

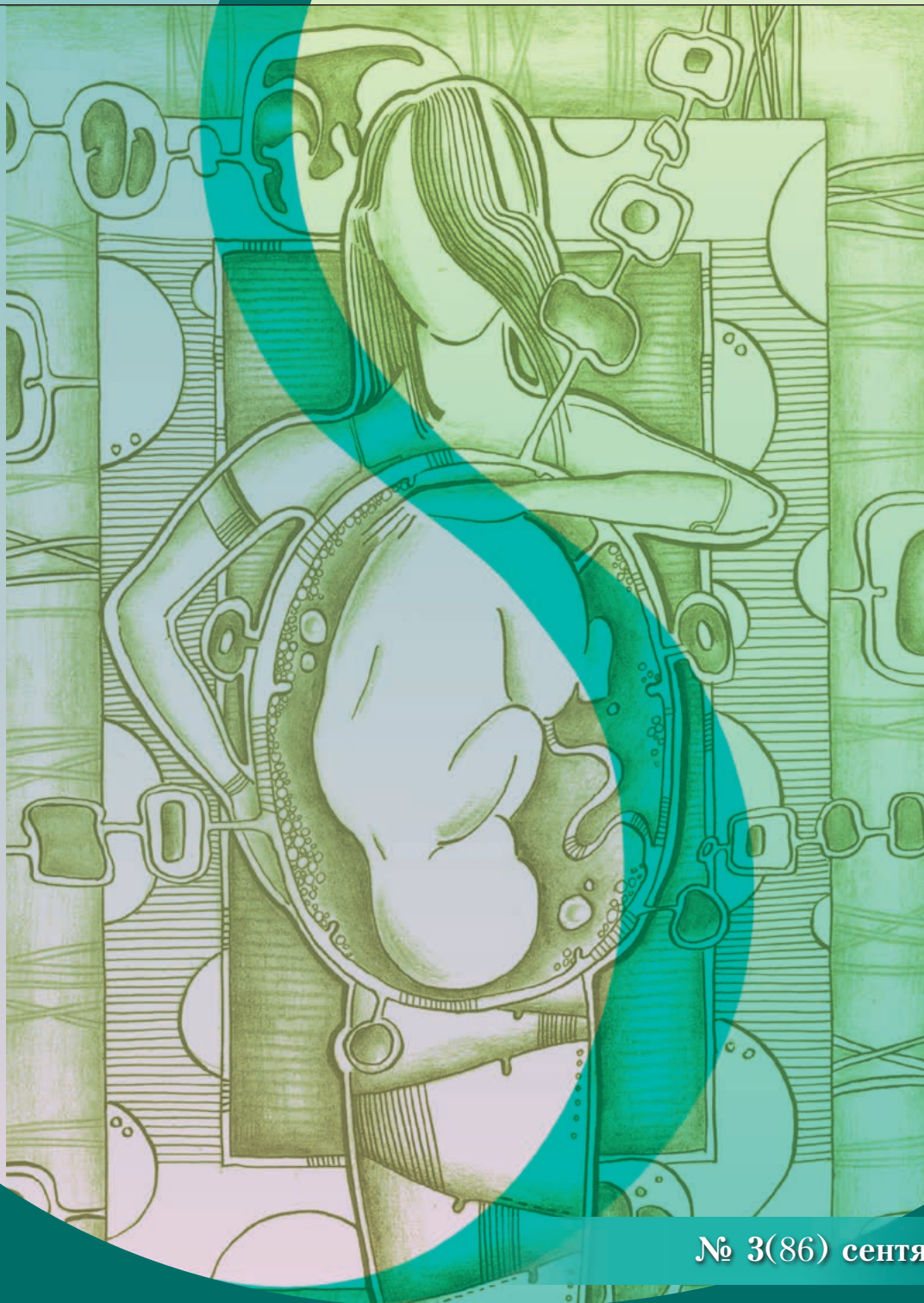
Рецензируемый научно-практический медицинский журнал



Мать и Дитя

в Кузбассе

Mother and Baby in Kuzbass



16+

№ 3(86) сентябрь 2021



Мать и Дитя

в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

Учредитель и издатель:

Некоммерческое партнерство
«Издательский Дом «Медицина
и просвещение»

**Адрес учредителя, издателя
и редакции:**

650066, Россия,
Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
Тел: 8-905-969-68-63
E-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:

серия Эл № ФС77-73145
от 22 июня 2018 г.

Подписано в печать: 29.09.2021 г.

Дата выхода в свет: 30.09.2021 г.

Тираж: 50 экз.

Решением ВАК Министерства
образования и науки РФ журнал
«Мать и Дитя в Кузбассе» включен
в «Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук».

Главный редактор: Ю.И. РОВДА

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Артымук Н.В., д.м.н., проф. (Кемерово) – зам. главного редактора, Котович М.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Лобанов Ю.Ф., д.м.н., проф. (Барнаул), Манеров Ф.К., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Перевозицкова Н.К., д.м.н., проф. (Кемерово), Соболева М.К., д.м.н., проф. (Новосибирск), Черных Н.С., к.м.н., доц. (Кемерово) – ответственный секретарь, Щербак В.А., д.м.н., доцент (Чита), Яковлева Л.В., д.м.н., проф. (Уфа).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Баринов С.В., д.м.н., проф. (Омск), Белокриницкая Т.Е., д.м.н., проф. (Чита), Белоусова Т.В., д.м.н., проф. (Новосибирск), Блохин Б.М., д.м.н., проф. (Москва), Вавилова В.П., д.м.н., проф. (Кемерово), Галактионова М.Ю., д.м.н., доц. (Красноярск), Дубровина С.О., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону), Желев В.А., д.м.н., проф. (Томск), Занько С.Н., д.м.н., проф. (Витебск, Респ. Беларусь), Захарова И.Н., д.м.н., проф. (Москва), Игишева Л.Н., д.м.н., проф. (Кемерово), Казначеева Л.Ф., д.м.н., проф. (Новосибирск), Кравченко Е.Н., д.м.н., профессор (Омск), Кривцова Л.А., д.м.н., проф. (Омск), Леонтьева И.В., д.м.н., проф. (Москва), Ремнева О.В., д.м.н., проф. (Барнаул), Рычкова Л.В., д.м.н. (Иркутск), Санникова Н.Е., д.м.н., проф. (Екатеринбург), Скударнов Е.В., д.м.н., проф. (Барнаул), Сутурина Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск), Филиппов Г.П., д.м.н., проф. (Томск), Цхай В.Б., д.м.н., проф. (Красноярск), Черная Н.Л., д.м.н., проф. (Ярославль), Шабалдин А.В., д.м.н. (Кемерово), Al-Jefout M., MD, PhD (Karak, Jordan), Lech M.M., MD, PhD (Warsaw, Poland).

Обязательные экземпляры журнала направляются
в ФГУП НТЦ «Информрегистр»
и в Президентскую библиотеку имени Б. Н. Ельцина

Публикуемые в журнале материалы входят в Российский Индекс научного цитирования РИНЦ, индексируются Реферативным журналом ВИНТИ РАН, а также международными библиографическими базами данных DOAJ, Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE, OpenAIRE, ResearchBib, Google Scholar, OpenArchives.

Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru и научной электронной библиотеки «КиберЛенинка».

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Будникова О.В., Ровда Ю.И. ГИНЕКОМАСТИЯ У ДЕТЕЙ И ЮНОШЕЙ	4
Перевозицкова Н.К., Селиверстов И.А., Дракина С.А., Черных Н.С. БИОИМПЕДАНСНЫЙ АНАЛИЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	11
Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Девальд Э.В., Голикова Е.В., Солнышко А.Л., Ермоленко С.П., Рейм А.С. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДЕТЕЙ	21
Миняйлова Н.Н., Железняк О.С., Ровда Ю.И., Ведерникова А.В. Шмакова О.В. ГИПОГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА: РЯД ВАЖНЫХ АСПЕКТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЧАСТЬ 1)	27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Парфёнова Я.А., Шибельгут Н.М., Артымук Н.В. ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН	36
Аильбаева Н.М., Алимбаева А.Р., Тайоразова Г.Б., Танатаров С.З., Ахметжанова Д.О., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А. ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АСФИКСИЮ ПО Г. СЕМЕЙ (РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН)	41
Лисицина Н.В., Галактионова М.Ю., Смирнова Ю.А. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ	48
Киричек Е.Ю., Выходцева Г.И., Морозова О.П., Зиновьева Л.И., Скударнов Е.В. СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ NGAL ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ОСЛОЖНЕННЫХ КИШЕЧНЫМ ТОКСИКОЗОМ С ЭКСИКОЗОМ, У ДЕТЕЙ.	54
Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Грибанова А.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПОСЕЩАЮЩИХ ДОШКОЛЬНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ	63
Налетов А.В., Свистунова Н.А. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА СОСТАВА ТЕЛА У ДЕТЕЙ, СОБЛЮДАЮЩИХ БЕЗМОЛОЧНУЮ ДИЕТУ	71
Лихачева В.В., Азарова О.В., Третьякова Т.В., Ренге Л.В., Шрамко С.В., Филимонов С.Н., Айзикович Б.И. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ И ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ	75
Матросова А.В., Пахомов С.П., Матросов А.Ю., Шокирова У.Г., Устюжина А.С. МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ	82
Молокеев А.В., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Васюнин А.В., Молокеева Н.В., Зыкова Н.А., Соколова Т.В., Ильина Р.М. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАПСУЛЬНОЙ ФОРМЫ СИНБИОТИКА В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ	86

ОБМЕН ОПЫТОМ

Жданова Н.А., Ерошенко К.П., Алексеева А.Л., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ)	95
Ануфриева Н.А., Каменева Е.А., Каменев А.А., Самоделькин В.С., Гудзовский С.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВНУТРИПОЛОСТНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ	99

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Ерошенко К.П., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. УДВОЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	103
Рыбников С.В., Неретин А.К., Рудаева Е.В., Пачгин И.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Ошлыкова А.М. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ПРОЛАБИРОВАНИЕМ ПЛОДНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	107

Интернет-адрес электронной версии журнала: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/236>

CONTENTS:

REVIEWS OF SCIENTIFIC LITERATURE

Budnikova O.V., Rovda Yu.I. GYNECOMASTIA IN CHILDREN AND YOUNG MEN	4
Perevoshchikova N.K., Seliverstov I.A., Drakina S.A., Chernykh N.S. BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS IN CLINICAL PRACTICE	11
Kim L.V., Zhelev V.A., Slizovsky G.V., Devald E.V., Golikova E.V., Solnyshko A.L., Ermolenko S.P., Reim A.S. SOME ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN CHILDREN	21
Minyaylova N. N., Zheleznyak O.S., Rovda Y.I., Vedernikova A.V., Shmakova O.V. HYPOGLYCEMIA IN CHILDREN AFTER THE NEONATAL PERIOD: IMPORTANT ASPECTS IN CLINICAL PRACTICE (PART 1)	27

