017 approval for the treatment of atopic dermatitis: what's new and what's next? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19(4): 341-9. doi: 10.1097/ACI.0000000000000551.
27. Awosika O, Kim L, Mazhar M, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Profile of dupilumab and its potential in the treatment of inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018; 11: 41-9. doi: 10.2147/ccid.s123329.
28. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. What's New in Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2019; 37(2): 205-13. doi: 10.1016/j.det.2018.12.007.
29. Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2019; 29(3): 250-8. doi: 10.1684/ejd.2019.3557.
30. Rodrigues MA, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2019; 1-8. doi: 10.1080/09546634.2019.1577549.
31. Pavel AB, Song T, Kim HJ, Del Duca E, Krueger JG, Dubin C et al. Oral JAK/SYK-inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013.
32. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2019; 20(2): 181-92. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2.
33. Smirnova G.I. Diagnosis and treatment of complicated forms of atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2014; 2: 59-66 (in Russian)
34. Park HY, Kim CR, Huh IS, Jung MY, Seo EY, Park JH et al. Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2013; 25(4): 410-6. doi: 10.5021/ad.2013.25.4.410.
35. Briscoe CC, Reich P, Fritz S, Coughlin CC. Staphylococcus aureus antibiotic susceptibility patterns in pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019; 36(4): 482-5. doi: 10.1111/pde.13867.
36. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16(3): 143-55. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
37. Shafquat A, Joice R, Simmons SL, Huttenhower C. Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol*. 2014; 22(5): 261-6. doi: 10.1016/j.tim.2014.01.011.
38. Feng Q, Chen WD, Wang YD. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Front Microbiol*. 2018; 9: 151. doi: 10.3389/fmicb.2018.00151.
39. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018; 1-8. doi: 10.1017/S2040174418000119.
40. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013; 498(7454): 367-70. doi: 10.1038/nature12171.
41. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol*. 2013; 21(12): 660-8. doi: 10.1016/j.tim.2013.10.001.
42. Lunjani N, Hlela C, O'Mahony L. Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19(4): 328-33. doi: 10.1097/ACI.0000000000000542.
43. Smirnova G.I., Mankute G.R. Intestinal microbiota and atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(6): 46-53 (in Russian)
44. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1): 26-35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015.
45. Béke G, Dajnoki Z, Kapitány A, Gáspár K, Medgyesi B, Pólska S et al. Immunotopographical Differences of Human Skin. *Front Immunol*. 2018; 9: 424. doi: 10.3389/fimmu.2018.00424.
46. Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seite S. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16(1): 12-8.
47. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016; 14(8): e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
48. Meisel JS, Sfyroera G, Bartow-McKenney C, Gimblet C, Bugayev J., Horwinski J et al. Commensal microbiota modulate gene expression in the skin. *Microbiome*. 2018; 6(1): 20. doi: 10.1186/s40168-018-0404-9.
49. Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21(6): 373-9. doi: 10.1016/j.siny.2016.05.001.
50. Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr Dermatol*. 2019. doi: 10.1111/pde.13870.
51. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature*. 2018; 553(7689): 427-36. doi: 10.1038/nature25177.
52. Scharschmidt TC. Establishing Tolerance to Commensal Skin Bacteria: Timing Is Everything. *Dermatol Clin*. 2017; 35(1): 1-9. doi: 10.1016/j.det.2016.07.007.
53. Bin L, Kim BE, Brauweiler A, Goleva E, Streib J, Ji Y, Schlievert PM, Leung DY. Staphylococcus aureus α -toxin modulates skin host response to viral infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3): 683-91. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.019.
54. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol*. 2016; 55(5): 494-504. doi: 10.1111/ijd.13116.
55. Nakagaki BN, Vieira AT, Rezende RM, David BA, Menezes GB. Tissue macrophages as mediators of a healthy relationship with gut commensal microbiota. *Cell Immunol*. 2018. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.017.
56. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017; 9(378). doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
57. Reiger M, Schwierzeck V, Traidl-Hoffmann C. Atopic eczema and microbiome. *Hautarzt*. 2019; 70(6): 407-15. doi: 10.1007/s00105-019-4424-6.
58. Smirnova G.I. Effective treatment of atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2012; 5: 23-30. (in Russian)
59. Kennedy EA., Connolly J., Hourihane J O'B., Fallon PG, McLean WHI, Murray D. et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(1): 166-72.
60. Yuan S, Chan HCS, Hu Z. Implementing WebGL and HTML5 in Macromolecular Visualization and Modern Computer-Aided Drug Design. *Trends Biotechnol*. 2017; 35(6): 559-71. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.03.009.
61. Paller AS, Siegfried EC, Vekeman F, Gadkari A, Kaur M, Mallya UG et al. Treatment Patterns of Pediatric Patients with Atopic Dermatitis: A Claims Data Analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.105.
62. Suga H, Sato S. Novel topical and systemic therapies in atopic dermatitis. *Immunol Med*. 2019; 1-10. doi: 10.1080/25785826.2019.1642727.
63. Ladda M, Sandhu V, Ighani A, Yeung J. Off-label Uses of Topical Pimecrolimus. *J Cutan Med Surg*. 2019; 23(4): 442-8. doi: 10.1177/1203475419847950.
64. Smirnova G.I. Emolliency in topical therapy of atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2011; 4: 37-42. (in Russian)
65. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008; 159(6): 1357-63. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x.
66. Rusu E, Enache G, Cursaru R, Alexescu A, Radu R, Onila O et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp Ther Med*. 2019; 18(2): 926-31. doi: 10.3892/etm.2019.7678.
67. Johnson BB, Franco AI, Beck LA, Prezzano JC. Treatment-resistant atopic dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019; 12: 181-92. doi: 10.2147/ccid.s163814.

Поступила 20.08.2019

Принята к печати 20.09.2019

Сведения об авторах:

Корсунский Анатолий Александрович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), гл. врач ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, 119991, Москва, Шмитовский проезд, 29, e-mail: info@dgbk9.ru

Клинический случай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 617.51-001.4-036.88-053.2-058:614.2

Новосёлова И.Н., Демин Н.В., Понина И.В., Ладыгина Е.А., Валиуллина С.А.

ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ РЕБЕНКА С ЯТРОГЕННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПОСЛЕ ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

ГБУЗ «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии» (НИИ НДХиТ) ДЗМ, 119180, г. Москва, Россия, ул. Большая Полянка, д. 22

Восстановительный период и исход позвоночно-спинномозговой травмы у детей существенно зависят от осложнений, возникающих во все периоды лечения травматической болезни. В остром, раннем и промежуточном периодах осложнения со стороны тазовых органов встречаются в 77-100% случаев. Описываемый клинический случай служит иллюстрацией осложнений, возникших на фоне неправильного ведения пациента с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ). Неадекватный выбор способа отведения мочи, недооценка потребностей пациента с ПСМТ при составлении индивидуальной программы реабилитации (ИПР), отсутствие навыков правильного позиционирования явились причиной развития воспалительных и трофических нарушений. Нами представлен опыт работы команды специалистов по урологической реабилитации ребенка с ятрогенными осложнениями мочевых путей после ПСМТ на уровне Th8-Th10. Особое внимание уделено ошибкам, допущенным на этапе ранней реабилитации, которые привели к ятрогенной облитерации уретры в области пенисколотального угла и лизису бульбозного отдела уретры, депривировали восстановление пациента и снизили качество жизни больного и его семьи.

Ключевые слова: позвоночно-спинномозговая травма; осложнения; мочевой свищ промежности; облитерация бульбозного отдела уретры; уретральный катетер; периодическая катетеризация мочевого пузыря; эпицистостома; высокий риск инфицирования.

Для цитирования: Новосёлова И.Н., Демин Н.В., Понина И.В., Ладыгина Е.А., Валиуллина С.А. Особенности реабилитации ребенка с ятрогенными осложнениями мочевых путей после позвоночно-спинномозговой травмы. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4): 251-254. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-251-254>

Novoselova I.N., Demin N.V., Ponina I.V., Ladygina E.A., Valiullina S.A.

A CLINICAL CASE OF UROLOGICAL REHABILITATION OF A CHILD WITH YATROGENIC COMPLICATIONS OF THE URINARY TRACT DUE TO A SPINAL CORD INJURY

Scientific Research Institute of Emergency Children's Surgery and Traumatology, Moscow, 119180, Russian Federation

The outcome both of patient recovery and spinal injury, in addition to a variety of clinical factors, is significantly affected by consequences and complications occurring during all periods of injury management. In acute, early and intermediate stages, complications of pelvic organs, according to different authors, are found in 77 – 100% of cases. The described clinical case serves as an illustration of irreversible complications had arisen because of improper management of a spinal cord injury (SCI) patient. An inadequate technique for urine diversion, underestimation of specific demands of the SCI patient, lack of proper positioning skills – all mentioned impacts caused inflammatory and trophic disorders.

The article discusses an experience of urological rehabilitation specialists treated a child with iatrogenic complications of a urinary tract due to SCI at levels from Th₈ to Th₁₀. Particular attention is paid to mistakes made at the early rehabilitation stage and caused iatrogenic obliteration of the urethra in the area of penoscrotal angle and iatrogenic lysis of the bulbar urethra what inevitably worsened patient's recovery and the quality of his and his family life.

Keywords: spinal cord injury; complications; urinal-perineal fistula; obliteration of bulbar urethra; urethral catheter; intermittent catheterization of the bladder; epicycstostomy; high risk of infection.

For citation: Novoselova I.N., Demin N.V., Ponina I.V., Ladygina E.A., Valiullina S.A. A clinical case of urological rehabilitation of a child with iatrogenic complications of the urinary tract due to a spinal cord injury. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 251-254. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-251-254>.

For correspondence: Irina N. Novoselova, MD, Ph.D., neurologist, Head of the Department of Motor Rehabilitation Therapy of the Scientific Research Institute of Emergency Children's Surgery and Traumatology, 22, Bolshaya Polyanka Str., Moscow, 119180, Russian Federation. E-mail: i.n.novoselova@gmail.com

Information about authors:

Novoselova I.N., <http://orcid.org/0000-0003-2258-2913>
Demin N.B., <http://orcid.org/0000-0001-7508-5019>
Ponina I.V., <http://orcid.org/0000-0002-0060-7895>
Valiullina S.A., <http://orcid.org/0000-0002-1622-0169>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 15.07.2019

Accepted 20.09.2019

На результаты восстановления и исходы позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ), помимо множества клинических факторов, существенно влияет наличие осложнений, возникающих во все периоды течения травмы: в остром, раннем и промежуточном периодах гнойно-воспалительные осложнения встречаются у 5-40%, нейротрофические и сосудистые у 35-63%, со стороны тазовых органов у 77-100%, ортопедические последствия травмы у 60% больных [1-4]. Правильная организация восстановительного процесса с применением современных методических подходов, раннее начало реабилитации, подбор адекватных технических средств реабилитации, обучение пациента и его семьи использованию реабилитационных возможностей позволяет избежать осложнений и предотвратить нежелательные последствия ПСМТ [5].