ORIGINAL ARTICLES

ParfenovaYa.A., Shibelgut N.M., Artymuk N.V. THE IMPACT OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ON WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH	36
Ailbayeva N.M., Alimbayeva A.R., Tayorazova G.B., Tanatarov S.Z., Akhmetzhanova D.O., Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V., Strozenko L.A. FEATURES OF THE PERINATAL PERIOD OF NEWBORNS WHO UNDERWENT ASPHYXIA IN SEMEY (REPUBLIC OF KAZAKHSTAN)	41
Lisikhina N.V., Galaktionova M.Yu., Smirnova Yu.A. FEATURES OF STRUCTURAL AND METABOLIC PARAMETERS OF UMBILICAL CORD BLOOD IMMUNE SYSTEM CELLS IN PREMATURE NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISORDERS SYNDROME	48
Kirichyok E.Y., Vyhodtseva G.I., Morozova O.P., Zinovieva L.I., Skudarnov E.V. STATE OF URINARY SYSTEM ORGANS AND BLOOD PLASMA NGAL LEVEL IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS COMPLICATED BY INTESTINAL TOXICOSIS WITH EXCOSIS IN CHILDREN	54
Elkina T.N., Pirozhkova N.I., Gribanova O.A., Gribanova A.S. EFFICIENCY OF THE SPECIFIC PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN ATTENDING PRESCHOOL INSTITUTIONS	63
Nalyotov A.V., Svistunova N.A. EVALUATION OF BIOIMPEDANCE ANALYSIS INDICATORS OF BODY COMPOSITION IN CHILDREN FOLLOWING A DAIRY-FREE DIET	71
Likhacheva V.V., Azarova O.V., Tretyakova T.V., Renge L.V., Shramko S.V., Filimonov S.N., Aizikovich B.I. IMMUNOLOGICAL PROFILE OF WOMEN WITH ADENOMIOSIS AND HEALTHY WOMEN IN EXTRACORPORAL FERTILIZATION PROGRAMS	75
Matrosova A.V., Pachomov S.P., Matrosov A.Y., Shokirova Y.G., Ystuzhina A.S. METHOD FOR PREDICTING OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME	82
Molokeev A.V., Kaznacheev K.S., Kaznacheeva L.F., Ishkova N.S., Vasunin A.V., Molokeeva N.V., Zykova N.A., Sokolova T.V., Iliina R.M. CLINICAL EFFICIENCY OF SYNBIOTICS IN CAPSULE FORMS IN CORRECTION OF FUNCTIONAL GASTRO-INTESTINAL DISORDERS IN CHILDREN	86

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Zhdanova N.A., Eroshenko K.P., Alekseeva A.L., Bolgova I.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V. OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT IN OUTPATIENT SETTINGS)	95
Anufrieva N.A., Kameneva E.A., Kamenev A.A., Samodelkin V.S., Gudzovsky S.A., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V. ANESTHESIA FOR ENDOSCOPIC INTRA-ABDOMINAL INTERVENTIONS	99

CASE HISTORY

Eroshenko K.P., Bolgova I.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V. DOUBLING OF THE GASTROINTESTINAL TRACT (CLINICAL CASE)	103
Rybnikov S.V., Neretin A.K., Rudaeva E.V., Moses V.G., Elgina S.I., Pachgin I.V., Oshlykova A.M. MANAGEMENT OF A PATIENT WITH FRUIT BLADDER IN ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY (CLINICAL CASE)	107

The electronic version of the journal is available at: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/236>

Статья поступила в редакцию 20.05.2021 г.

Будникова О.В., Ровда Ю.И.

Юргинская городская больница»,
г. Юрга, Кемеровская область, Россия,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ГИНЕКОМАСТИЯ У ДЕТЕЙ И ЮНОШЕЙ

Известно, что до периода полового созревания грудные железы у мальчиков и девочек идентичны. Однако в период пубертата часто у лиц мужского пола фиксируется увеличение грудных желез.

Данное состояние является не только медицинской, но и социальной проблемой. Занятия физкультурой, равноправные отношения со сверстниками, общение с противоположным полом могут быть затруднительными или даже невозможными у мальчиков с гинекомастией.

Помимо психологических комплексов и социальной дезадаптации, у таких подростков отмечается нарушение осанки. Стремясь скрыть увеличенные грудные железы, они многие годы сутулятся, что приводит к искривлению позвоночника. Как правило, родители таких детей обращаются к врачу и получают совет ждать неопределенное время.

Поэтому в представленном литературном обзоре проанализированы современные данные об этиологии, патогенезе, клинике и диагностике увеличения грудных желез для своевременной помощи таким подросткам.

Ключевые слова: подростки; гинекомастия; подростковая маммология; развитие грудных желез; классификация заболеваний грудных желез; патология грудных желез

Budnikova O.V., Rovda Yu.I.

Yurga City Hospital, Yurga, Kemerovo region, Russia,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

GYNECOMASTIA IN CHILDREN AND YOUNG MEN

It is well known that mammary glands in boys and girls are identical before puberty. However mammary glands' enlargement is often recorded in male persons during puberty.

This condition is not only a medical, but also a social problem. Athletics, equal peer relationships and communication with girls can be difficult or even impossible for boys with gynecomastia.

Adolescents with such a problem also have a posture disorder in addition to psychological complexes and social maladjustment. For many years they slouch, trying to hide enlarged breasts, which leads to a curvature of the spine. Usually parents of such children go to a pediatrician and get advice to wait indefinitely.

Therefore the presented literature review analyzes modern data on the etiology, pathogenesis, clinic and diagnosis of breast enlargement for timely assistance to such adolescents.

Key words: adolescents; gynecomastia; adolescent mammology; breast development; classification of breast diseases; breast pathology

Гинекомастия — это состояние, характеризующееся увеличением грудных желез у лиц мужского пола, включая новорожденных, подростков и пожилых мужчин вследствие разрастания протоковой, стромальной и/или жировой ткани [1, 2].

Данный патологический процесс обнаруживается примерно у 70 % подростков в пубертатном периоде и у 30 % мужчин старше 40 лет [3]. Пациенты с гинекомастией жалуются на пальпируемое образование или болезненность в субареолярной области груди. Гинекомастия — это доброкачественное одно- или двухстороннее увеличение грудной железы у мужчин, проявляющееся гипертрофией желёз и(или) жировой ткани [4].

Важно убедить пациентов и их опекунов, что гинекомастия у новорожденных и подростков обычно исчезает в течение двух лет.

Однако чрезмерная и стойкая гинекомастия может потребовать дальнейшего обследования на

предмет выявления опухолей, например, из клеток Сертоли-Лейдига, надпочечников или гепатобластомы, которые могут продуцировать эстроген [5-7]. Также следует учитывать возможность синдрома Клайнфельтера [8].

Иногда у пациентов с ожирением может развиваться псевдогинекомастия, которая характеризуется увеличением количества подкожно-жировой клетчатки без увеличения фиброгландулярной ткани [2, 9].

ЭТИОЛОГИЯ

Аномальное увеличение стромального и протокового компонентов мужской грудной железы может быть вызвано физиологическими факторами (половое созревание или старение), изменениями в соотношении тестостерона и эстрогена, которые могут возникнуть из-за эндокринных опухолей (опухоли

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-4-10

Будникова О.В., Ровда Ю.И. Гинекомастия у детей и юношей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 4-10.

яичек, надпочечников), эндокринных дисфункций (гипогонадизма, гипертиреоза, ожирения, диабета), неэндокринных заболеваний и патологических состояний (хронических заболеваний печени, почечной недостаточности или ВИЧ) [10-14].

Это также связано с многочисленными лекарственными препаратами, такими как антидепрессанты, гипотензивные средства, глюкокортикоиды, химиотерапевтические средства, спиронолактон, кетоконазол, блокаторы кальциевых каналов и запрещенные препараты [15, 16].

В большинстве случаев гинекомастия вызывается краткосрочными гормональными колебаниями, которые ограничивают себя физиологически, что может произойти у новорожденных, в период полового созревания и у пожилых мужчин.

В неонатальном периоде физиологическое двустороннее набухание молочных желез у 60-90 % новорожденных запускается эстрогенами материнской плаценты. Гинекомастия новорожденных обычно регрессирует к 1 году [17].

В подростковом возрасте у 69 % юношей может развиваться физиологическая пубертатная гинекомастия, которая обычно длится до 6 месяцев. Это вызвано относительным избытком эстрогена, в основном из-за периферической ароматизации андрогенов яичек и надпочечников. Производство тестостерона яичками увеличивается в конце полового созревания и приводит к спонтанному регрессу гинекомастии [18].

Из-за снижения выработки тестостерона и увеличения глобулина, связывающего половые гормоны, а также приема ряда лекарственных препаратов, гинекомастия также часто встречается у пожилых мужчин [1].

Описанные три возрастных распределения в отношении развития гинекомастии соответствуют времени физиологических гормональных изменений у мужчин [19-21].

Считается, что дисбаланс между активностью эстрогенов и андрогенов является причиной гинекомастии [22]. Гинекомастия возникает в ответ на повышенное производство и/или активность эстрогена или из-за снижения выработки и/или активности тестостерона (Т) [5]. Повышенная распространенность гинекомастии поднимает вопрос о факторе, который связан с патофизиологическим механизмом гинекомастии.

Быстрое повышение уровня эстрадиола (Э2) и задерживающееся аналогичное увеличение тестостерона вызывает повышенное соотношение Э2/Т в начале полового созревания. Эстрадиол связывается с рецепторами эстрогена в ткани груди и стимулирует пролиферацию протоковых и железистых клеток, что приводит к гинекомастии. Противодействуя этому эффекту, тестостерон оказывает общее ингибирующее действие на рост и дифференциацию, возможно, за счет специфического антиэстрогенного действия [23].

Ароматаза, которая превращает андростендион и тестостерон в эстрон и эстрадиол, соответственно,

является наиболее важным фактором в установлении равновесия [24]. Избыточная экспрессия и повышенная активность ароматазы – ключевой фактор в развитии гинекомастии, способствующий чрезмерному локальному производству эстрогена, снижению деградации эстрогена и изменениям уровней или активности рецепторов эстрогена или андрогена [22].

Гинекомастия тесно связана с ожирением [4]. В жировой ткани более высокая продукция и активность ароматазы, ведущая к гипертрофии железистой или жировой ткани грудной железы у тучных мужчин [7].

Кроме того, увеличение массы тела способствует пролиферации этих тканевых структур за счет повышения уровня лептина [22]. В связи с растущей распространенностью подросткового ожирения, очень важно выявлять пациентов с гинекомастией среди всех мальчиков, у которых наблюдается увеличение грудной железы. Еще в 1973 году, Simon BE et al. в своем исследовании наблюдали связь между ИМТ (избыточной массой тела) и гинекомастией [25]. По результатам работы Rivera NF et al. [26] была обнаружена корреляция диаметра грудной железы с более высокими процентилями ИМТ. В своей работе Al Alwan I et al. [27] отметили, что ИМТ и стадия гонад были основными факторами, связанными с пубертатной гинекомастией.

Активность ароматазы увеличивается с повышением ИМТ, вызывая тем самым повышенное периферическое преобразование андрогенов в эстрадиол [22].

Также в выше представленных исследованиях было показано, что пациенты с ожирением имели более молодой возраст на момент дебюта гинекомастии в сравнении с пациентами с нормальной физической конституцией, имели более низкий уровень тестостерона и более высокий уровень эстрадиола в связи с его преобразованием на периферии. Снижение уровня тестостерона у пациентов с ожирением может быть одним из факторов позднего начала полового созревания.

Приводятся доказательства, что опухоли яичек и надпочечников могут секретировать эстроген, и что все формы мужского гипогонадизма приводят к дефициту тестостерона, вызывая тем самым нарушение соотношения Э2/ТТЕ [5, 13].

Кроме того, половое созревание – это период наиболее быстрого линейного роста у детей (о чем свидетельствует пиковая скорость роста), когда инсулиноподобный фактор роста-1 и гормон роста достигают максимальных уровней. Представленные гормоны отвечают за линейный рост и стимулируют соответствующие рецепторы, вызывая пролиферацию ткани грудной железы [28]. Возникновение гинекомастии и пиковой скорости роста в юношеском периоде жизни мальчика может свидетельствовать о наличии связи между ними [5, 18].

Существуют также другие причины гинекомастии, которые нельзя игнорировать, например, это системные и генетические заболевания, действие

определенных лекарственных средств. К таким препаратам можно отнести: нейролептики, антипсихотические препараты, антиретровирусные препараты, ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл) и другие [29]. Рекреационное употребление марихуаны, героина, метадона и амфетаминов также связано с гинекомастией. Гинекомастия также является частым признаком хронического заболевания печени и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека [30].

ВИЗУАЛИЗИРУЮЩАЯ ОЦЕНКА ДЕТСКОЙ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тщательный сбор анамнеза, особенно в отношении образа жизни, применяемых лекарственных средств, необходим для постановки диагноза. Следует узнать о недавних изменениях, например о начале антигипертензивной или любой другой лекарственной терапии.

Сбор анамнеза должен включать продолжительность симптомов, семейный анамнез рака груди у мужчин и женщин, наличие выделений из сосков, оценку гепатобилиарной системы и исследование яичек [31].

Пальпация области грудной железы уже должна иметь возможность клинически отличить жировую ткань от железистой ткани, и включать более подробную оценку ее состояния, такую как птоз, избыток кожи и втягивание сосков. Обследование также должно распространяться на пальпацию яичек, чтобы выявить изменения, в т.ч. их атрофию на ранней стадии. В частности, у молодых мужчин с неблагоприятным анамнезом и двусторонней гинекомастией частота эндокринных опухолей яичек значительно увеличивается [3, 11].

В норме при пальпации грудных желез обычно выявляется мягкая, подвижная и эластичная масса в субареолярной области с центром непосредственно под соском. Боль может присутствовать при гинекомастии продолжительностью менее 6 месяцев. Со временем гинекомастия может стать фиброзной, и у пациентов часто появляется безболезненное, даже твердое образование, которое трудно отличить от карциномы груди [32]. Несмотря на то, что рак грудных желез редкая патология у мужчин (около 1 % от всех случаев рака), дифференциальная диагностика между гинекомастией и мужским раком грудной железы, или исключением одновременного рака с гинекомастией, представляет собой основную цель для клинициста [33].

Доброкачественность заболевания грудных желез с высокой вероятностью может быть первоначально оценена только с помощью сонографии. При проведении данного метода у подростков, которые могут чутко реагировать на обследование груди, следует учитывать психологические проблемы, поэтому требуется соответствующий скрининг с обеспечением уверенности и комфорта. Ориентиром для определения задней границы грудной железы является грудная мышца [34].

Проводящий диагностику специалист должен помнить о некоторых неоднозначных особенностях, связанных с нормальными анатомическими структурами, наблюдаемыми при УЗИ. Ребро или сосок могут быть ошибочно приняты за аномальное поражение. При сканировании поперечного сечения хрящевая часть ребра может имитировать мягкую ткань (артефакт?). Ребро, расположенное кзади от грудной мышцы, демонстрирует при продольном сканировании достаточно выраженную акустическую тень, проявляющуюся как удлиненное образование. Иногда пациенты жалуются на выступающее реберно-хрящевое соединение в виде пальпируемого «валика». Связки Купера, которые являются нормальными структурами, имеют заднюю «затененность». Любая из этих структур может быть ошибочно принята за аномалию. Такие находки на УЗИ можно идентифицировать как нормальные, удалив «затенение» заднего отдела за счет регулировки угла наклона датчика и контроля давления нажатия [34, 35].

Соски также создают сильную заднюю акустическую тень и могут быть ошибочно приняты за субареолярное образование. Соответствующее сжатие и изгиб датчика ультразвукового аппарата могут устранить акустическое «затенение» в задней части, позволяя в реальном времени легко распознать анатомическую структуру как нормальную. Жировая доля иногда рассматривается как изоэхогенная твердая масса, особенно в паренхиме грудной железы. Однако жировую долю можно рассматривать как нормальную структуру, вращая датчик и подтверждая его интеграцию с окружающей нормальной жировой тканью [2].

Очевидно, что результаты клинического обследования, касающиеся злокачественных новообразований, следует дополнительно оценивать с помощью ультразвука в сочетании с биопсией. Пациенты с биопсией, показывающей злокачественные новообразования, должны быть дополнительно обследованы с помощью двусторонней маммографии [31]. Самостоятельно маммография может только предполагать злокачественность заболевания при выявлении микрокальцификатов в области железы и, в связи с этим, ее относят к первому способу визуализации [34-36].

Также в процессе диагностики можно применять лабораторные тесты, такие как исследование хорионического гонадотропина человека, лютеинизирующего гормона, тиреотропного гормона, тестостерона и эстрадиола [37]. Из-за циркадного ритма секреции гормонов лабораторный мониторинг необходимо проводить утром во время максимального выброса гормонов. Сочетание очень высокого уровня тестостерона и повышенного уровня ЛГ и эстрадиола с отсутствием адекватного роста волос на теле и лице и нарушением фаллического роста наводит на мысль о синдроме частичной нечувствительности к андрогенам и требует генетического анализа. Установление точного диагноза нарушения действия андрогенов и

длительной гинекомастии оправдывает хирургическую коррекцию.

В литературе описано несколько классификаций, характеризующих степень тяжести гипертрофии грудной железы у мужчин. Из них наиболее часто цитируются те, которые описаны Simon BE et al. [25] и Rohrich RJ et al. [38]. Классификация Simon BE et al. была описана в 1973 году и сосредоточена на качественной оценке избыточности кожи и объема грудной железы (табл.). Rohrich RJ et al. предложили новую классификацию в 2003 году, которая была акцентирована на оценке общей массы, требующей удаления. Эти категории затем были дополнительно разделены на основе преобладания типа ткани.

ЛЕЧЕНИЕ ГИНЕКОМАСТИИ У ПОДРОСТКОВ

В зависимости от первопричины, лечение гинекомастии может быть консервативным или хирургическим.

Физиологические формы гинекомастии следует наблюдать до ее исчезновения. В случае стойкости или прогрессирования следует повторить лабораторные диагностические исследования, чтобы оценить характер гормональных процессов как можно быстрее. Консервативная терапия должна учитывать основную причину гинекомастии.

Медикаментозная терапия

В случае медикаментозной гинекомастии следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата или переходе на лекарственные аналоги. Прекращение использования терапевтического средства часто приводит к регрессу ткани грудной железы в течение трех месяцев [30].

Для проведения консервативной терапии применяются селективные модуляторы рецепторов эстрогенов — кломифен, тамоксифен, ралоксифен. В исследовании с участием 38 юношей ралоксифен (Эвиста; 60 мг один раз в день в течение трех-девяти месяцев) уменьшал пубертатную гинекомастию у 91 % пациентов, тогда как тамоксифен (10-20 мг два раза в день в течение трех-девяти месяцев) был эффективен у 86 % пациентов [39]. Однако контрольной группы в данном исследовании не было и, учитывая естественное течение пубертатной гинекомастии (т.е. ее самостоятельную регрессию), для более точной объективизации все еще необходимы плацебо-контролируемые исследования. Дигидротестостерон, даназол и кломифен (кломид) также с переменным успехом применялись для лечения гинекомастии. Необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности ингибиторов ароматазы, таких как анастрозол (аримидекс; 1 мг в день). Рандомизированное контролируемое исследование с участием 80 участников не продемонстрировало статистически значимой процентной разницы (в уменьшении объема груди более чем на 50 % за три месяца) между анастрозолом и плацебо [40, 41].

Если необходимо рассмотреть попытки консервативной фармакологической терапии, следует отметить, что гипертрофическая железистая ткань становится необратимо фиброзной в результате ремоделирования в течение более 12 месяцев. Эта фиброзная ткань не может быть удалена консервативно, и необходимо рассмотреть возможность хирургического вмешательства [1].

Если необходимо рассмотреть попытки консервативной фармакологической терапии, следует отметить, что гипертрофическая железистая ткань становится необратимо фиброзной в результате ремоделирования в течение более 12 месяцев. Эта фиброзная ткань не может быть удалена консервативно, и необходимо рассмотреть возможность хирургического вмешательства [1].

Оперативное лечение

Показания к хирургическому лечению основаны на переживаниях пациента, включая психосоциальный стресс и боль, а также на косметическом дефекте со стороны пропорций мужского тела.

Целью хирургического лечения является удаление гипертрофированной фиброзной ткани железы и восстановление мужской формы груди. Оперативные вмешательства включают резекцию ткани груди, липосакцию и комбинированные методы. Начиная со стадии III, редукционная маммопластика должна проводиться с учетом степени гипертрофии ткани и квалификации хирурга [42].

Заболевания грудной железы у детей и подростков отличаются от таковых у взрослых. Оценка результатов визуализации на основе данных визуализации грудных желез (BI-RADS) обычно не используется в педиатрической практике, поскольку ее цель — классифицировать заболевание в зависимости от возможности злокачественного новообразования, что крайне редко встречается в педиатрической популяции [43].

Фиброаденома — самая распространенная опухоль грудной железы у детей и подростков. Это обычно рассматривается как вероятно доброкачественная опухоль с категорией 3 BI-RADS на УЗИ и имеет потенциал злокачественности менее 2 %. Если клинические и ультразвуковые данные благоприятны, необходимо успокоить пациента и/или опекуна. Рекомендуются консервативные последу-

Таблица
Классификация гинекомастии Simon B.E. et al.
Table
Classification of gynecomastia Simon B.E. et al.

Оценка	Описание
I	Небольшое увеличение, без лишней кожи
IIa	Умеренное увеличение, без лишней кожи
IIb	Умеренное увеличение, присутствует избыток кожи
III	Заметное увеличение с наличием избытка кожи

ющие обследования, такие как повторные УЗИ. Как правило, повторные УЗИ проводятся с интервалом 6 месяцев в течение первого года, и 1 раз в год в течение последующих двух лет для подтверждения стабильности процесса.