Осложнения течения ПСМТ у детей относительно немногочисленны. При патологии мочеиспускательного канала у пациентов с ПСМТ (стриктура, дивертикул, лизис уретры и др.) они часто имеют ятрогенную этиологию или возникают после уретральных манипуляций (травматизация уретральным катетером, длительное стояние уретрального катетера, трансуретральные операции, простатэктомия, брахитерапия) [6, 7].

Для компенсации функции мочеиспускания пациентам с последствиями ПСМТ на раннем этапе восстановления рекомендуется опорожнение мочевого пузыря с помощью постоянного уретрального катетера, но длительное дренирование сопряжено с высоким риском инфицирования мочевыводящих путей. Постоянный уретральный катетер приводит к контаминации мочи уропатогенной флорой практически у всех пациентов. На 28 сут дренирования приблизительно в 50% случаев катетер инкрустируется солями. К другим осложнениям постоянного уретрального катетера относятся стриктуры и пролежни уретры, камни мочевых путей, эпидидимит, простатит, абсцесс мошонки, снижение емкостных характеристик мочевого пузыря [8]. Поэтому замена дренажа должна производиться каждые 10-14 сут, а через 2-3 мес после травмы следует избрать другой метод отведения мочи. Более безопасным, по сравнению с постоянным катетеризацией, считается дренирование мочевого пузыря через эпицистостомический свищ [9], но это чревато вторичным сморщиванием мочевого пузыря и персистенцией назокомиальной инфекции. Европейская ассоциация урологов рекомендует ограничивать применение этого метода [8].

В последнее время у детей получили широкое распространение континентные катетерируемые

стомы, созданные по принципу Митрофанова, позволяющие достичь положительных результатов в 90% случаев, обеспечивающие возможность самостоятельной и безболезненной катетеризации, что значительно улучшает социальную адаптацию пациентов [10].

Оптимальным рекомендуемым методом опорожнения мочевого пузыря у пациентов с ПСМТ считается периодическая катетеризация, уменьшающая количество катетер-ассоциированных осложнений и снижающая степень бактериурии [11-13]. При этом число осложнений на одного пациента при периодической катетеризации, составляет 1,1 случаев, а при применении постоянного мочевого дренажа этот показатель увеличивается в 3 раза [14-16].

Собственный клинический опыт (91 пациент в течение 5 лет) позволяет рекомендовать перевод на периодическую катетеризацию детей с ПСМТ уже через 4-5 нед после получения травмы, что значительно снижает риск возникновения осложнений [5]. Описываемый клинический случай служит иллюстрацией осложнений, возникших на фоне неправильного ведения пациента с ПСМТ.

Пациент Б. 14 лет получил тяжелую сочетанную травму за полтора года до поступления в НИИ НДХиТ при падении с дерева. В первичном стационаре по месту жительства мальчик находился с диагнозом: тяжелая сочетанная травма. Закрытая травма груди. Компрессионно-многооскольчатый перелом Th12 с вывихом Th11, компрессионный перелом Th8-10. Синдром сдавления спинного мозга. Нарушение функции тазовых органов. Ушиб легких. ДН 1 ст. Состояние после диагностической лапаротомии, ревизии органов брюшной полости. Геморрагический цистит. Реактивный баланопостит. Множественные ссадины туловища и конечностей. Травматический шок 1-2 ст. В экстренном порядке выполнена лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, на вторые сутки после травмы – открытая репозиция вывиха Th11, ламинэктомия на уровне Th12, транспедикулярная фиксация винтовой системой. После стабилизации состояния ребенок был выписан по месту жительства. Отведение мочи осуществлялось с помощью постоянного уретрального катетера. Реабилитационные мероприятия первого этапа мальчику не проводились. К выписке из первичного стационара пациент не был вертикализован, методам профилактики осложнений гипостатического положения не был обучен, технические средства реабилитации (в том числе и специальные средства при нарушении функции выделения) подобраны не были, о течении ПСМТ, наличии последствий и осложнений травмы

ни ребенок, ни его родители проинформированы не были. При оформлении пособия по инвалидности и оформлении ИПР (индивидуальной программы реабилитации), мальчику был выписан 1 уретральный катетер длительного пользования на 1 мес, 2 пеленки и 1 подгузник на сутки.

Никаких реабилитационных мероприятий мальчику по месту жительства не проводилось. После получения кресла-коляски ребенок самостоятельно научился пересаживаться в кресло и обратно.

Через 10 мес после травмы, с целью профилактики частых мочевых инфекций и улучшения качества жизни ребенку был наложен эпицистостомический свищ. Мальчик выписан домой под наблюдение специалистов по месту жительства, но через 9 сут у него появился обширный пролежень в области промежности и верхней трети правого бедра. В течение 2,5 мес ребенку проводилось консервативное лечение, в результате которого пролежень верхней трети правого бедра зажил вторичным натяжением, пролежень в области промежности сократился в размерах.

В НИИ НДХиТ ребенок поступил с диагнозом: гнойно-некротическая рана и мочевой свищ промежности. Ятрогенная облитерация уретры в области пенисколотального угла. Ятрогенный лизис бульбозного отдела уретры. Последствия ПСМТ. Посттравматическая миелопатия на уровне Th8-10. Нижняя параплегия. Нарушение функции тазовых органов. Носитель эпицистостомы. Буллезный цистит.

При поступлении: состояние средней тяжести, обусловленной двигательным дефицитом и наличием соматических осложнений. Трофологический статус – нормотрофия. В верхних конечностях движения в полном объеме, в нижних – движений нет. Оценка по шкале Asia двигательной функции 50 б, болевой чувствительности 68 б, тактильной 70 б (ASIA B). Дефекация самопроизвольная или с использованием вспомогательных средств. Мочевой пузырь дренирован эпицистостомой и уретральным катетером. Из-за длительной катетеризации постоянным уретральным катетером и длительного нахождения пациента в кресле-коляске, сформировался пролежень уретры и тканей промежности. Status localis: в области промежности гнойно-гранулирующая рана размерами 6×7 см, дно раны – мышцы промежности, покрытые гнойными грануляциями и фибрином. В центральной части пролежень распространялся на бульбозный отдел уретры, с полным повреждением последней. В уретре визуализировался катетер Фолея 16 СН.

Периодически помимо катетера отмечалось отхождение мочи. В надлобковой области установлена эпицистостома 22 СН. Ребенок госпитализирован в отделение гнойной хирургии для реконструктивно-пластического хирургического лечения, направленного на восстановление уретры и покровных тканей в отсроченном порядке после купирования воспалительных явлений. При лабораторном обследовании значимых отклонений от нормы не выявлено.

Учитывая, что реабилитационных мероприятий ребенку не проводилось, для обучения мальчика элементарным навыкам самообслуживания и профилактики вторичных осложнений гипостатического

положения в условиях выраженного двигательного дефицита к ведению ребенка присоединилась мультидисциплинарная реабилитационная команда в составе невролога-реабилитолога, педиатра, инструктора-методиста ЛФК, эрготерапевта, физиотерапевта, массажиста.

На компьютерной томографии груднопоясничного отдела позвоночника: последствия перенесенной ранее спинальной травмы; компрессионного перелома позвоночника на уровне Th8-Th12 с вывихом Th-11 позвонка, многооскольчатый перелом Th-12 позвонка. Посттравматическая деформация тел, постоперационные изменения (декомпрессионная ламинэктомия), выраженный субхондральный склероз губчатой структуры на уровне сегментов Th9-Th12 позвонков. Сужение просвета спинномозгового канала на уровне Th-12 позвонка за счет захождения заднего края с фиксированным костным отломком на 5 мм. Кифосколиотическая деформация по вертикальной оси грудного отдела позвоночника. Поверхностное стояние винтостержневых фиксаторов в теле Th-10 позвонка. Положение задней транспедикулярной металлоконструкции на уровне сегментов Th10-L1 позвонков удовлетворительное. Рубцовые изменения мягких тканей поясничной области операционного доступа.

В отделении гнойной хирургии ребенку проводилось консервативное лечение – ежедневные перевязки, антибактериальная и ангиопротективная терапия, позиционирование в пределах кровати и на столе-вертикализаторе. На фоне лечения рана в области промежности зажила вторичным натяжением. Успешная консервативная терапия позволила отказаться от одного из хирургических этапов лечения – пластического закрытия дефекта покровных тканей.

Для определения объема второго этапа оперативного лечения больному была выполнена ретроградная уретрография, на которой отмечалась облитерация уретры дистальнее пенисколотального угла. Также на диагностической цистоуретроскопии определялась облитерация уретры на уровне члено-мошочного угла, через свищевое отверстие на промежности в области бульбозного отдела на 1 см дистальнее мембранозного отдела осмотрен мочевой пузырь, выявлены признаки буллезного цистита. Под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП) навстречу через наружное отверстие уретры (меатус) и через свищевое отверстие введены 2 металлических бука – протяженность облитерации составила около 7 см.

В связи с протяженностью облитерации уретры от намеченного второго этапа хирургического лечения – уретеропластики – решено было отказаться. Эпицистостома была удалена и пациент переведен на периодическую катетеризацию лубрицированными катетерами через имеющееся свищевое отверстие в области бульбозного отдела уретры. Ребенок был выписан домой с подробными рекомендациями по дальнейшей реабилитации и внесению в ИПР технических средств реабилитации при нарушении функции выделения, в том числе катетеров для самокатетери-

зации лубрицированных с гидрофильным покрытием мужских 14Ch, 180 штук на месяц.

Таким образом, отсутствие адекватных реабилитационных мероприятий, обучения элементарным правилам ухода за урогенитальной областью и методам профилактики вторичных осложнений на раннем этапе привело к развитию инфекционно-воспалительных осложнений мочевых путей. Недооценка потребностей пациента при составлении ИПР (1 уретральный катетер длительного применения в месяц) и неадекватный выбор способа отведения мочи (длительная катетеризация мочевого пузыря постоянным уретральным катетером и его несвоевременная замена) способствовали развитию воспалительных и трофических нарушений со стороны уретры, что, в дальнейшем, привело к ее облитерации. Отсутствие навыков правильного позиционирования у пациента с последствиями ПСМТ явилось причиной развития грубых трофических нарушений покровных тканей промежности и верхней трети правого бедра.

Раннее начало реабилитационных мероприятий с обучением ребенка и его семьи правилам профилактики вторичных осложнений, своевременный выбор адекватного способа отведения мочи (применение периодической катетеризации или формирование континентной цистостомы по Митрофанову) позволило бы избежать столь грозных осложнений и улучшить качество жизни пациента и его семьи.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 6; 7; 9-16 см. References)

1. Джуманов К.Н., Перфильев С.Б., Бабаханов Ф.Х. *Вопросы лечения ранних осложнений у больных с травмами грудно-поясничного отдела позвоночника. Тез. Всероссийской науч.-практ. конференции «VII Поленовские чтения»*. СПб.; 2008; 97-8.
2. Леонтьев М.А. Эпидемиология спинальной травмы и частота полного анатомического повреждения спинного мозга. *Актуальные проблемы реабилитации инвалидов*. Новокузнецк; 2003; 37-8.
3. Сеничев А.А., Лебедева Н.Б., Белова А.Н. *Основные виды и структура поражения органов мочевой системы у больных, перенесших позвоночно-спинномозговую травму. Сб. научн. тр. Кировской межрег. науч.-практ. конф. неврологов и нейрохирургов «Вятские встречи»*. Киров, 2004; 106-7.
4. Соленьев В.И. *Ортопедические последствия позвоночно-спинномозговой травмы. Нейротравматология; справочник (под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова)*. М.; Вазар-Ферро, 1994; 267-8.
5. Рощаль Л.М., Новосёлова И.Н., Валиуллина С.А., Понина И.В., Мачалов В.А., Васильева М.Ф., Лукьянов В.И. Опыт ранней реабилитации детей с позвоночно-спинномозговой травмой. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2016; 93(6): 41-50.
6. *Клинические рекомендации по периодической катетеризации мочевого пузыря при нейрогенной дисфункции мочеиспускания на фоне посттравматической миелопатии*. М.; 2014.

REFERENCES

1. Dzhumanov K.N., Perfil'ev S.B., Babahanov F. Kh. *Issues of treatment of early complications in patients with injuries of the thoracic spine. Texas. All-Russian scientific.- prakt. conference "Polenov's readings VII Treatment of early complications in patients with injuries of the thoracolumbar spine. [Voprosy lecheniya rannikh oslozhneniy u bol'nykh s travmami grudo-poyasnichnogo otdela pozvonochnika. Tез. Vserossiyskoy nauchno-prakt. konferencii «VII Polenovskie chteniya»]*. Sankt Petersburg; 2008; 97-8. (In Russian)
2. Leont'yev M.A. Epidemiology of spinal injury and frequency of complete anatomical spinal cord injury. *Aktual'nye problemy reabilitatsii invalidov*. Novokuznestk, 2003; 37-8. (In Russian)
3. Senichev A.A., Lebedeva N.B., Belova A.N. *The main types and structure of lesions of the urinary system in patients with spinal cord injury. Conf. neurologists and neurosurgeons. [Sb. nauchn. tr. Kirovskoy mezreg. nauchn.-prakt. konf. nevrologov i neyrokhirurgov «Vyatskie vstrechi»]*. Kirov, 2004; 106-7. (In Russian)
4. Soleniy V.I. Orthopedic consequences of spinal cord injury. *Neyrotравmatologiya; spravochnik* (Ed. A.N. Konovalev, L.B. Likhterman, A.A. Potapov). Moscow; Vazar-Ferro, 1994; 267-8. (In Russian)
5. Roshal' L.M., Novosjolova I.N., Valiullina S.A., Ponina I.V., Machalov V.A., Vasil'eva M.F., Luk'janov V.I. Experience in early rehabilitation of children with spinal cord injury. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkul'tury*. 2016; 93(6): 41-50. (In Russian)
6. Lumen N., Hoebeke P., Willemsen P., DeTroyer B., Pieters R., Oosterlinck W. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *J Urol*. 2009; 182(3): 983-7. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.023.
7. Fenton AS, Morey AF, Aviles R, Garcia CR: Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology*. 2005; 65: 1055-8.
8. *Clinical recommendations for periodic bladder catheterization in neurogenic urination dysfunction on the background of posttraumatic myelopathy. [Klinicheskie rekomendatsii po periodicheskoy kateterizatsii mochevogo puzrya pri neyrogennoy disfunktsii mocheispushkaniya na fone posttravmaticheskoy mielopatii]*. Moscow; 2014; 10. (In Russian)
9. Abrams P, Agarwal M, Drake M, El-Masri W, Fulford S, Reid S. et al. A proposed guideline for the urological management of patients with spinal cord injury. *BJU Int*. 2008; 101(8): 989-94.
10. Consortium for Spinal Cord Medicine. Bladder management for adults with spinal cord injury: a clinical practice guideline for health-care providers. *J Spinal Cord Med*. 2006; 29(5): 527-73.
11. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015; 14(7): 720-32.
12. Hameed A, Mohammed A, Nasir S, Plamer M. Management of bulbar urethral strictures: review of current practice. *Can J Urol*. 2011; 18(3): 5676-82.
13. Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol*. 2007; 177(5): 1667-74. doi:10.1016/j.juro.2007.01.041
14. Podesta M, Podesta M Jr. Traumatic Posterior Urethral Strictures in Children and Adolescents. *Front Pediatr*. 2019; 7: 24. doi: 10.3389/fped.2019.00024.
15. Vetterlein MW, Weisbach L, Riechardt S, Fisch M. Anterior Urethral Strictures in Children: Disease Etiology and Comparative Effectiveness of Endoscopic Treatment vs. Open Surgical Reconstruction. *Front Pediatr*. 2019; 7: 5. doi: 10.3389/fped.2019.00005.
16. Granieri MA, Webster GD, Peterson AC. Scrotal and perineal sensory neuropathy after urethroplasty for bulbar urethral stricture disease: an evaluation of the incidence, timing, and resolution. *Urology*. 2014; 84(6): 1511-5. doi: 10.1016/j.urol.2014.08.010.

Поступила 15.07.2019
Принята в печать 20.09.2019

Сведения об авторах:

Демин Никита Валерьевич, ст. науч. сотр. НИИ НДХИТ, канд. мед. наук, доцент каф. эндоскопической урологии ФПК МР РУДН, E-mail: urodemin@gmail.com; **Понина Ирина Витальевна**, врач педиатр отдела реабилитации, E-mail: ponina.irina@mail.ru; **Валиуллина Светлана Альбертовна**, доктор мед. наук, проф., первый зам. директора, руководитель отдела реабилитации, E-mail: vsa64@mail.ru

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ 2019

УДК 616.089:617.5

Иванюшкин А.Я.¹, Фисенко А.П.², Смирнов И.Е.²

Н.И. ПИРОГОВ – ХИРУРГ, УЧЕНЫЙ И ПЕДАГОГ: ВЗГЛЯД ИЗ XXI ВЕКА (к 210-летию великого русского врача)*

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, 119034, г. Москва, Россия, Кропоткинский пер., д. 23;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Историческое значение творчества великого врача, ученого и педагога Н.И. Пирогова заключается в том, что благодаря ему русская медицинская наука вышла на передовые рубежи по ведущим направлениям XIX в. Статья представляет часть научного обзора о жизни, врачебной и научной деятельности Николая Ивановича Пирогова. Основными источниками для авторов данного обзора явился «Дневник старого врача» самого Н.И. Пирогова, а также работы его дореволюционного биографа Ю.Г. Малиса. Важнейшей чертой системы здравоохранения в России со времен Петра I является доминирование в ней статистического начала. Внедрение достижений научной медицины Западной Европы содержало в себе противоречие, обнаружившееся как «конфликт цивилизаций». Система образования на медицинском факультете Императорского Московского университета в годы учебы здесь Николая Пирогова (1824–1828) была еще на той стадии развития, когда, спустя столетие после Петра I, противостояние двух партий профессоров («немцев» и «не-немцев» – А.И. Герцен) еще не было изжито. Историческая миссия Н.И. Пирогова заключается в том, что ему принадлежит ведущая роль в разрешении «конфликта цивилизаций» на почве отечественной медицины. В формировании гражданского мировоззрения Н.И. Пирогова огромную роль сыграл подъем патриотизма в России периода Отечественной войны 1812 г. Вместе с тем мировоззрение Н.И. Пирогова как русского ученого-патриота исключало какую-либо узконационалистическую предвзятость и односторонность.

Ключевые слова: Н.И. Пирогов; реформы Петра I; история медицины; военно-полевая хирургия; медицинское образование; отечественное здравоохранение; врачевание; образ врача.

Для цитирования: Иванюшкин А.Я., Фисенко А.П., Смирнов И.Е. Н.И. Пирогов – хирург, ученый и педагог: взгляд из XXI века (к 210-летию великого русского врача). *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(4): 255-262. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-255-262>.

Ivanyushkin A. Ya., Fisenko A. P., Smirnov I. E.

N. I. PIROGOV – SURGEON, SCIENTIST, AND TEACHER: A LOOK FROM THE 21ST CENTURY (on the 210th anniversary of the great russian doctor)

Thanks to the work of the great doctor, scientist and teacher Nikolay Pirogov, Russian science reached the forefront in the field of biomedicine in the XIX century. The article presents a scientific review of the life, medical and scientific activities of Nikolai Pirogov, it presents an analysis of the emergence of the Russian health care system in the XVIII century as part of the social and political reforms of Peter the Great. Since this period, the most important feature of the health care system in Russia is the dominance of statism. The project of Peter I to introduce into Russian society the achievements of scientific medicine in Western Europe contained a contradiction, which can be described as a “conflict of civilizations”. The main sources for this scientific review were Pirogov’s “The Old Physician’s Diary” and the work of his pre-revolutionary biographer Julius Malis. Patriarchal family traditions and the Orthodox religion had an important influence on the upbringing of Nikolay Pirogov in childhood and adolescence. During the years of study of Nikolay Pirogov (1824–1828), the education system at the medical faculty of the Imperial Moscow University was still at the stage when there was an opposition between two parties of professors (“Germans” and “non-Germans” – Aleksandr Gertsen). The historical mission of Nikolai Pirogov is that he plays a leading role to resolve the “conflict of civilizations” in Russian medicine. The period of the Patriotic War of 1812 was notable in Russia for the extraordinary rise of patriotism, which played a major role in shaping the civic worldview of Nikolai Pirogov. But Nikolai Pirogov’s worldview rules out nationalist bias and one-sidedness.