При заболевании молочной железы у детей размер и рост опухоли также могут влиять на лечение [35, 44]. Хирургическое иссечение рекомендуется для новообразований с доброкачественной картиной УЗИ, которые больше 5 см или наблюдаются быстрые темпы роста [35]. Gordon PB et al. предложили удаление новообразований, которые увеличиваются в размере более чем на 20 % за 6 месяцев или превышают 3 см [45]. Sanders LM et al. показали, что 1 % опухолей филодий (фиброэпителиальная опухоль), имеют размер 3 см или менее, а 3,6 % – 3-5 см, что позволяет предположить, что 3 см можно использовать в качестве критерия для тонкоигольной биопсии [44]. Если опухоль диагностирована как опухоль филодий при биопсии, следует выполнить широкое хирургическое иссечение с запасом безопасности 1-2 см независимо от гистологического подтипа. Прогноз в целом хороший. Однако рецидив возникает даже после полной резекции по крайней мере в 20 % доброкачественных филодийных опухолей [46, 47]. Метастазирование опухоли филодий происходит редко, но может происходить гематогенным путем.

Хотя большинство изменений грудной железы у детей доброкачественные, возможны и злокачественные процессы. Метастатические поражения или гематологические злокачественные новообразования являются более распространенной этиологией, чем карцинома у детей и подростков. Злокачественные нарушения грудных желез могут иногда возникать у педиатрического пациента в результате гематологического злокачественного новообразования, обычно лимфомы/лейкемии или метастазов из рабдомиосаркомы или нейробластомы. Злокачественная филодийная опухоль является наиболее частым первичным злокачественным новообразованием молочной железы в педиатриче-

ской популяции [2]. Гистологическое исследование показано на основании клинических особенностей, истории болезни, семейного анамнеза и результатов УЗИ [34]. Даже при визуализации изменений грудной железы, не вызывающих подозрений, но пациент из группы высокого риска (наличие других злокачественных новообразований, рака грудной железы у кровных родственников, предшествующее облучение грудной клетки или генетические мутации), следует тщательно рассмотреть возможность проведения биопсии [2, 34].

Стоит отметить, что некоторые доброкачественные образования, такие как инфекционные процессы, травмы грудной железы, могут при УЗИ расцениваться как подозрительные, и в данном случае подробный анализ истории болезни будет определяющим для подбора терапевтического или хирургического вмешательства [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гинекомастия – доброкачественное поражение грудной железы, чаще наблюдаемая у лиц мужского пола в пубертатном, постпубертатном периодах и в андропause.

В данном литературном обзоре представлены основные этиологические и патологические механизмы юношеской гинекомастии, а также средства диагностики и лечения, которые позволят врачу на приеме распределить юношей по диспансерным группам (норма, временные отклонения, патологические состояния и аномалии развития) и маршрутизировать их с целью дальнейшего наблюдения в соответствии с выявленными состояниями грудных желез.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Holzmer SW, Lewis PG, Landau MJ, Hill ME. Surgical Management of Gynecomastia: A Comprehensive Review of the Literature. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*. 2020; 8(10): e3161.
- Lee EJ, Chang YW, Oh JH, Hwang J, Hong SS, Kim HJ. Breast Lesions in Children and Adolescents: Diagnosis and Management. *Korean Journal of Radiology*. 2018; 19(5): 978-991.
- Yashina YuN, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Modern views on the epidemiology, etiology and pathogenesis of gynecomastia. *Andrology and Genital Surgery*. 2014; 3: 8-15. Russian (Яшина Ю.Н., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии // Андрология и генитальная хирургия. 2014. № 3. С. 8-15.)
- Dickson G. Gynecomastia. *Am Fam Physician*. 2012; 85(7): 716-722.
- Sansone A, Romanelli F, Sansone M, Lenzi A, Di Luigi L. Gynecomastia and hormones. *Endocrine*. 2017; 55: 37-44.
- Akgül S, Derman O, Kanbur N. Pubertal gynecomastia: years of progress - the Hacettepe experience. *Int J Adolesc Med Health*. 2017; 31.
- Simoni M, Huhtaniemi I et al. Endocrinology of the Testis and Male Reproduction. 2017: 1-21. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319444406>.
- Gao Y, Saksena MA, Brachtel EF, Meulen DC, Rafferty EA. How to approach breast lesions in children and adolescents. *Eur J Radiol*. 2015; 84: 1350-1364.

9. Valeur NS, Rahbar H, Chapman T. Ultrasound of pediatric breast masses: what to do with lumps and bumps. *Pediatr Radiol.* 2015; 45: 1584-1599.
10. Kim SM, Yalamanchi S, Dobs AS. Hypogonadism and liver disease. In book: *Male Hypogonadism.* 2017; 219-234. DOI: 10.1007/978-3-319-53298-1_11
11. Cuhaci N, Polat SB, Evranos B, Ersoy R, Cakir B. Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian J of Endocrinology and Metabolism.* 2014; 18(2): 150-158.
12. Polat AV, Öztürk M, Çamlıdağ İ, Akyüz B. Is gynecomastia related to the disease characteristics and prognosis in testicular germ cell tumor patients? *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2019; 25(3): 189-194.
13. Al Qassabi SS, Al-Harathi SM, Al-Osali ME. Mixed gynecomastia. *Saudi Med J.* 2015; 36(9): 1115-1117.
14. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology.* 2019; 7(6): 778-793.
15. Veeregowda SH, Krishnamurthy JJ, Krishnaswamy B, Narayana S. Spironolactone – Induced Unilateral Gynecomastia. *International Journal of Applied & Basic Medical Research.* 2018; 8(1): 45-47.
16. Rosas SL, Deyo-Svendson ME, Oldfather RZ, Phillips MR, Israel TA, Weisenbeck ER. Gynecomastia in a Patient Taking Meloxicam – A Case Report. *J Prim Care Community Health.* 2020; 11: 2150132720952622.
17. Leung A A. Leung. Gynecomastia in Infants, Children, and Adolescents. *Recent on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery.* 2017; 10(2): 127-137.
18. Guss CE, Divasta AD. Adolescent Gynecomastia. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER.* 2017; 14(4): 371-377.
19. Fricke A, Lehner GM, Stark GB, et al. Long-term follow-up of recurrence and patient satisfaction after surgical treatment of gynecomastia. *Aesthetic Plast Surg.* 2017; 41: 491-498.
20. Gorvetzian J, Funderburk C, Copeland-Halperin LR, et al. Correction of the tuberous breast deformity in a prepubescent male patient: a surgical approach to an unusual problem. *JPRAS Open.* 2019; 19: 98-105.
21. Lapid O, Jolink F, Lapid O. Surgical management of gynecomastia: 20 years' experience. *Scand J Surg.* 2014; 103: 41-45.
22. Lorek M, Tobolska-Lorek D, Kalina-Faska B, Januszek-Trzciakowska A, Gawlik A. Clinical and Biochemical Phenotype of Adolescent Males with Gynecomastia. *J of Clin Research in Ped Endocr.* 2019; 11(4): 388-394.
23. Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: Adult and Pediatric, 2-Volume Set, 7th Edition.* 2016. Available from: <https://www.eu.elsevierhealth.com/endocrinology-adult-and-pediatric-2-volume-set-9780323189071.html>.
24. Eren E, Edgunlu T, Korkmaz HA, Cakir E, Demir K, Cetin ES, Celik SK. Genetic variants of estrogen beta and leptin receptors may cause gynecomastia in adolescent. *Gene.* 2014; 541: 101-106.
25. Simon BE, Hoffman S, Kahn S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* 1973; 51: 48-52.
26. Rivera NF, Eisenstein E, Cardoso CB. The relation between pubertal gynecomastia and body mass index in a sample of adolescents attended at the Outpatient Health Unit of a University Hospital. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53: 435-439.
27. Al Alwan I, Al Azkawi H, Badri M, Tamim H, Al Dubayee M, Tamimi W. Hormonal, anthropometric and lipid factors associated with idiopathic pubertal gynecomastia. *Ann Saudi Med.* 2013; 33: 579-583.
28. Mieritz M, Sorensen K, Akglaede L, et al. Elevated serum IGF-I, but unaltered sex steroid levels, in healthy boys with pubertal gynecomastia. *Clin Endocrin (Oxf).* 2014; 80: 691-698.
29. Limony Y, Friger M, Hochberg Z. Pubertal Gynecomastia Coincides with Peak Height Velocity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 1: 42-144.
30. Swerdloff RS, Ng CM, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, et al. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2019 Jul 7.
31. Fentiman IS. Managing male mammary maladies. *Eur J Breast Health.* 2018; 14: 5-9.
32. Simões AC, de Castro MS. Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Paulo Med J.* 2012; 130(3): 187-197.
33. Athwal RK, Donovan R, Mirza M. Clinical Examination Allied to Ultrasonography in the Assessment of New Onset Gynaecomastia: An Observational Study. *J of Clin and Diagn Research.* 2014; 8(6): NC09-NC11.
34. Valeur NS, Rahbar H, Chapman T. Ultrasound of pediatric breast masses: what to do with lumps and bumps. *Pediatr Radiol.* 2015; 45: 1584-1599.
35. Gao Y, Saksena MA, Brachtel EF, terMeulen DC, Rafferty EA. How to approach breast lesions in children and adolescents. *Eur J Radiol.* 2015; 84: 1350-1364.
36. Kaneda HJ, Mack J, Kasales CJ, Schetter S. Pediatric and adolescent breast masses: a review of pathophysiology, imaging, diagnosis, and treatment. *Am J Roentgenol.* 2013; 200: W204-W212.
37. Baumann K. Gynecomastia – Conservative and Surgical Management. *Breast care (Basel, Switzerland).* 2018; 13(6): 419-424.
38. Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, et al. Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 111: 909-923.
39. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr.* 2004; 145(1): 71-76.
40. Maura N, Bishop K, Merinbaum D, Emeribe U, Agbo F, Lowe E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(8): 2975-2978.

41. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(9): 4428-4433.
42. Wolter A, Scholz T, Diedrichson J, Liebau J. Surgical treatment of gynecomastia: an algorithm (Article in German). *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2013; 45: 73-79.
43. ACR BI-RADS Atlas, editors. *Breast imaging reporting and data system.* 5th ed. E.B. Mendelson, M. Böhm-Vélez, W.A. Berg, et al. //Reston, VA: American College of Radiology; 2013. ACR BI-RADS ultrasound; P. 128-130.
44. Sanders LM, Sharma P, El Madany M, King AB, Goodman KS, Sanders AE. Clinical breast concerns in low-risk pediatric patients: practice review with proposed recommendations. *Pediatr Radiol.* 2018; 48: 186-195.
45. Gordon PB, Gagnon FA, Lankowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow-up. *Radiology.* 2003; 229: 233-238.
46. Kaneda HJ, Mack J, Kasales CJ, Schetter S. Pediatric and adolescent breast masses: a review of pathophysiology, imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200: W204-W212.
47. Tse GM, Niu Y, Shi HJ. Phyllodes tumor of the breast: an update. *Breast Cancer.* 2010; 17: 29-34.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

БУДНИКОВА Олеся Викторовна,
652059, Кемеровская область, г. Юрга, ул. Ленинградская, д. 27, ГБУЗ КО ЮГБ
E-mail: budnikovaolesya@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

БУДНИКОВА Олеся Викторовна, детский эндокринолог, детская поликлиника № 2, ГБУЗ КО ЮГБ, г. Юрга, Кемеровская область, Россия. E-mail: budnikovaolesya@mail.ru

BUDNIKOVA Olesya Viktorovna, pediatric endocrinologist, children's polyclinic N 2, Yurga City Hospital, Yurga, Kemerovo region, Russia. E-mail: budnikovaolesya@mail.ru

РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

ROVDA Yuri Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 7.07.2021 г.