Keywords: Nikolay Pirogov; Reforms of Peter the Great; history of Medicine; Surgery; Imperial Moscow University.

* Подготовлено при поддержке РНФ, грант № 17-18-01444, 2019 год. Курсив в тексте наш (А.И.)

Для корреспонденции: Иванюшкин Александр Яковлевич, доктор философских наук, канд. мед. наук, проф. ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, E-mail: a_ivanyushkin@mail.ru

For citation: Ivanyushkin A.Ya., Fisenko A.P., Smirnov I.E. N.I. Pirogov - surgeon, scientist, and teacher: a look from the 21st century. (on the 210th anniversary of the great Russian doctor). *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22(4): 255-262. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-4-255-262>.

For correspondence: Alexander Y. Ivanyushkin, MD, Ph.D., DSci., Professor, of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, 119034, Russian Federation. E-mail: a_ivanyushkin@mail.ru

Information about authors:

Ivanyushkin A. Ya., <https://orcid.org/0000-0002-3452-4721>

Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 29.08.2019

Accepted 20.09.2019

Введение

В обширной литературе о жизни, научной и общественной деятельности Николая Ивановича Пирогова (1810–1881) подчеркивается, что в отечественной медицине его имя стоит первым в ряду самых выдающихся врачей [1, 2]. Прежде всего, следует сказать об исторической роли Пирогова как основоположника военно-полевой хирургии. В этом отношении его вклад в общественное здравоохранение аналогичен вкладу, например, Э. Дженнера (создание вакцинологии в конце XVIII в.). Одновременно имя Пирогова стоит в одном ряду с великими именами ученых-анатомов: А. Везалия (XVI в.) или Дж. Морганьи (XVIII в.), поскольку создание им топографической анатомии предвосхитило современные высокотехнологические диагностические возможности новых методов визуализации органов и тканей.

Наконец, выделим, может быть, самое главное: Н.И. Пирогов был выдающимся хирургом, врачом-клиницистом, о чем, в частности, следующий исторический факт – свидетельство биографа Д.И. Менделеева: «...в годы Севастопольской войны славный Пирогов... принял... в качестве туберкулезного пациента учителя Менделеева и сказал ему, что «на этот раз немец ошибся», научил не бояться кровохарканий и вдохнул уверенность в долгой жизни словами «Всех нас переживете, молодой человек!»» [1].

Николай Иванович был великим патриотом России и одновременно человеком мира, которому был чужд «квасной патриотизм»: в дни триумфального чествования 50-летия его служения медицине и науке наряду с бесчисленными поздравлениями от Государя, от всех научных учреждений России, многих зарубежных университетов были также проникновенные слова благодарности закавказского муфтия, депутации от русских евреев и др. [2].

1. Здравоохранение и врачебное образование в России накануне «эпохи Пирогова»

В становлении медицинской науки и здравоохранения как социального института в России огромную роль сыграл Петр I (1672–1725). Директор Медицинской коллегии (таким было название Минздрава, введенное Екатериной II) А.И. Васильев в 1799 г. в докладе Императору Павлу писал: «Достоверные сведения открывают, что введение врачебной науки в

России принадлежит ко времени Императора Петра I» [3]. Русский император так же страстно осваивал секреты воинского дела и кораблестроения, как анатомии и хирургии (сам производил кровопускания и даже ампутации конечностей)¹. Естественно, что первой его заботой была (если пользоваться термином Н.И. Пирогова) военно-полевая хирургия. В 1720 г. Петр I собственноручно вписал в «Морской устав» Главу 10 «О лекаре», в которой предписывалось лечение больных, ведение медицинской статистики, подготовка учеников лекаря (фельдшеров). Таким образом, *доминирование статистического начала (роли государства)* в формировании и функционировании отечественного здравоохранения есть *важнейшая особенность*, присущая ему по сей день. Например, уже в 1721, 1729 и 1751 годах были изданы Сенатские Указы, запрещавшие медицинскую практику людям, не получившим на то полномочий от государства. Эта проблема, с учетом новых культурных реалий, сохраняет актуальность в России по прошествии 300 лет.

С одной стороны, именно традиция важнейшей роли государства в развитии научной медицины стала предпосылкой создания в СССР, в короткие исторические сроки, первой в истории медицины *социальной модели* общественного здравоохранения. Среди десятков имен великих ученых, внесших решающий вклад в развитие здравоохранения как неотъемлемой части современной цивилизации, есть несколько имен русских ученых, в том числе Н.И. Пирогова (1854 г.: военно-полевая хирургия) и Н.А. Семашко (1918: план развития здравоохранения СССР) [4].

Однако, нельзя забывать, что прогресс общественного здравоохранения зависит от институтов гражданского общества. В 1883 г., спустя два года после кончины Н.И. Пирогова, в России было организовано «Общество русских врачей в память Н.И. Пирогова», в деятельности которого (до 1919 г. было создано 12 очередных съездов и 3 – чрезвычайных) на протяжении 40 лет выявлялись самые актуальные проблемы здравоохранения, врачебного дела в России. Характерно, что имя Н.И. Пирогова символизировало здесь научную и социальную зрелость отечественного врачебного сообщества как института гражданского общества.

¹Он вырезал себе печать «Аз есмь в чину учимых и учащих мя требую» [2].

Петр I вынужден был приглашать работать в Россию множество зарубежных ученых, врачей – дипломированных в европейских университетах «докторов». Он приглашал работать в Россию даже находившегося уже в пожилом возрасте И. Ньютона (1642–1727), который от приглашения отказался. А вот Г. Лейбниц (1646–1716) некоторое время числился на русской службе, получал жалованье и, в частности, составил план организации Петербургской Академии наук [5]. В России правом присуждения врачам докторской степени сначала была наделена в 1764 г. Медицинская коллегия. Доминирование эта-тистского начала в российской системе здравоохранения отчетливо видно в том, что история последней сводилась к эволюции органов государственного управления медициной как сферой социальной жизни: «Аптекарский приказ» – «Аптекарская канцелярия» – «Медицинская канцелярия» – «Медицинская коллегия» (с 1762 г.). Только в 1791 г. право присуждения докторской степени получил медицинский факультет Московского университета, раньше других его факультетов. Первая защита докторской диссертации состоялась в 1794 г.

Российская система здравоохранения и медицинского образования была обречена на протяжении всего XVIII в. прокладывать свои «непроторенные» пути. В 1706–1715 гг. в Москве и Петербурге начинают строиться госпитали, одной из функций которых были «госпитальные школы». Предназначение названных госпиталей было органически связано с потребностями армии и флота. Первый из них «Хоф-шпиталь» в Москве (что «за Яузой») и сегодня является Главным военным госпиталем им. Н.Н. Бурденко. В Петербурге это были Генеральные Сухопутный и Адмиралтейский госпитали. Поистине историческую роль сыграло приглашение Петром I (дважды) знаменитейшего врача голландца Г. Бургаве (1668–1738). Авторитет Г. Бургаве в европейском медицинском сообществе базировался на его методологии изучения болезней «при постелях больных» [6]. Характерно, что главную идею клинической философии Г. Бургаве исповедовал один из ведущих профессоров, учивших Н.И. Пирогова в Московском университете, М.Я. Мудров (1776–1831) (см. его «Слово о способе учить и учиться медицине практической *при постелях больных*»).

Сам Г. Бургаве так и не приехал в Россию, но рекомендовал одного из своих талантливых учеников Н. Бидлоо (1670–1735), который только в 1707–1712 гг. лечил в Московском госпитале около 2000 больных, «из которых 1026 от застарелых и тяжких болезней вылечено». Столь же важно, что Н. Бидлоо почти за 30 лет служения на ниве российской медицины подготовил 134 лекаря [2]. Учебный процесс (в течение 5–11 лет) был еще сродни профессиональной подготовке «лекаря-подмастерья» у «доктора-мастера». Лекари того времени, говоря современным языком, были «врачами общей практики», но по преимуществу – хирургами. Достаточно высокий врачебный профессионализм русские лекари доказали во время Отечественной войны 1812 г.

Опять напомним о гениальной интуиции Петра Великого, страстно интересовавшегося анатомией. «Петр

I учредил в Москве в 1699 г. курс лекций для бояр по анатомии с демонстрациями на трупах». Сам он «весьма искусно мог анатомировать тело» [7]. В формирующейся системе медицинского образования России *приоритетная роль анатомии* заслуживает особого внимания. С одной стороны, очень дорогая покупка русским императором в Голландии коллекции анатомических препаратов (Кунсткамера) выглядит просто наивным жестом – приобрести за деньги достижения западной науки. С другой стороны, тем самым в русском обществе утверждалось авторитетом самодержца деистическое философское мировоззрение (сторонниками которого были позднее и Ф. Вольтер, и М.В. Ломоносов) как условие развития современного естествознания.

Новым пространством бытия культуры в Европе, начиная с эпохи Возрождения, после изобретения книгопечатания стала «массовая книга». Позднее таким же новым пространством культуры стал театр. Интуитивно Петр I наделял Кунсткамеру научно-просветительской функцией в обществе, не случайно «... знатнейшие посетители в Кунсткамере угощаются кофе» [2]. Русский император видел в Кунсткамере прообраз московского Политехнического музея.

В то же время, начиная с реформ Петра I, в нарождающейся российской системе образования для студентов было *два серьезных «лингвистических барьера»* – латынь и немецкий язык. Н. Бидлоо писал Петру I в 1712 г.: «Взял я в разных годах 50 человек до науки хирургической, которых осталось 33, 6 умерло, 8 сбежали, 2 по указу взяты в школу, 1 за невоздержание отдан в солдаты» [2]. Другой факт: в первые десятилетия истории госпитальных школ в Петербурге был острый недостаток в наборе студентов по причине того, что просто не было абитуриентов, владеющих латынью. Если в Московский госпиталь, *который был подчинен Священному Синоду*, семинаристы имели право обучаться лекарскому делу (и стремились к этому с большой охотой), то петербургские госпитальные школы поначалу вынуждены были набирать почти исключительно детей работавших в России иностранцев. Дело было в том, что эти госпитали *подчинялись военным ведомствам*, но Синод запрещал² семинаристам продолжать образование в области медицины [2]. М.В. Ломоносов (1711–1765) начал свое восхождение к вершинам мировой науки с изучения в Славяно-греко-латинской академии древних языков. Столетиями средневековая ученость «оттачивалась» на латинском языке.