Первощикова Н.К., Селиверстов И.А., Дракина С.А., Черных Н.С.
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

БИОИМПЕДАНСНЫЙ АНАЛИЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Биоимпедансный анализ (БИА) состава тела человека активно внедряется в различные области медицины. Метод биоимпедансометрии основан на электрической проводимости тканей, и успешно применяется в анестезиологии и реаниматологии, спортивной медицине, педиатрии, диетологии, эндокринологии, акушерстве, хирургии и дерматологии. БИА является быстрым, безопасным и информативным исследованием в выполнении, что делает его отлично подходящим для использования в педиатрической практике. Метод позволяет изучить индивидуальный компонентный состав тела человека и получить данные о состоянии систем внутренних органов и их активности, а применение метода в совокупности с другими исследованиями (антропометрией, соматоскопией, лабораторной и дополнительной диагностикой) открывает большие возможности в составлении индивидуального «портрета» состояния здоровья обследуемого пациента. Однако данные, опубликованные в литературных источниках о показателях состава тела пациентов медицинской практики, являются разносторонними, и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: дети; биоимпедансный анализ; биоимпеданс; состав тела

Perevoshchikova N.K., Seliverstov I.A., Drakina S.A., Chernykh N.S.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS IN CLINICAL PRACTICE

Bioelectrical impedance analysis (BIA) for body composition measurements is being actively implemented in various fields of medicine. The bioimpedance method is based on the electrical conductivity of human tissue and it is successfully used in the clinical practice of anaesthesiology, emergency medicine, sports medicine, paediatrics, dietetics, endocrinology, midwifery, surgery, and dermatology. The BIA is fast, safe and informative in usage. That fact makes it an excellent tool for paediatric aims. The method allows to study individual human body composition and to obtain data on the state of internal organs and their activity. The method in conjunction with other studies (anthropometry, somatoscopy, laboratory and additional diagnostics, bioimpedansometry) offers great opportunities in depicting individual health state of an examined patient. However, the data published in the literature on indicators of body composition in medical practice are diverse, and require further study.

Key words: children; bioelectrical impedance analysis; bioimpedance; body composition

Оценка состава тела человека имеет большое диагностическое значение в изучение физического развития индивидуума и клинической практике. В настоящее время длительно используемые для этого методы антропометрического исследования сочетаются, а в ряде случаев заменяются методами биоимпедансометрии.

Биоимпедансный анализ (БИА), основанный на электрической проводимости тканей и предоставляющий широкие возможности при оценке состава тела, успешно применяется во многих областях медицины: анестезиологии и реаниматологии, спортивной медицине, педиатрии, диетологии, эндокринологии, акушерстве, хирургии и дерматологии. Биоимпедансометрия является одним из самых распространенных методов диагностики при оценке нутритивного статуса пациента за счет скорости выполнения и высокой точности результатов. БИА предоставляет возможность изучения и динамического наблюдения белкового, липидного и водного обменов, непрерывно происходящих и изменяю-

щихся во внутренней среде организма в связи с физиологическими и патологическими процессами. Это создает широкий интерес к биоимпедансометрии в различных отраслях медицины, в которых он активно применяется на сегодняшний день. Так, в области терапии и диетологии метод позволяет профилактировать развитие метаболического синдрома, контролировать избыток массы тела и управлять различными рисками развития заболеваний, эффективно проводить коррекцию диеты пациента. Некоторые авторы отмечают названный метод, как необходимый в процессе реабилитации детей и подростков с ожирением [1].

Врачам-кардиологам БИА помогает контролировать водные сектора организма и эффективно корректировать лечение больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В области анестезиологии и реаниматологии метод позволяет мониторировать инфузионную терапию пациента [2, 3]. Биоимпедансометрия дает возможность контролировать использование диуретических препаратов у пациен-

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-11-20

Первощикова Н.К., Селиверстов И.А., Дракина С.А., Черных Н.С. Биоимпедансный анализ в клинической практике // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 11-20.

тов с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы, отслеживать динамику печеночной патологии за счет катаболических сдвигов внутри организма. В качестве дополнительного метода БИА возможно использовать для динамического наблюдения пациентов с анемией, остеопорозом, травмами и другой патологией опорно-двигательной системы [4, 5].

Помимо этого, метод нашел применение в области стоматологии при патологии твердых тканей зуба и парадонтоза, дерматологии при развитии акне, алопеции и патологии ногтевых пластин [6, 7]. Из-за широких возможностей биоимпедансного анализа в оценке объема жировой и скелетно-мышечной ткани метод основательно закрепился в отраслях спортивной медицины для оценки индивидуальной адаптации к физическим нагрузкам, на основе которых возможна разработка индивидуальных программ для спортсменов и предотвращение как недостаточности физической подготовки, так и перетренированности [8].

Биоимпедансный анализ имеет тесные смысловые и практические связи с антропометрическим обследованием пациента, поскольку оба метода стремятся к точному изучению и оценке физического развития. Антропометрия длительно используется в клинической практике и основывается на измерении (соматометрии) и описании (антропоскопии) вариантов как общего телосложения человека, так и отдельных областей тела (краниометрия, остеометрия) [9].

С помощью антропометрического исследования возможно оценить и состав тела человека. Данная методика была предложена в 1921 году, где была представлена формула определения объема жировой, мышечной и костной ткани обследуемого на основании толщины подкожно-жировой складки в различных участках тела [10]. Косвенно об объеме жировой массы можно судить с помощью индекса массы тела (ИМТ) [11]. Параметр определяется как частное деления массы тела в килограммах на рост пациента (см), возведенный в квадрат. Однако, изолированные данные значения индекса массы тела без результатов соматометрии и антропоскопии следует интерпретировать с осторожностью, поскольку метод не учитывает индивидуальных особенностей пациента. Так, профессиональные спортсмены могут иметь высокие показатели ИМТ, обусловленные высоким уровнем развития скелетной мускулатуры, а не избыточным отложением подкожно-жировой клетчатки, что не учитывается в формулах расчета индекса массы тела.

Названные проблемные места антропометрического исследования позволяет обойти биоимпедансный анализ, поскольку метод дает точные сведения об объемах жировой и мышечной тканей в организме, а ИМТ формируется индивидуально для каждого пациента на основании полученных данных: пол, возраст, рост, масса тела, объем талии и бедра.

Биоимпедансный анализ предоставляет и другие преимущества по сравнению с антропометрическими

методами обследования пациента. Так, в одном из исследований, посвященных биоимпедансометрии, была определена возможность сопоставления результатов, полученных от методов БИА и антропометрии на популяционном уровне. Однако, когда ситуация требовала индивидуального подхода к оценке жировой массы, в ряде случаев (наличие высоких и низких показателей массы тела) требовалась коррекция формул расчета, используемых в антропометрическом обследовании [12]. Таким образом, в случае отсутствия возможности проведения биоимпедансного анализа, потребуется тщательный подбор формул для расчета состава тела, что в перспективе увеличивает временные затраты. Более того, результаты расчета жировой массы при выполненной калиперометрии могут различаться с данными БИА вплоть до 15 %. Во время детального анализа антропометрических и биоимпедансных показателей среди женского населения различных возрастных групп были определены маркеры физического здоровья компонентного состава тела: процентное содержание жировой массы, активная клеточная масса и фазовый угол [13].

Данные о составе тела человека, полученные с помощью биоимпедансного анализа, сопоставимы не только с параметрами физического развития, собранными с помощью антропометрического исследования [14], но и коррелируют с такими высокоинформативными и трудоемкими методами исследований, как магнитно-резонансная томография и двухэнергетическая рентгеновская денситометрия [15, 16].

Среди литературных источников метод биоимпедансного исследования в биологии и медицине активно начал упоминаться со второй половины XX века. Электрическое сопротивление всех тканей имеет два компонента – активный и реактивный [17]. Первый, активный (омический) компонент имеет ионный механизм проводимости, характеризуется способностью к тепловому рассеиванию электрического тока, определяется сопротивлением биологических вне- и внутриклеточных жидкостей и используется для оценки показателей тощей массы (ТМ), скелетно-мышечной массы (СММ), внеклеточной жидкости (ВКЖ) и общей воды (ОВ) организма. Реактивное сопротивление определяется свойствами клеточных мембран организма (смещением фазы тока относительно напряжения за счет их емкостных свойств), которые по своим электрическим свойствам являются конденсаторами (элементами для накопления заряда) и по его величине можно судить об уровне основного обмена (ОО) и значении активной клеточной массы (АКМ) [18, 19]. Физическая сторона метода биоимпедансометрии заключается в подаче зондирующего синусоидального тока малой мощности (500-800 мкА) с использованием двух пар электродов в цепи «рука-туловище-нога». В связи с различным электрическим импедансом (сопротивлением) тканей представляется возможным изучить водные сек-

тора организма и определить объем воды, жировой и мышечной ткани.

Применение биоимпедансометрии для определения показателей состава тела человека принято связывать с работами 1960-х годов А. Томассета — французского анестезиолога. Первоначальное активное применение данный метод нашел в спортивной медицине, где начал использоваться с середины XX века для точного контроля уровня мышечной массы и показателей физической активности спортсменов для дальнейшего достижения необходимых результатов [20].

Возможность исследования состава тела была открыта Э. Хоффером и соавторами после выявления корреляции между индексом сопротивления (импеданса) тканей и уровнем общей воды (ОВ) организма, после чего, в 1970-х годах, началось первое серийное производство аппаратов для проведения биоимпедансометрии [21]. Удельное сопротивление тканей организма имеет тенденцию к изменению под действием как физиологических, так и патологических процессов: электропроводимость легких различная в фазу вдоха и выдоха, почек — при разном кровенаполнении сосудов, импеданс скелетных мышц определяется силой их сокращения, а электрическое сопротивление крови и лимфы зависит от количества форменных элементов в них. В результате возникновения патологии и формирования отека, ишемии и/или дополнительных патологических тканей удельное сопротивление в участке организма изменяется, поскольку БИА состава организма основан на оценке количества жидкости в исследуемом объекте, которая создает базу для проводимости эклектического тока. Все это позволяет использовать метод биоимпедансометрии для качественного и количественного анализа органов и их систем как в здоровом состоянии, так и при развитии различной патологии.

Российская история проведения импедансного анализа берет истоки от работ Б.Н. Тарусова

(1939 г.), в которых оценивалась приживаемость трансплантатов на основании данных об их электрической сопротивляемости. Приблизительно в это же время началось небольшое серийное производство аппаратов биоимпеданса на территории России [23].