Для истории науки и современной системы образования (последняя складывается в Европе, начиная с эпохи Просвещения) важно то, что еще на протяжении нескольких столетий латынь оставалась языком науки. Пробная лекция Е.О. Мухина (1766–1851) в 1795 г. в Московском университете «О важнейших в нынешнем столетии изобретениях во всех частях врачебной науки» тоже была прочитана на латинском. Докторская диссертация Н.И. Пирогова была написана на латинском языке – «Num vinctura aortae abdominalis in

²Запрет был своеобразной мстостью на изъятие Московского госпиталя из подчинения Синоду.

aneurysmate inguinali) («Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством?»). Позже она была переведена и напечатана по-немецки [8].

То, что мы называли ранее «лингвистическими барьерами», имеет гораздо более глубокие корни. Петр I не подозревал, с какой проблемой глобального масштаба он столкнулся, когда своей абсолютной монаршей властью принуждал бояр присутствовать при аутопсиях. Для самого Петра I западноевропейский вектор развития России был однозначно ясен. Однако разгоревшийся в России через 100 лет горячий философский спор между западниками (А.И. Герцен и др.), славянофилами (А.С. Хомяков и др.) и несколько позднее включившимися в этот спор евразийцами (Н.С. Трубецкой и др.) *так и не окончен по сей день*.

На начальном этапе становления научной отечественной медицины обнаружилось, что в повседневном общении учителей-иностранцев и студентов-россиян необходимо было постоянно преодолевать барьер (а подчас и конфликт) двух культур, цивилизационных стереотипов поведения. Известно, как остро этот конфликт проявился в научной биографии М.В. Ломоносова, который был первым русским, ставшим академиком в Петербургской АН. Большинство учителей-иностранцев, находясь на службе российского государства, инстинктивно сознавали себя стоящими на более высокой ступени цивилизации и потому даже не стремились учить русский язык. А.И. Герцен, поступивший в Московский университет в 1829 г., то есть через год после окончания курса Николаем Пироговым, с сарказмом писал: «Профессора составляли два стана, или слоя, *мирно ненавидящих друг друга*: один состоял исключительно из немцев, другой – из не-немцев... Немцы, в числе которых были люди добрые и ученые, как Лодер..., вообще отличались незнанием и нежеланием знать русского языка, хладнокровием к студентам, духом западного клиентизма, ремесленничества, неумеренным курением сигар и огромным количеством крестов, которые они никогда не снимали» [9, 10]. Конечно, речь здесь не идет о тех приглашенных в Россию иностранцах, которые вписали свои славные имена не только в историю российской медицины (врачи Н. Бидлоо, Ф.И. Гааз, Ю.Х. Лодер, И.Ф. Буш, И.Ф. Шрейбер и др.), но и мировой культуры (математик Л. Эйлер, эмбриолог К. Бэр и др. [10]).

В истории были как позитивные примеры решения проблемы «конфликта цивилизаций», так и негативные. Позитивные решения были, например, в СССР – интеграция на основе русского языка представителей множества народов, этносов в единое экономическое и образовательное пространство. Или в ФРГ – ассимиляция в 60–70-е годы XX в. германским обществом, на протяжении двух поколений, гастарбайтеров-турок. Негативный пример решения этой же проблемы – крах концепции мультикультурализма в современной Европе.

2. Детство: «игра в лекаря»

Н.И. Пирогов цитирует в «Анналах хирургического отделения клиники Императорского Дерптского

университета» (1837 г., автору 27 лет!) и в «Дневнике» (который он писал уже в конце жизни³) строки из «Исповеди» Ж.-Ж. Руссо: «Пусть труба страшного суда звучит когда ей будет угодно, – я предстану перед высшим судьей с этой книгой в руках. Я громко скажу: Вот что я делал, что думал, чем был!» (в оригинале слова Ж.-Ж. Руссо по-французски).

Николай Пирогов родился в Москве⁴ в ноябре 1810 г. 13-м ребенком в семье казначейского чиновника средней руки. Будущий великий врач в старости вспоминал, что семья поначалу жила в достатке, и родители, и старшие сестры и братья с особой любовью относились к нему, младшему («Родители любили нас горячо... Я страстно любил мою мать» [11]). В его детской памяти отпечатались события Отечественной войны 1812 г., в частности, он выучился читать в 6 лет по своеобразной азбуке – текстам к карикатурам на наполеоновских вояк, позорно бегущих из России [11]. Чтение книг вскоре стало для него, «как выражаются немцы, Lesewuth – бешенством чтения» [3]. Уже став классиком отечественной педагогической мысли, Н.И. Пирогов подчеркивал, что, к сожалению, в детстве его внимание в выборе книг никто не направлял, это стало позднее предметом его размышлений в области философии образования.

Ребенком он рос в семье со строгими православными устоями. Современным читателям дневника-исповеди Н.И. Пирогова будут интересны страницы, отражающие эволюцию в течение жизни его религиозного мировоззрения. К сожалению, в научном комментарии издания «Дневника» 1962 г. говорится, что его автор уделяет значительное место своим религиозным убеждениям, «которые теперь не представляют интереса» [10, 12]. Важно заметить, что годы бурной, необычайно плодотворной научной деятельности крупнейшего русского врача пришлось на эпоху стремительного распространения среди ученых-естествоиспытателей позитивистской философии О. Конта (1797–1857), в которой роль философской рефлексии в развитии науки объявляется не просто бесполезной, но даже вредной. Однако столь же бесспорным является факт, что Н.И. Пирогов является современником *острых дискуссий* не только в науке, но и в обществе в целом вокруг эпохальных работ Ч. Дарвина (1809–1881) о происхождении видов и происхождении человека, споров Л. Пастера (1822–1890) по поводу микробиологических экспериментов, опровергающих теорию «самозарождения жизни». Решение вопросов взаимодействия науки и религии, как минимум, требует исследования реальных фактов, а анализ этих вопросов ни в коей мере не может быть подменен оценками в духе упомянутого советского комментария из публикации «Дневника».

В становлении личности и формировании врачебного призвания Н.И. Пирогова многие авторы уделяют особое внимание провиденциалистской роли профессора Е.О. Мухина. Когда Николаю бы-

³С 5 ноября 1879 по 22 октября 1881 года.

⁴Среди 26 имен, носящих звание «Почетный гражданин Москвы», есть имя Н.И. Пирогова, который был шестым, включенным в этот список.

ло лет 6–8, заболел ревматизмом его старший брат. Приглашались один за другим несколько врачей, но состояние больного ухудшалось. Характерно, что описывая это событие спустя 60 лет, Н.И. Пирогов подчеркивает в «Дневнике», что видит всё, как будто это было вчера. Он вспоминает, с каким благоговением готовились к приему «знаменитого доктора» Е.О. Мухина, как подъехала карета четверней с ливрейным лакеем, из которой вышел высокий седовласый господин. Но главное было далее – осмотрев больного, врач четко и строго велел выполнить его назначения. Через несколько дней больной начал поправляться. Всё семейство было поражено как будто волшебством! Н.И. Пирогов пишет в «Дневнике», что всю эту историю он *должен был слышать неоднократно* и хорошо ее запомнить.

Спустя некоторое время маленький Николай Пирогов вдруг стал играть в лекаря. Игра эта «как будто бы приподнимала мне завесу будущего» [11]. Н.И. Пирогов пишет: «Эта была странная для ребенка забава... я после счастливого излечения брата попросил кого-то из домашних лечь в кровать, а сам, приняв вид и осанку доктора, важно подошел к мнимобольному, пощупал пульс, посмотрел на язык, дал какой-то совет, вероятно также о приготовлении декокта, распрощался и важно вышел из комнаты... Игра моя в лекаря не была детским паясничаньем и шутовством... она была забава для других, а для меня более занимательна...» [11].

Французский психолог и философ А. Валлон (1879–1962) так объясняет значение игры для развития ребенка: «Игра существует только при условии, что человек испытывает удовольствие от временного устранения тех ограничений, которые обычно накладываются на функции, осуществляющие приспособление к окружающей физической и социальной среде... Игры можно рассматривать как предвосхищение и научение тем видам деятельности, которые должны появиться позже». И далее А. Валлон, описывая значение игры для ребенка, подчеркивает наиболее интересный для нас момент: «...ребенок хочет, чтобы его видели, когда он (играет)... требуя при этом... внимания со стороны родителей и старших детей... И наконец, каждый раз, когда это возможно, ребенок стремится выделиться... какими-нибудь внешними признаками поведения..., что он является участником игры» [13].

Интересны параллели трактовки А. Валлоном роли игры в развитии ребенка и объяснения Н.И. Пироговым эпизода его детства «игра в лекаря». В «Дневнике» он пишет, что игра повторялась много-много раз: «...как бы то ни было, но игра в лекаря так полюбилась мне, что я не мог с ней расстаться и вступив (правда, еще ребенком) в университет» [11].

В 12 лет Николай Пирогов поступил в престижный частный пансион В.С. Кряжева, но проучился здесь только 2 года (из положенных 6) – отец его разорился, и плата за образование младшего сына оказалась для семьи непосильной. По совету всё того же друга семьи Е.О. Мухина решено было готовить 14-летнего подростка к поступлению в студенты медицинского факультета Императорского Московского университета. В качестве репетитора пригласили студента-медика

выпускного курса, который занимался со своим учеником латинским языком. Николай с обостренным интересом рассматривал у своего наставника список изучаемых на факультете научных дисциплин. Конечно, пришлось представить в университет поддельный документ, что на тот момент Пирогову уже исполнилось 16 лет (*хотя ему не было еще и 14*). В сентябре 1824 г. экзаменационная комиссия факультета (в нее входил и декан факультета профессор Е.О. Мухин) констатировала: «Мы испытывали Николая Пирогова... в языках и Науках, требуемых от вступаемых в Университет в звании студента, и нашли его способным к слушанию профессорских лекций в сем звании» [10].

3. Московский университет

Н.И. Пирогов учился в Московском университете в 1824–1828 гг. Оценки качества образования, которое он получил здесь, в литературе противоречивы. Обратимся к одному из биографов Н.И. Пирогова – доктору Ю.Г. Малису, который был в 1916 г. редактором его «Дневника старого врача». Ю.Г. Малис сам окончил в 1885 г. Дерптский университет (где в 30-е годы началась блестящая профессорская карьера Н.И. Пирогова), а также работал хирургом в Петропавловской больнице (где в 50-е годы консультировал Н.И. Пирогов). Ю.Г. Малис писал: «Московский университет двадцатых годов XIX в. представлял собою по составу профессоров довольно безотрадное зрелище. За весьма немногочисленными исключениями большинство профессоров отличалось своей бездарностью, отсутствием знаний и совершенно чиновничьим отношением к делу преподавания» [1]. Многие страницы «Дневника» Н.И. Пирогова, на которых *автор даже о таких своих учителях, как М.Я. Мудров и Е.О. Мухин говорит подчас нелестно-критически*, подтверждают сказанное [11]. Сходную оценку большинства своих профессоров мы находим у А.И. Герцена (студента физико-математического факультета Московского университета в 1829–1833 гг.): «...мы смотрели на них... как на собрание ископаемых... В те времена начальство университетом не занималось, профессора читали и не читали, студенты ходили и не ходили...» [9].

В то же время, например, в мемуарах А.И. Герцена «Былое и думы» мы читаем: «Московский университет свое дело делал; профессора, способствовавшие своими лекциями развитию Лермонтова, Белинского, И. Тургенева, Кавелина, Пирогова, могут... спокойно лежать под землей...» [9].

Для сравнения можно привести свидетельство из наших дней. Один из выпускников МГУ им. М.В. Ломоносова А.В. Гудков (работающий в течение последних десятилетий в США) говорил в 2015 г.: «Я окончил биофак МГУ... и не знаю, где бы меня научили лучше... мы получили потрясающее образование, лучшее в мире...» [14].

Однако каким не простым оказался этот путь, хорошо видно на фактах биографии Н.И. Пирогова. Когда Николай Пирогов только начал в 26 лет свою карьеру профессора-хирурга в Дерптском университете (после двух лет стажировки в германских клиниках), он *читал свои лекции по-немецки*. Один из его

студентов потом вспоминал: «...Была первая лекция Пирогова в анатомическом театре... он показывал при этом свои препараты, деланные им самим еще студентом... Николай Иванович говорил тогда очень худо по-немецки... у него выходило иногда очень смешно, почему мы иногда очень громко хохотали» [1]. На последующих лекциях дерптские студенты перестали смеяться, потому что убедились: молодой профессор исповедует новую философию врачебного образования. Базовыми принципами этой философии были: а) для каждого врача-хирурга основательные и методичные занятия анатомией такая же необходимость, как для музыканта играть гаммы (впоследствии он создаст новое научное направление в мировой медицине – «топографическую анатомию»); б) в работе хирурга-клинициста бывают врачебные ошибки, искупить которые врач может только честным их признанием и объективным анализом их причин.

Приведем характеристику профессора хирургии Ф.А. Гильдебрандта в «Дневнике». Это был «искусный и опытный практик, остряк... как профессор, однако, был из рук вон плох. Он так сильно гнусавил, что, стоя в двух шагах от него, на лекции нельзя было понять ни слова, тем более, что он *читал и говорил всегда по-латыни*... Об упражнениях в операциях на трупах не было и помину» [11]. Конечно, необходимо учитывать исторический контекст: «Дневник старого врача» написан в последние два года жизни великого хирурга, то есть текст-исповедь принадлежит перу человека, который внес самый весомый вклад в превращение медицины в зрелое научное направление естествознания, какой она стала к концу XIX века.

Во времена студенчества Н.И. Пирогова Московскому университету было всего 70 лет. Преподавание анатомии на трупах здесь начал только в 1777 г. профессор Ф.Ф. Керестури, с имени которого для Николая Пирогова начинается «живая цепочка» преемственности «Учитель – ученик». Именно к Ф.Ф. Керестури приехал с рекомендательным письмом сын бедного вологодского священника М.Я. Мудров, ставший впоследствии едва ли не самым авторитетным и знаменитым профессором Московского университета в годы студенчества Николая Пирогова.

М.Я. Мудров около 5 лет (1802–1807) провел в европейских клиниках, осваивая врачебную науку, в частности, у ведущих клиницистов того времени, например, К. Гуфеланда в Германии. Он первым из русских врачей познакомился с великим французским врачом Ф. Пинелем, освободившим психически больных от цепей. Современный биограф Е.О. Мухина Е.И. Каликинская (работа которой особенно ценна использованием архивных источников) свидетельствует, что профессор Е.О. Мухин владел не только древними, но и немецким, французским и итальянским языками [10].

Важнейшим событием в развитии медицинского факультета стало открытие в 1820 г. «Клинического института» (клинической базы обучения студентов), директором которого был назначен М.Я. Мудров [16]. Историки медицины считают его основоположником внедрения клинического метода в отечественное университетское образование врачей. За 22 года врачебной практики он накопил 40 томов историй болезней,

составленных по строгой методике. Вот его слова о важности собственного, личного клинического опыта для каждого врача: «Сие сокровище для меня дороже всей моей библиотеки» [15]. При открытии «Клинического института» М.Я. Мудров прочитал свою знаменитую лекцию «Слово о способе учить и учиться медицине практической при постелях больных». По сей день текст этой лекции представляет собой богатый материал, в частности, для преподавания студентам-медикам врачебного этики и врачебной этики. Поясним: врачебная (научная, педагогическая и т.д.) *этика* – это моральное регулирование профессионального поведения специалистов *на уровне осознанно применяемых этических принципов и норм*. Профессиональный *этнос* – это императивы, обычаи членов профессиональной корпорации, *регулирующие поведение специалиста также и на бессознательном уровне* («коллективное бессознательное» К. Юнга). В отечественной медицине советского периода единство этих двух понятий нашло выражение в понятии «врачебная (медицинская) деонтология».

По прошествии более 50 лет, работая над своим «Дневником», Н.И. Пирогов отчетливо помнил о стилистике, эмоциональном воздействии на студентов лекций профессора М.Я. Мудрова, обладавших какой-то особой магией: «Ну, братцы, угостил сегодня Матвей Яковлевич!... Да надо ручки и ножки его расцеловать за сегодняшнюю лекцию... Да, Матвей Яковлевич молодец, гений! Чудо, не профессор. *Читает божественно!*» [11].

Здесь возникает вопрос об искусстве профессора как лектора. Морально-психологическая стилистика его обращения с студентами была патерналистски-патриархальной. Вот он шутивно-серьезно напутствует «свежеиспеченных» студентов-выпускников: «Ступай, душа, будь скромн, не объедайся мясцем, не пей винища и пива, бегай от картишек, люби свое дело, свою науку, службу государеву – и будешь счастлив и почтен» [15]. Лекции профессора М.Я. Мудрова, конечно, имели научное содержание, но одновременно были талантливими, мудрыми *проповедями* врачебного этоса и врачебной этики.

Исключительно важную роль сыграл в биографии Н.И. Пирогова Е.О. Мухин. Некоторые авторы называют его основоположником русской хирургии, травматологии [10]. На гравюре «Русские люди», исполненной в 1866 г. по рисунку художника А. Шарлеманя, Е.О. Мухин изображен рядом с Н.М. Карамзиным, М.И. Кутузовым, М.М. Сперанским и др. На гравюре подпись: «мед. Мухин» [10]. Врачебная, педагогическая, научная и общественная деятельность профессора Е.О. Мухина была чрезвычайно многообразна: главный врач и ведущий оператор (хирург) Голицинской публичной больницы⁵; профессор Московской медико-хирургической академии, а позднее и медицинского факультета Московского университета; организатор масштабной программы вакцинации против оспы, которая началась в Московском воспитательном доме (материал для вакцинации был прислан из Англии от самого Э. Дженнера [1749–1823]), а затем получила такое распространение, что в 1804–1810 гг. в России было вакцинировано около 1 млн человек и др. Е.О. Мухин становится ординар-

ным профессором Московского университета в 1813 г., в связи с чем М.Я. Мудров (на тот момент декан медицинского факультета) говорил: «Славное получили приобретение в профессоре Мухине, *славном анатомике и славном операторе*» [16].

В целом же в первой половине XIX в. русская медицинская наука (в отличие, например, от математики – Н.И. Лобачевский и др.) еще не обрела своего достойного самостоятельного места в процессе общеевропейского научного прогресса. В качестве иллюстрации сошлемся на анатомию как науку. Важнейшей вехой в ее конституировании в России стало издание в 1828 г. И.В. Буяльским «Анатомо-хирургических таблиц», которые стали первым в нашей стране атласом по оперативной хирургии. В 1809–1810 гг. И.В. Буяльский был учеником Е.О. Мухина. Перу Е.О. Мухина принадлежит несколько изданий «Курса анатомии» (1815, 1818 гг.). Ранее уже отмечалось, что профессор Е.О. Мухин прекрасно владел латинским языком. Однако нарочитое использование в научном дискурсе исключительно русских слов свидетельствует о том, что в его лице отечественная медицина еще не окончательно была интегрирована в международный научно-медицинский контекст. Главную роль в решении этой исторической задачи принадлежит Н.И. Пирогову.

Если сравнивать Н.И. Пирогова как врача и ученого с его учителями М.Я. Мудровым и Е.О. Мухиным, то следует учесть, что *врачевание есть синтез науки и искусства*. В научном измерении труды Н.И. Пирогова стоят неизмеримо выше, оценка их значения дается уже в масштабе универсального мирового научного прогресса и далее – в масштабе развития культуры в целом.

С нашей точки зрения, при анализе врачевания как искусства обнаруживается несколько составляющих. Во-первых это – «врачебная интуиция», это – эпистемологическая и одновременно психологическая составляющая. Еще одна составляющая врачебного искусства – социокультурная, о чем ярко сказал Г. Глязер: «Нет никакого сомнения в том, что медицина обладает единственной в своем роде структурой... Точное и описательное природоведение, физическое, химическое, биологическое и психологическое мышление, исследование и народная мудрость, магия и оккультизм, наркотики и мистика, религия и мировоззрение, этика и законодательство, криминалистика, педагогика и социальная политика, дух холодного исследования и сострадательная благотворительность, природа и ее противоположность – всё это мы... можем найти... в области медицины» [18]. В этой пестрой картине медицины, являющейся не только частью естествознания, но и феноменом культуры в целом, как правило, обсуждаются только этические и юридические основы врачевания.