Среди приборов для проведения биоимпедансного анализа выделяют два типа анализаторов: горизонтальный, который является наиболее распространенным, и вертикальный, использующийся преимущественно в спортивной медицине. Первоначально данные пациента (возраст, пол, рост, вес, объем талии и бедра) вносят в компьютерную программу. Следующий этап проведения БИА будет различаться в зависимости от типа используемого прибора [24, 25]:

- при проведении биоимпедансометрии с помощью горизонтального анализатора пациент укладывается на кушетку, к его запястьям и лодыжкам фиксируются датчики — электроды, через которые подается электрический ток малой мощности;

- в случае использования аппарата вертикального типа пациент голыми стопами устанавливается на специальную платформу биоимпедансного анализатора, руками пациент удерживается за выдвижные ручки. В названных элементах, с которыми соприкасается тело пациента, расположены датчики для подачи электрического тока малой мощности.

Во время проведения процедуры не должно быть соприкосновения между областями нижних конечностей на всем протяжении (от промежности до стоп), поверхностями верхних конечностей (от подмышечных впадин до кистей) с латеральной поверхностью груди и живота пациента. На период проведения процедуры с нижних и верхних конечностей должны быть удалены металлические предметы (часы, кольца, браслеты, цепи и др.), в случае присутствия таковых в области шеи пациента украшения сдвигаются в сторону подбородка. Участки кожи запланированной установки датчиков (область запястья и голеностопного сустава) обрабатываются

Таблица
Удельное сопротивление различных тканей человека [22]
Table
Resistivity of various human tissues [22]

Биологическое сопротивление	Удельное сопротивление, Ом*м
Спинально-мозговая жидкость	0,65
Кровь	1,5
Нервно-мышечная ткань	1,6
Легкие без воздуха	2,0
Мозг (серое вещество)	2,8
Скелетные мышцы	3,0
Печень	4,0
Кожа	5,5
Мозг (белое вещество)	6,8
Легкие в фазе выдоха	7,0
Жировая ткань	15
Легкие в фазе вдоха	23
Костная ткань	150

спиртовым раствором. Существует два варианта накладываемых электродов: многоцветные электроды-клипсы, которые являются аналогом, используемым при электрокардиографии, и одноразовые электроды-стикеры, обеспечивающие более высокую точность измерений, по сравнению с предыдущим вариантом, за счет плотного крепления к коже и исключения смещения во время процедуры.

Биоимпедансный анализ продолжается в течение одной минуты. После окончания проведения вертикальной биоимпедансометрии пациент сходит с платформы анализатора, а при использовании горизонтального типа прибора датчики удаляются специально обученным медицинским персоналом (врачом, медицинской сестрой). Процедура является неинвазивной, безопасной и быстрой, а анализ полученных результатов проводится с помощью пакета специальных компьютерных программ, что позволяет сократить время приема, повысить объективную точность полученных результатов и создать комплекс индивидуальных комментариев для каждого пациента [26]. В случае, если конкретному индивидууму ранее проводился БИА, согласно внесенным результатам в базу данных представляется возможным получить сравнительные динамические результаты исследования о составе тела и уровне здоровья пациента. Названные аспекты биоимпедансного анализа делают его отличным подходом для использования в рамках педиатрической практики.

Биоимпедансный анализ позволяет получить не только объективные данные о составе тела (биологических тканей) человека, но и указать на возможные функциональные отклонения в состоянии здоровья [27]. Метод биоимпедансометрии позволяет изучить параметры внутренней среды организма пациента, каждый из которых может колебаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента (пола, возраста) [28]:

- масса жировой ткани (ЖМ) — суммарный объем жировой ткани, содержащийся в организме. Жировая ткань необходима для терморегуляции, синтеза гормонов, является депо энергии, жирных кислот и некоторых витаминов. Однако, ее избыточное накопление негативно сказывается на состоянии организма человека: увеличивается нагрузка на сердечно-сосудистую систему вследствие разрастания сети капилляров для кровоснабжения патологического объема жировых клеток, увеличивается нагрузка на суставы, возрастает риск развития метаболических нарушений. Помимо этого, избыточная жировая ткань является депо токсинов и может привести к гормональным отклонениям. С возрастом объем абсолютной жировой ткани может претерпевать изменения, но его относительные величины, в среднем, находятся на уровне 10-30 % от общей массы тела. В возрастном аспекте у женщин от юношеского до пожилого возраста уровень ЖМ увеличивается, тогда как в сенильном возрасте отмечается снижение указанного параметра [29]. Среди мужчин отмечена иная тенденция: минимальные значения жировой массы выявлены у мужчин стар-

ческого возраста, наибольшее содержание жировой ткани определено в зрелом и пожилом возрастных периодах, а юноши заняли промежуточное положение между названными группами [30];

- активная клеточная масса (АКМ) — определяется массой мышц, внутренних органов и нервных клеток и входит в состав тощей массы. Для юношей нормальное содержание АКМ в организме находится на отметке выше 50 %, для девушек — более 53 %. Именно в активной клеточной массе происходит основное потребление энергии, и чем выше ее показатель, тем быстрее происходит снижение массы тела человека. В случае дефицита АКМ даже при низкой калорийности рациона возможно накопление жировой ткани и развитие ожирения [31]. Колебания объема АКМ в зависимости от возраста незначительны и составляют приблизительно 4 % в промежутке от юношеского до сенильного возраста, как у мужчин, так и у женщин [32];

- уровень основного (базального) обмена (ОО) — показатель суточного расхода энергии (калорий), необходимый для обеспечения и поддержания функций жизнедеятельности организма (дыхание, сердечные сокращения, функционирование центральной нервной системы). Параметр определяется процентным содержанием скелетно-мышечной массы, объемом активной клеточной массы, и характеризуется затратами энергии (ккал) на 1 м² поверхности тела. Уровень ОО индивидуумов с атлетическим типом телосложения на 10-15 % выше в сравнении с пациентами, имеющими избыток массы тела. Высокий уровень базального обмена свидетельствует о высоких затратах энергии в течение суток, и чем ниже этот показатель, тем выше вероятность появления избыточной массы тела у обследуемого [33]. Имеются различия в уровне основного обмена в зависимости от возраста обследуемого: уровень ОО у женщин увеличивается, начиная от периода юношества, и достигает пика в зрелом возрасте, после чего находится приблизительно на одном уровне до пожилого возраста. Спад данного показателя и его минимальные значения регистрируются в сенильном возрасте [34];

- тощая масса (ТМ) — к данному показателю относится любая масса тела, которая не имеет отношения к жировой ткани: внутренние органы, центральная и периферическая нервная системы, костная система, все жидкости, находящиеся в организме. Средний объем ТМ составляет 75-85 % от веса пациента. Тощая масса является компонентом в оценке уровня ОО и потребления энергии. Средняя доля тощей массы женщин в возрасте 16-20 лет составляет до 78 % от массы тела, затем отмечается тенденция к ее снижению, и в зрелом возрасте уровень ТМ находится на отметке 67,5 %, что на 10,5 % ниже по сравнению с предыдущей возрастной группой, и к пожилому возрасту тощая масса достигает минимальной средней отметки в 64 %. В сенильном возрасте выявлено увеличение ТМ до 71 % [35]. Уровень ТМ минимален в старческом возрасте, самые высокие значения отмечены в

зрелом и пожилом возрасте, и в юношеском возрастном периоде определяются промежуточные значения параметра [36]. В составе тощей массы возможно определить скелетно-мышечный компонент (скелетно-мышечную массу — СММ), который является показателем уровня физического развития и тренированности индивидуума;

- фазовый угол (ФУ) — параметр, отражающий состояние клеточных мембран, уровень общего функционального статуса организма, и характеризуется как сдвиг фазы переменного тока относительно напряжения. ФУ определяется как арктангенс отношения реактивного (общего емкостного сопротивления всех клеточных мембран, расположенных на пути измерительного тока) и активного сопротивления (участок тела между правой кистью и правой стопой) при частоте 50 кГц. Показатель указывает на общий уровень выносливости, тренированности организма и интенсивности обмена веществ. По показателям ФУ можно предположительно судить о биологическом возрасте пациента — высокие значения параметра указывают на хорошее состояние клеточных мембран, тогда как с возрастом или при хронической патологии этот показатель снижается [37]. Колебания значений ФУ от нормальных ($5,4-7,8^\circ$) возможно интерпретировать следующим образом:

- более $7,8^\circ$ — высокий уровень физической работоспособности;
- интервал $5,4-4,4^\circ$ — присутствие гиподинамии;
- менее $4,4^\circ$ — преобладание катаболических процессов, свойственных для хронических заболеваний.

Значение фазового угла имеет тенденцию к изменению в зависимости от возраста: в период от 16 до 36 лет среднее значение ФУ находится на отметке в $7,5^\circ$, а в пожилом — $6,5^\circ$ [38]. Сниженные показатели ФУ свидетельствуют не только о наличии гиподинамии и преобладании катаболических процессов в организме, но и прогностически характеризуют продолжительность жизни [39].

Завершающим параметром является показатель объема общей воды в организме (ОВ), находящейся в клетках и жидкостях. Референсные значения ОВ находятся на отметке в 45-60 %, однако, содержание воды будет напрямую зависеть от типа исследованных тканей. Так жировая ткань состоит лишь на 15 % из воды, тогда как тощая масса организма — на 73 %.

Общий объем воды включает в себя две составляющие, первая из которых внутриклеточная жидкость (ВКЖ), объем которой постоянен и поддерживается за счет гидромеханического и осмотического механизма. Средний объем ВКЖ составляет 16-22 % от массы тела. Вторая составляющая ОВ — внеклеточная жидкость, средний объем которой у мужчин составляет 50-65 %, у женщин — 45-60 % [40]. Максимальный уровень воды среди мужчин и женщин отмечается в детском и юношеском возрасте, минимальный — в пожилом и сенильном, когда разница объема ОВ между этими воз-

растными периодами может составлять до 50 %. Женщины более лабильны в отношении уровня ОВ по сравнению с мужчинами, поскольку их уровень общей воды может колебаться в зависимости от фазы менструального цикла [41]. По уровню превышения средних значений показателя можно предположить степень задержки воды в организме, наличие отеков, косвенно оценить состояние сердечно-сосудистой и мочевой систем. При снижении уровня внеклеточной жидкости (крови и лимфы) возможно прогнозировать риски развития тромбозов различных локализаций и профилактировать возникновение сосудистых катастроф [42].