Со своей стороны, мы выделим еще один аспект. На примере биографии Е.О. Мухина, стоявшего на вершине служебно-медицинской иерархии в России того времени, рассмотрим некоторые черты *образа врача*, каким

он воспринимался его современниками. За свои заслуги перед российским здравоохранением и наукой профессор Е.О. Мухин был удостоен многих наград⁶, отмечен чином действительного статского советника. О его исключительно высоком статусе в научно-медицинском сообществе свидетельствует избрание дважды деканом медицинского факультета Московского университета, ординарным членом Геттингенского повивального общества и др. [10]. И здесь наше внимание останавливается на одном моменте, свидетельствующем о форме *легитимации заслуг, авторитета врача* в российском обществе в те годы. В связи с Отчетом Е.О. Мухина как Главного врача и ведущего хирурга Голицынской Публичной больницы (о проведенных успешных операциях) министр внутренних дел Российской империи (которому были подчинены и гражданские службы здравоохранения) граф В.П. Кочубей писал в 1805 г.: «Милостивый государь мой Ефрем Осипович!... я поставляю приятным долгом изъяснить Вам... совершенную признательность... и уверить Вас, что труды, подымаемые Вами для блага общего, ...останутся всегда во внимании начальства» [10]. Как видим, доминирование этактического начала в социальной природе системы российского здравоохранения через 100 лет после Петра I не претерпело существенных изменений.

В социокультурном плане «эпоха Пирогова» в истории отечественной медицины означает обретение «врачебным сословием» все большей автономии, о чем свидетельствует очень высокий авторитет не только среди врачей, акушеров, сестер милосердия и др., но и среди широкой общественности газеты «Врач», выходившей в 1880–1901 гг. (редактор проф. В.А. Манассеин) [19]. Конфликты Н.И. Пирогова с бюрократией российского государства (в частности, после его участия в Крымской войне 1854–1855 гг.) тоже свидетельствуют об этом.

Николай Пирогов колебался в студенческие годы, какую выбрать дорогу в науке – анатомию или хирургию. Он писал: «Хирургия, предмет, которым я почти вовсе не занимался в Москве, была для меня в то время наукой неприглядной и вовсе непонятной. Об упражнениях в операциях над трупами не было и помину; из операций над живыми мне случилось видеть только несколько раз литотомию у детей и только однажды видел ампутированную голень» [11]. Правда, студентом он подрабатывал прозектором. Завет Н.И. Пирогова всем будущим хирургам; путь в хирургию лежит только через занятия анатомией (освоение методов оперирования, «оттачивания» мануальной техники). К сожалению, эта же проблема отсутствия у выпускников медицинского факультета практических навыков и компетенций дипломированного врача является центральной в книге В.В. Вересаева «Записки врача», вышедшей в свет в 1901 г. и имевшей в течение более чем четверти века «оглушительный» успех во всей России⁷.

Природа человеческой гениальности была и остается тайной. Можно полагать, что колебания студента-

⁵ Ныне - Первая градская больница имени Н.И. Пирогова в Москве.

⁶ Интересно, что при этом Е.О. Мухин более всего ценил медаль «За взятие Очакова», которую получил в молодости, когда служил подлекарем в действующей армии Г.А. Потемкина.

⁷ Сам В.В. Вересаев окончил медицинский факультет Дерптского университета в 90-е годы.

медика Николая Пирогова – выбрать ли ему анатомию или хирургию – вообще были безосновательными. Плодотворное научное направление, которое создал он сам, оказалось таким, что фундаментальные исследования в области анатомии Пирогова-ученого органично сочетались с уникальными клиническими достижениями Пирогова-хирурга.

Николай Пирогов вышел из стен Императорского Московского университета кандидатом⁸, ему было неполных 18 лет. По совету Е.О. Мухина он выбрал своей специальностью хирургию. Проект российского здравоохранения на научных основах был создан императором Петром I. Особенности этого проекта было, во-первых, приглашение для работы в России европейских докторов медицины и, во-вторых, доминирование в формирующейся системе отечественного здравоохранения этагистского начала. Самый серьезный экзамен на качество подготовки врачей-хирургов в госпитальных школах XVIII в. российские лекари сдали во время Отечественной войны 1812 г. Университетское медицинское образование сформировалось в России на много столетий позднее, чем в Западной Европе. Для современных отечественных студентов медицинских университетов остаются злободневными слова Н.И. Пирогова, честно и откровенно оценивавшего уровень своей врачебной подготовки при окончании Московского университета, перед началом своей учебы в «Профессорском институте» в Дерпте: «Хорош я был лекарь с моим дипломом, давшим мне право на жизнь и на смерть, не видав ни однажды тифозного больного, не имея ни разу ланцета в руках» [11]. «Эпоха Пирогова» в истории отечественной медицины стала периодом её зрелости. Благодаря научным работам Д.С. Самойловича, Н.М. Максимовича-Амбодика, А.М. Шумлянского и в особенности Н.И. Пирогова эта эпоха стала прекращением унижительной зависимости российской медицины от Запада.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Озаровская О.Э. Д.И. Менделеев. М.; Федерация, 1929.
2. Малис Ю.Г. Николай Пирогов: его жизнь, научная и общественная деятельность // Гарвей. Дженнер. Кювье. Пирогов. Вирхов: биографические повествования. Челябинск: Урал LTD, 1998.
3. Самойлов В.О. История российской медицины. М.; Эпидавр, 1997.
4. Тульчинский Т.Х., Варавикова Е.А. Новое общественное здравоохранение. Введение в современную науку. Пер. с англ. Иерусалим: Amutah for education and Health, 1999; 1049.
5. Погребыский И.Б. Готфрид Вильгельм Лейбниц. М., Наука, 1971.
6. Плетнев Д.Д. Очерк истории медицинских идей. В кн.: Д.Д. Плетнев. Избранное. М.; «Медицина», 1989; 243-80.
7. Сорокина Т.С. История медицины. В 2-х томах. Т. 2. М.; Изд. Российского университета дружбы народов, 1992; 214-386.
8. Сеченов И.М. Автобиографические записки Ивана Михайловича Сеченова. М.; Издательство АН СССР, 1945.
9. Герцен А.И. Былое и думы. Части 1-3. М.; «Художественная литература», 1982.
10. Каликинская Е.И. Николай Иванович Пирогов. В кн.: Каликинская Е.И. Образы великих хирургов. М.; Авторская Академия, 2012; 37-94.
11. Пирогов Н.И. Вопросы жизни. Дневник старого врача. В кн.: Н.И.

- Пирогов. Собр. соч. в восьми томах. М.; Государственное издательство медицинской литературы, 1962; Т. VIII: 69–352.
12. Корнеев В.М. Комментарий по тексту труда «Вопросы жизни. Дневник старого врача» (1879–1881). В кн.: Н.И. Пирогов. Собр. соч. в восьми томах. М.; Государственное издательство медицинской литературы, 1962; Т. VIII: 404–12.
13. Валлон А. Психическое развитие ребенка. Пер. с франц. М.; Просвещение, 1967.
14. Кокурина Е. Бессмертные. О тех, кто приближается к разгадке. М.; Бослен, 2015.
15. Смотров В.Н. Мудров (1776-1831). М.; Государственное издательство медицинской литературы, 1947.
16. Мудров М.Я. Слово о благочестии и нравственных качествах гипократова врача. М.; 1814.
17. Мудров М.Я. Слово о способе учить и учиться медицине практической при постелях больных. В кн.: Хрестоматия по истории медицины. Под редакцией проф. П.Е. Заблудовского. М.; Изд. «Медицина», 1968; 78-105.
18. Глязер Г. О мышлении в медицине. Пер. с нем. М.; Медицина, 1969.
19. Жбанков Д.Н. О врачах. Памяти истинного учителя и врача Вячеслава Авксентьевича Манассеина. М.; Изд. С. Дороватского и А. Чарушниковой, 1903.

REFERENCES

1. Ozarowskaya O.E. D.I. Mendeleev [Mendeleev]. Moscow; Federation, 1929. (In Russian)
2. Malis Yu.G. Nikolai Pirogov: his life, scientific and social activity // Garvey. Jenner. Cuvier. Pirogov. Virchow: a biographical narrative. [Nikolay Pirogov. Zhizn, nauchnaya i obshchestvennaya aktivnost]. Chelyabinsk: Ural LTD, 1998; 397. (In Russian)
3. Samoylov V.O. History of Russian medicine. [Istoriya rossiyskoy meditsiny]. Moscow; Epidavros, 1997. (In Russian)
4. Tulchinsky T.H., Varavikova E.A. New public health. Introduction to modern science. [Novoe obshchestvennoe zdoravaokhranenie]. Transl. from English. Jerusalem: Amutah for education and Health, 1999. (In Russian)
5. Pogrebyskii I.B. Gottfried Wilhelm Leibniz. [G.W. Leibnits]. Moscow, Nauka, 1971. (In Russian)
6. Pletnev D.D. Essay on the history of medical ideas. [Ocherki istorii meditsinskikh idey]. In the book: D.D. Pletnev. Favourites. Moscow; Medicine, 1989; 243-80. (In Russian)
7. Sorokina T.S. History of medicine. [Istoriya meditsiny]. In 2 volumes. Vol. 2. Moscow; Izd. Russian peoples friendship University, 1992; 214-386. (In Russian)
8. Sechenov I.M. Autobiographical notes of Ivan Mikhailovich Sechenov. [Avtobiograficheskie zapiski Ivana Mikhaylovicha Sechenova]. Moscow; Publishing house of the USSR, 1945. (In Russian)
9. Herzen A.I. Past and thoughts. [Byloe i dumy]. Part 1-3. M.; Khudozhestvennaya literatura, 1982; 415. (In Russian)
10. Kalikinskaya E.I. Nikolai Ivanovich Pirogov. In the book: Kalikinskaya E. I. images of the great surgeons. [Obrazy velikikh khirurgov]. Moscow; Author's Academy, 2012; 37-94. (In Russian)
11. Pirogov N.I. Questions of life. Old doctor's diary. [Dnevnik vracha]. In the book: N.I. Pirogov. Coll. CIT. in eight volumes. M.; State publishing house of medical literature, 1962; Vol VIII: 69-352. (In Russian)
12. Korneev V.M. Comments on the text of the work "Questions of life. Diary of an old doctor" (1879-1881). [Kommentarii k Dnevniku vracha]. In the book: N.I. Pirogov. Coll. CIT. in eight volumes. Moscow; State publishing house of medical literature, 1962; Vol. VIII: 404-12. (In Russian)
13. Wallon A. Mental development of the child [Psikhicheskoe razvitiye rebenka]. Per. FR. Moscow; Prosveshchenie, 1967. (In Russian)
14. Kokurina E. Immortal. About those who are approaching the solution. [Bessmertnye]. Moscow; Boslen, 2015; 224. (In Russian)
15. Smotrov V.N. Mudrov (1776-1831). [Mudrov (1776-1831)]. Moscow; State publishing house of medical literature, 1947; 88. (In Russian)
16. Mudrov M.Ya. the Word of piety and moral qualities of the Hippocratic physician. [Slovo o blagochestii i нравstvennykh kachestvakh gippokratova vracha]. Moscow; 1814. (In Russian)
17. Mudrov M.Ya. The Word about how to teach and to study practical medicine at the sick-bed. In the book: Anthology of medical history. [Slovo o sposobе učit' i učit'sya meditsine prakticheskoy pri postelyakh bol'nykh. Khrestomatiya po istorii meditsiny]. Under the editors of prof. P.E. Zabludowski. Moscow; Meditsina, 1968; 78-105. (In Russian)
18. Glaser G. On thinking in medicine. Trans. with deutch. [O myshlenii v meditsine]. Moscow; Meditsina, 1969. (In Russian)
19. Zbankov D.N. About the doctors. The memory of the true teacher and doctor Vyacheslav Avksentyevich Manassein. [O vrachah. Pamyati istinnago uchitelya i vracha Vyacheslava Avksent'evicha Manasseina]. Moscow; Izd. Golovatskogo S.A. Charushnikova, 1903; 181. (In Russian)

Поступила 03.09.2019

Принята в печать 20.09.2019

⁸В 1804–1884 гг. в России существовала ученая степень кандидата наук, которая не требовала защиты диссертации и присуждалась окончившим университет с большими успехами.

Памяти ученого

УДК 616-Ладодо

К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ К.С. ЛАДОДО



22 октября исполняется 95 лет со дня рождения Калерии Сергеевны Ладодо — выдающегося ученого, педиатра, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАЕН, основоположника отечественной школы детской диетологии.

Вся многолетняя трудовая деятельность Калерии Сергеевны была направлена на сохранение здоровья детей. 70 лет она преданно служила педиатрической науке и здравоохранению, из них более четверти века отдала работе в Институте педиатрии АМН СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ), куда была направлена в 1947 г. после окончания с отличием 2-го Московского медицинского института для дальнейшего обучения в клинической ординатуре.

Начало трудового пути Калерии Сергеевны пришлось на тяжелые послевоенные годы. В то время вакцинация только начинала внедряться и среди детей были широко распространены коклюш, дифтерия, скарлатина, паротит, ветряная оспа, полиомиелит, были случаи брюшного тифа и менингита, которые часто протекали в тяжелой форме. Основным направлением обучения в ординатуре для К.С. Ладодо стали детские инфекционные болезни. Работа проводилась на базе детской Русаковской больницы (ныне Больница им. Святого Владимира). Учителями

и наставниками Калерии Сергеевны были известные профессора-педиатры Г.Н. Спиранский и А.И. Доброхотова, видный физиолог Н.М. Щелованов.

В Институте педиатрии Калерия Сергеевна успешно окончила клиническую ординатуру и затем аспирантуру, защитила в 1953 г. кандидатскую диссертацию на тему «Поражение нервной системы при коклюше». Она продолжила работу в этом направлении и в 1969 г. защитила докторскую диссертацию. «Поражение нервной системы при респираторно-вирусных инфекциях у детей» (научные консультанты — чл.-корр. АМН СССР, проф. С.Д. Носов, проф. Л.О. Бадалян). В стенах НИИ педиатрии, пройдя путь от клинического ординатора и аспиранта до старшего научного сотрудника, Калерия Сергеевна стала высококвалифицированным специалистом по профилактике и лечению детских инфекционных болезней.

В дальнейшем, как писала К.С. Ладодо в автобиографической книге «История моей жизни», «... после защиты докторской диссертации направление деятельности круто изменилось». С 1970 г. на протяжении последующих 30 лет она возглавляла отделение питания больного ребенка в Институте питания АМН СССР (ныне ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»), где занималась актуальными проблемами детской диетологии: вскармливания недоношенных и новорожденных детей, лечебного питания при алиментарно-зависимых состояниях, различных формах пищевой непереносимости, заболеваниях почек и органов пищеварения, врожденных и приобретенных нарушениях обмена веществ и др. Базой для научных исследований оставались клинические подразделения Института педиатрии.

Одним из крупных направлений в научно-исследовательской работе К.С. Ладодо стало изучение орфанных заболеваний у детей, особенно фенилкетонурии. Калерия Сергеевна стала лидером в разработке современных методов патогенетически обоснованного диетического лечения этой тяжелой наследственной патологии, приводящей к инвалидизации ребенка. Она принимала самое непосредственное участие в создании и клинических испытаниях отечественных специализированных продуктов на основе аминокислот и низкобелковых продуктов, которые позволили организовать адекватную лечебную диету и обеспечить социальную адаптацию больных детей.

Учениками Калерии Сергеевны стали педиатры и ученые России, Средней Азии, Азербайджана, Латвии, Грузии, Китая, Вьетнама, Монголии и других стран.

В течение 30 лет Калерия Сергеевна была главным внештатным специалистом по детскому питанию Министерства здравоохранения СССР, часто выезжала в союзные республики, обеспечивала решение актуальных проблем и недостатков в организации детского питания. Благодаря её усилиям в различных регионах страны постепенно налаживалось обеспечение детей полноценным питанием, на местах открывались молочные кухни и цеха по производству продуктов для детей грудного и раннего возраста.

Особым направлением деятельности К.С. Ладодо явилось создание отечественных продуктов детского и лечебного питания. В качестве руководителя медицинского раздела научно-технической программы Государственного комитета по науке и технике (ГКНТ СССР) в 1980-1985 гг. Калерии Сергеевне приходилось много совместно работать с различными министерствами, ведомствами, промышленными институтами, выступать на общественных трибунах, защищая интересы детей. Тесные контакты были налажены с Министерством сельского хозяйства, Институтами молочной и мясной промышленности, ВНИИ крахмалопродуктов.

При непосредственном участии Калерии Сергеевны на крупнейших молочно-консервных комбинатах детского питания, расположенных на территории бывшего СССР, впервые стало возможным промышленное производство отечественных сухих детских молочных смесей: в городах Балта (Одесская область, УССР), Волковыск (Гродненская область, БССР), Истра (Московская область, РСФСР), Сибай (Башкирская АССР), Хорол (Полтавская область, УССР), а также жидких и пастообразных молочных продуктов на молочных кухнях, цехах детских молочных продуктов и в условиях специализированного завода в Лианозово (г. Москва).

Пристальное внимание Калерия Сергеевна уделяла деятельности отечественной компании по производству детского и специализированного лечебного питания «Нутритек» (ныне «Инфаприм»), у истоков создания которой она стояла. Завод «Инфаприм» по своей гибкости и многофункциональности в настоящее время не имеет аналогов в России. Предприятие укомплектовано самым современным оборудованием и выпускает более 100 наименований продукции, которая полностью соответствует мировым и российским стандартам.

С 2000 г. и до последних дней жизни Калерия Сергеевна работала главным научным сотрудником отделения питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ. В этот период она занималась вопросами поддержки и поощрения грудного вскармливания детей в Российской Федерации, была активным пропагандистом внедрения в практическое здравоохранение Декларации ВОЗ/ЮНИСЕФ «Охрана, поддержка и поощрение практики грудного вскармливания», а также питания беременных и кормящих женщин, изучением фактического питания и состояния здоровья детей различных возрастных групп, была активным пропагандистом использования кисломолочных продуктов в питании детей различного возраста. Продолжала активно участвовать и

выступать с докладами на научных форумах, писала научные статьи и монографии, популярные книги для молодых родителей по вопросам организации рационального питания ребенка.

При непосредственном участии Калерии Сергеевны совместно с научно-исследовательскими институтами Минсельхоза различного технологического профиля были созданы и внедрены в производство отечественные адаптированные и функциональные продукты питания для здоровых детей, лечебные продукты со специально заданным составом для больных детей всех возрастных групп. Результаты этой работы были отмечены 25-ю авторскими свидетельствами на изобретения и патентами, медалями СЭВ и ВДНХ, а также Премией Правительства Российской Федерации.

Являясь блестящим клиницистом-педиатром, нутрициологом и организатором высочайшего класса, К.С. Ладодо создала и долгое время возглавляла отечественную школу детских диетологов. Под её научным руководством выполнено 43 кандидатских и 7 докторских диссертаций. Калерией Сергеевной опубликовано более 600 научных работ, в том числе 19 монографий, она автор более 25 научно-популярных книг и брошюр по детскому питанию. Под её редакцией вышло первое в России «Руководство по лечебному питанию детей» (2001), а также руководство для врачей «Клиническая диетология детского возраста» (2008), переизданное в 2015 г. Настольной книгой врачей-педиатров до сих пор является монография «Рациональное питание детей раннего возраста» (2007).

Калерия Сергеевна была членом Совета экспертов по детскому питанию при Союзе педиатров России. Активное участие во Всероссийских и международных съездах, конгрессах, конференциях принесло ей известность не только в нашей стране, но и за рубежом.

За плодотворный труд в области охраны здоровья, материнства и детства Ладодо К.С. награждена многочисленными почетными грамотами Министерства здравоохранения, Академии медицинских наук, стала победителем конкурса «Лучший врач года» в номинации «Врач. Ученый. Педагог» и награждена почетной грамотой Союза педиатров России, ей присвоено звание «Почетный профессор Института педиатрии ФГАУ НМИЦ «здоровья детей» МЗ РФ. Калерии Сергеевне одной из первых была вручена медаль им. Г.Н. Сперанского «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей».

Калерия Сергеевна была мудрым руководителем и воспитателем молодых врачей и ученых, чутким и отзывчивым человеком, опытным клиницистом и организатором здравоохранения, отличалась стойкостью, жизнелюбием и справедливостью, чем снискала огромную любовь и уважение учеников и коллег, маленьких пациентов и их родителей.

Работать рядом с Калерией Сергеевной Ладодо, учиться у нее было для всех нас большой честью. Мы всегда помним о своем Учителе и продолжаем начатое ею дело!

Благодарные ученики Калерии Сергеевны Ладодо.