Последние годы биоимпедансный анализ активно внедряется в педиатрическую практику, в связи с чем важно обозначить возрастные особенности показателей БИА внутри возрастных групп обследуемых детей [43]. Так, показатель ЖМ имеет тенденцию к колебанию в течение периода детства: на момент рождения масса жировой ткани составляет 10-15 % от общей массы тела, а в возрасте 6 месяцев — около 30 %. В возрасте 5-7 лет, соответствующем препубертатному скачку, жиросотложение формируется согласно половым различиям [44]. Объем общей воды у детей выше по сравнению со взрослым человеком, и чем младше ребенок, тем больше процентное содержание ОВ в организме. Среди доношенных детей в периоде новорожденности объем жидкости в среднем составляет 75 %, к году снижается до 65 % и находится на данной отметке до периода полового созревания [45]. Биоимпедансное исследование детей г. Пермь в возрасте 3-4 лет показало наличие гендерных и возрастных различий внутри обозначенных групп детей. Фазовый угол для девочек 3 лет находился на отметке в $4,9^\circ$, тогда как у девочек 4 лет значение параметра было выше и составило $5,2^\circ$. Среднее содержание жировой массы для всех групп детей составило $18 \pm 3,7$ %. Значение тощей массы у мальчиков было достоверно выше по сравнению с группой девочек как в возрасте 3 лет ($13,9 \pm 1,6$ кг для мальчиков и $11,8 \pm 1,4$ кг для девочек), так и в группе детей четырехлетнего возраста ($14,0 \pm 1,7$ кг и $13,1 \pm 1,4$ кг соответственно). Аналогичная ситуация, когда в возрастных группах детей значение исследуемых параметров было достоверно выше в группе мальчиков по сравнению с группой девочек, наблюдалась при исследовании активной клеточной массы (значения параметра для детей 3 лет: мальчики — $6,7 \pm 0,8$ кг, девочки — $5,6 \pm 0,8$ кг; для детей 4 лет: мальчики — $6,9 \pm 0,9$ кг, девочки — $6,5 \pm 0,8$ кг) и уровня общей воды организма (для детей 3 лет: мальчики — $10,5 \pm 1,2$ кг, девочки — $8,9 \pm 1,1$ кг; для детей 4 лет: мальчики — $10,5 \pm 1,3$ кг, девочки — $9,9 \pm 1,1$ кг) [46]. Обследование детей 6-17 лет Орловской области с помощью биоимпедансного анализа позволило выявить следующие закономерности: нормальное процентное содержание жировой массы в организме достоверно чаще регистрировалось среди мальчиков (57,3 %), по сравнению

с девочками (39,9 %). Высокие значения объема жировой массы статистически чаще регистрировались у девочек (60,1 %, у мальчиков – 32,7 %), тогда как низкие значения ЖМ достоверно чаще определялись у мальчиков (14,7 % против 6,5 % у девочек). Авторами статьи проведен корреляционный анализ показателей процентного содержания жировой массы с возрастом пациентов и получены следующие результаты: среди мальчиков была выявлена обратная корреляционная связь параметров ($r = -0,33$), что свидетельствовало об уменьшении процента ЖМ в организме этих детей с возрастом. Противоположная ситуация сложилась в группе девочек: результаты корреляционного анализа ($r = 0,31$) указывали на прямую связь изученных показателей, что указывало на увеличение жировой массы девочек с возрастом. Значения тощей массы среди обследованных детей находились на приблизительно одном уровне вне зависимости от возраста и пола, что дает основание судить о ее генетически детерминированной стабильности. Нормальные показатели объема активной клеточной массы были выявлены у 88,0 % мальчиков и 86,4 % девочек, что свидетельствовало о полноценном поступлении белка с пищей и отсутствии патологии во всех звеньях белкового обмена. Низкие значения АКМ были среди детей были выявлены у 10,0 % мальчиков и 10,6 % девочек, при обследовании данных пациентов патологии этапов белкового обмена выявлено не было и сниженные показатели параметра расценены как экзогенный (алиментарный) дефицит поступления белка. В проведенном исследовании у 2,0 % мальчиков и 3,0 % девочек отмечено высокое значение активной клеточной массы. При изучении общего объема воды нормальные значения параметра зарегистрированы у 92,3 % мальчиков и 94,0 % девочек, без достоверных различий относительно пола и возраста. Исследование внутриклеточного жидкостного сектора (ВКЖ) показало, что нормальные значения достоверно чаще регистрируются у мальчиков (91,3 %) по сравнению с девочками (81,7 %). Высокие значения внутриклеточной жидкости со статистической разницей чаще выявлены у девочек – 18,3 %, у мальчиков – 8,7 % [47].

В г. Кемерово проведено исследование физического развития 1090 здоровых детей в возрасте от 7 до 17 лет с использованием метода биоимпедансометрии. Показатели индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) были выше у группы мальчиков в возрастном периоде от 7 до 11 лет и составили для детей 7 лет: 16,4 $\text{кг}/\text{м}^2$ у мальчиков и 15,49 $\text{кг}/\text{м}^2$ у девочек, для детей 8 лет – 20,7 против 17,65, 9 лет – 20,21 против 17,49, 10 лет – 19,22 против 18,61, в возрасте 11 лет 19,67 и 17,83, соответственно. В возрастном интервале от 12 до 17 лет статистических различий выявлено не было. Показатель жировой массы был выше у девочек по сравнению с группой мальчиков в возрасте 7 лет (2,83 кг про-

тив 2,31 кг), 13 лет (8,87 кг против 6,72 кг), 14 (11,68 кг против 8,16 кг), 15 (11,39 кг против 5,54 кг) и 16 лет (14,26 кг и 7,18 кг, соответственно). Скелетно-мышечная масса (кг), напротив, была выше у мальчиков следующих возрастных групп: 7 лет (13,51 кг у мальчиков и 12,20 кг), 14 лет (27,41 против 23,70), 15 (38,18 против 27,15), 16 (37,31 против 25,36) и 17 лет (43,85 кг против 24,58 кг). Стабильное преобладание жировой массы у девочек и скелетно-мышечной массы у мальчиков было расценено как следствие наступления пубертатного периода. Тощая масса преобладала у мальчиков в периоде младшего школьного возраста (7-9 лет) и после начала наступления полового созревания (14-16 лет и 17 лет). Объем общей воды был выше у мальчиков среди названных возрастных периодов. Значения объема активной клеточной массы были выше в группах мальчиков 8, 11-14 и 15-17 лет. Уровень основного обмена находился на более высокой отметке у мальчиков в возрасте 11, 12, 14, и 17 лет. Показатели фазового угла статистически значимо не различались согласно половому признаку. Однако, фазовый угол не является жесткой константой биоимпедансометрии и может изменяться в зависимости от условий физической активности. Так, у обучающихся в кадетской школе-интернате показатель фазового угла был статистически значимо выше по сравнению со сверстниками, обучающимися в среднеобразовательных школах. Помимо этого, у воспитанников кадетского корпуса отмечены более высокие показатели индекса массы тела и преобладание скелетно-мышечной и тощей массы, тогда как у учащихся общеобразовательных школ преобладал показатель жировой массы [48-50].

Таким образом, биоимпедансный анализ состава тела человека активно внедряется в различные области медицины. Метод предоставляет широкие диагностические возможности как для профилактических, так и лечебных направлений. БИА является быстрым в выполнении, безопасным и информативным исследованием, а его результаты сопоставимы с другими трудоемкими и высокотехнологичными методами обследования пациента, что создает предпосылки для его использования в рамках педиатрической практики. При применении метода в совокупности с другими исследованиями: антропометрией, соматоскопией, лабораторной и дополнительной диагностикой биоимпедансометрии открывает большие возможности в составлении индивидуального «портрета» состояния здоровья обследованного пациента.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bolotova NV, Kompaniets OV, Suleimanova RR. Bioimpedance analysis as a method for assessing the nutritional status of obese children and adolescents. *Problems of Nutrition*. 2018; 87(S5): 130. Russian (Болотова Н.В., Компаниец О.В., Сулейманова Р.Р. Биоимпедансный анализ как метод оценки нутритивного статуса детей и подростков с ожирением //Вопросы питания. 2018. Т. 87, № S5. С. 130.)
2. Vasiliev AV, Khrushcheva YuV, Popova YuP, Zubenko AD. Single-frequency method of bioimpedance analysis of body composition in patients with cardiovascular pathology – new methodological approaches. *Diagnostics and treatment of dysregulation of the cardiovascular system: Proceedings of the 7 Scient-Pract Conf. M., 2005. P. 152-159.* Russian (Васильев А.В., Хрущева Ю.В., Попова Ю.П., Зубенко А.Д. Одночастотный метод биоимпедансного анализа состава тела у больных с сердечно-сосудистой патологией – новые методические подходы //Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: Труды 7-й науч.-практ. конф. М., 2005. С. 152-159.)
3. Varijeva YuB, Uvarova NG, Botvineva LA, Albasova AV, Rozhkova NA, Severova IA. Assessment of bioimpedansometry parameters in patients with the metabolic syndrome in the sanatorium «Dubovaya roscha». *Kremlin Medicine J.* 2015; 1: 56-58. Russian (Бариева Ю.Б., Уварова Н.Г., Ботвинева Л.А., Албасова А.В., Рожкова Н.А., Северова И.А. Анализ показателей биоимпедансометрии у пациентов с метаболическим синдромом на фоне лечения в санатории «Дубовая роща» //Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2015. № 1. С. 56-58.)
4. Kurlykin AV, Konstantinova AN, Yakimenko VA, Ovsyannikov YuG. Bioimpedansometry in the complex of preoperative examination in pediatric hematology (literature review). *Doctor.Ru. Hematology.* 2016; 5(122): 36-39. Russian (Курлыкин А. В., Константинова А. Н., Якименко В. А., Овсянников Ю. Г. Биоимпедансометрия в комплексе предоперационного обследования в детской гематологии (обзор литературы) //Доктор.Ру. Гематология. 2016. № 5(122). С. 36-39.)
5. Smirnova OA, Blinov DS, Shukshin VI, Vasilkina OV, Kachayeva Yul. The analysis of patient's care quality in hospitals. *Journal of New Medical Technologies.* 2015; 1: 1-5. Russian (Смирнова О.А., Блинов Д.С., Шукшин В.И., Василькина О.В., Качаева Ю.И. Анализ качества медицинской помощи пациенту стационара //Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 9, № 1. С. 5-1.) DOI: 10.12737/8112
6. Onishchenko VG. Differential planning methods for dental implantation and prevention of operational risks: author. dis. ... cand. med. sciences. M., 2016. 22 p. Russian (Онищенко В.Г. Методы дифференциального планирования дентальной имплантации и профилактики операционных рисков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 22 с.)
7. Nikolaev DV, Smirnov AV, Tarnakin AG, Gvozdikova EA. Application of bioimpedance technologies in medical practice. *Diagnostics and treatment of disorders of regulation of the cardiovascular system: IV scient-pract. conf. M., 2002. P. 198-204.* Russian (Николаев Д.В., Смирнов А.В., Тарнакин А.Г., Гвоздикова Е.А. Применение биоимпедансных технологий в медицинской практике //Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: IV науч.-практ. конф. М., 2002. С. 198-204.)
8. Prusov PK, Korobeinik YuV, Airapetova NS. The relationship of bioimpedance indicators with physical development and performance in young athletes. *Medicine for Sports: Mater. I All-Russia. congr. M., 2011. P. 354-358.* Russian (Прусов П.К., Коробейник Ю.В., Айрапетова Н.С. Взаимосвязи показателей биоимпеданса с физическим развитием и работоспособностью у юных спортсменов //Медицина для спорта: Матер. I Всерос. конгр. М., 2011. С. 354-358.)
9. Anishchenko AP, Arkhangel'skaia AN, Rogoznaia EV, Ignatov NG, Gurevich KG. Comparability of anthropometric measurements and results of the bioimpedance analysis. *J of New Medical Technologies.* 2016; 23(1): 138-141. Russian (Анищенко А.П., Архангельская А.Н., Рогозная Е.В., Игнатов Н.Г., Гуревич К.Г. Сопоставимость антропометрических измерений и результатов биоимпедансного анализа //Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 1. С. 138-141.)
10. Mateiega J. The testing of physical efficiency. *Am J Phys Anthropol.* 1921; 4(3): 223-230.
11. Pyastolova NB. Quetelet index as a tool for assessing the physical condition of the body. *Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation.* 2020; 4: 43-48. Russian (Пястолова Н.Б. Индекс Кетле как инструмент оценки физического состояния организма //Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. 2020. № 4. С. 43-48.)
12. Sindeeva LV, Kazakova GN. Anthropometry and bioimpedansometry: parallels and divergences. *Fundamental research.* 2013; 9-3: 476-480. Russian (Синдеева Л.В., Казакова Г.Н. Антропометрия и биоимпедансометрия: параллели и расхождения //Фундаментальные исследования. 2013. № 9-3. С. 476-480.)
13. Sindeeva LV, Petrova MM, Nikolaev VG, Medvedeva NN, Shnayder NA, Shulmin AV, Derevtsova SN. Anthropometric and bioimpedansometric indicators are markers of physical health in female population. *Modern Problems of Science and Education.* 2015; 5: 48. Russian (Синдеева Л.В., Петрова М.М., Николаев В.Г., Медведева Н.Н., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Деревцова С.Н. Антропометрические и биоимпедансометрические показатели – маркеры физического здоровья женского населения //Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 48.)
14. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic risk. *Reproduction.* 2010; 140: 387-398.
15. Move and Much. Trends in physical activity, nutrition and body size in Western Australian children and adolescents: the Child and Adolescent Physical Activity and Nutrition Survey (CAPAS) 2008: Final report /Martin K., Rosenberg M., Miller M. et al. Perth: Western Australian Government, 2010. 92 p.

16. Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB et al. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics*. 2010; 125(2): 396-418.
17. Sakibaev KSh, Nikityuk DB, Klochkova SV. The somatotypological basis for the formation of the physical status of a person in postnatal ontogenesis. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015; 4(3): 106. Russian (Сакибаев К.Ш., Никитюк Д.Б., Клочкова С.В. Анатомо-антропологические основы биоимпедансометрии в изучении состава тела в постнатальном онтогенезе //Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. Т. 4, № 3. С. 106.)
18. Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. Bioimpedance analysis of human body composition. М.: Nauka, 2009. 392 p. Russian (Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.)
19. Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev SG. Technologies and methods for determining the composition of the human body. М.: Nauka, 2006. 256 p. Russian (Мартirosов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. 256 с.)
20. Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA. Bioimpedance study of the body composition of the population of Russia. М., 2014. 493 p. Russian (Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М., 2014. 493 с.)
21. Hoffer E.C., Meador C.K., Simpson D.C. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol*. 1969; 26: 531-534.
22. Lipatov AI. Multifrequency measurements of bioimpedance. *Young Scientist*. 2015; 15(95): 293-297. Russian (Липатов А.И. Многочастотные измерения биоимпеданса //Молодой ученый. 2015. № 15(95). С. 293-297.)
23. Tarusov BN. The method of determining the regenerative capacity of animal tissues. Copyright certificate of the USSR No. 59666 from 03.09.1939. Russian (Тарусов Б.Н. Способ определения регенеративной способности животных тканей. Авторское свидетельство СССР № 59666 от 03.09.1939.)
24. Khalil S, Mohktar M, Idrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of disease. *Sensors (Basel)*. 2014; 14(6): 10895-10928.
25. Nikolaev DV, Rudnev SG. Bioimpedance analysis: basics of the method. Examination protocol and interpretation of results. *Sports Medicine: Science and Practice*. 2012; 2: 29-37. Russian (Николаев Д.В., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ: основы метода. Протокол обследования и интерпретация результатов //Спортивная медицина: наука и практика. 2012. № 2. С. 29-37.)
26. Ward LC. Segmental bioelectrical impedance analysis: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15(5): 424-429.
27. Martirosov EG, Rudnev SG, Nikolaev DV. Use of anthropological methods in sport, sports medicine and fitness: manual for students of higher education institutions. М., 2010. 119 p. Russian (Мартirosов Э.Г., Руднев С.Г., Николаев Д.В. Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе. М., 2010. 119 с.)
28. Nikolaev VG, Nikolaeva NN, Sindeeva LV, Nikolaeva LV. Anthropological inspection in clinical practice. Krasnoirsksk, 2007. 173 p. Russian (Николаев В.Г., Николаева Н.Н., Синдеева Л.В., Николаева Л.В. Антропологическое обследование в клинической практике. Красноярск, 2007. 173 с.)
29. Nikolaev VG, Medvedeva NN, Nikolenko VN, Petrova MM, Sindeeva LV, Nikolaeva NN, et al. Sketch of integrative anthropology. Krasnoirsksk, 2015. 326 p. Russian (Николаев В.Г., Медведева Н.Н., Николенко В.Н., Петрова М.М., Синдеева Л.В., Николаева Н.Н. и др. Очерки интегративной антропологии: монография. Красноярск, 2015. 326 с.)
30. Gaivoronskiy IV, Nichiporuk GI, Gaivoronskiy IN, Nichiporuk NG. Bioimpedansometry as a method of the component bodystructure assessment (review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017; 12(4): 365-384. Russian (Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) //Вестник СПбГУ. Медицина. 2017. Т. 12, № 4. С. 365-384.)
31. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 2000; 89(2): 465-471.
32. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-90 years. *Nutrition*. 2001; 17(3): 248-253.
33. Khrushcheva IuV, Zubenko AD, Chediia ES, Starunova OA, Eriukova TA, Nikolaev DV, Rudnev SG. Verification and description of age variability of bioimpedance estimates of the main exchange. *Diagnostics and treatment of disturbances of a regulation of cardiovascular system: Storage of works of scient-pract conf*. М., 2009. P. 353-357. Russian (Хрущева Ю.В., Зубенко А.Д., Чедия Е.С., Старунова О.А., Ерюкова Т.А., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Верификация и описание возрастной изменчивости биоимпедансных оценок основного обмена //Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: Сб. трудов науч.-практ. конф. М., 2009. С. 353-357.)
34. Eickemberg M, Oliveira CC, Roriz AK. Bioelectrical impedance and visceral fat: comparison with computed tomography in adults and elderly. *Arch Bras Endocrin Metab*. 2013; 57(1): 27-32.
35. Postnova M.V. Somatic typing as an approach to the individualization of health care support at the stages of education and professional self-identity (literature review) *Vestnik of Volgograd State University. Series 11. Natural sciences*. 2015; 2: 40-48. Russian (Постнова М.В. Соматотипирование как подход к индивидуализации здоровьесберегающего сопровождения человека на этапах образования и профессионального самоопределения (обзор литературы) // Вестник Волгоградского гос. ун-та. Серия 11. Естественные науки. 2015. Вып. 2. С. 40-48.)

36. Nekhaeva TI. Experience of use of the bioimpedance analysis in system of monitoring of health of people of the senior age groups. *Diagnosics and treatment of disturbances of a regulation of cardiovascular system: Works of the XIII scient-pract conf.* М., 2011. P. 187-190. Russian (Нехаева Т.И. Опыт применения биоимпедансного анализа в системе мониторинга здоровья представителей старших возрастных групп //Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: труды XIII науч.-практ. конф. М., 2011. С. 187-190.)
37. Mara M, Caldara A, Montagnese C. Bioelectrical impedance phase angle in constitutionally lean females, ballet dancers and patients with anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr.* 2009. 33(1): 905-908.
38. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 86(6): 509-516.
39. Freedman DS, Katzmarzyk PT, Diets WH, et al. Relation of body mass index and skinfold thickness to cardiovascular disease risk factor in children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90: 210-216.
40. Peshkov MV, Sharaikina EP. Gender-specific indicators of bioimpedancemetria depending on the body mass index of students. *Siberian Medical Education.* 2014; 6: 52-57. Russian (Пешков М.В., Шарайкина Е.П. Гендерные особенности показателей биоимпедансометрии в зависимости от индекса массы тела студентов //Сибирское медицинское образование. 2014. № 6. С. 52-57.)
41. Lapin VV, et al. Bioimpedance diagnostics of the volumes of fluids and body composition. Localization of the areas of measurement. *Surgery.* 2007; 7: 16-22. Russian (Лапин В.В. и др. Биоимпедансная диагностика объемов жидкостей и состава тела. Локализация областей измерения //Хирургия. 2007. № 7. С. 1-22.)
42. Nikolaev DV, Smirnov AV, Noskov VB. Methodical questions of the bioimpedance analysis of the body structure and balance of water sectors. *Diagnosics and Treatment of Disturbances of a Regulation of Cardiovascular System: Works of the sixth scient-pract conf.* М., 2004. P. 105-114. Russian (Николаев Д.В., Смирнов А.В., Носков В.Б. Методические вопросы биоимпедансного анализа состава тела и баланса водных секторов //Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: Труды 6-й науч.-практ. конф. М., 2004. С. 105-114.)
43. Anisimova AV, Rudnev SG, Godina EZ, Nikolayev DV, Chernykh SP. The body composition of moscow children and adolescents: evaluation of representativeness of data of bio-impedance examination in health centers. *Disease Treatment and Prevention.* 2014; 1(9): 24-29. Russian (Анисимова А.В., Руднев С.Г., Година Е.З., Николаев Д.В., Черных С.П. Состав тела московских детей и подростков: оценка репрезентативности данных биоимпедансного обследования в центрах здоровья //Лечение и профилактика. 2014. № 1(9). С. 24-29.)
44. Bigornia SJ, LaValley MP, Benfi LL, et al. Relationships between direct and indirect measures of central and total adiposity in children: What are we measuring? *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21(10): 2055-2062.
45. Girsh YaV, Gerasimchik OA. The role and place of bioimpedance analysis assessment of body composition of children and adolescents with different body mass. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17(2): 121-132. Russian (Гирш Я.В., Герасимчик О.А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела //Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 2. С. 121-132.)
46. Perevalov AY, Lear DN. Bioimpedansometry as a method for assessing body composition in preschool children in Perm. *Bulletin of the Kazakh National Medical University.* 2014; 2: 96-97. Russian (Перевалов А.Я., Лир Д.Н. Биоимпедансометрия как метод оценки состава тела у детей дошкольного возраста г. Перми //Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. № 2. С. 96-97.)
47. Belkina EI, Kuznetsova TA. Bioimpedancemetria in assessment of nutritive status of schoolchildren of Orel region. *Journal of New Medical Technologies.* 2017; 3: 195-202. Russian (Белкина Е.И., Кузнецова Т.А. Биоимпедансометрия в оценке нутритивного статуса школьников Орловской области //Вестник новых медицинских технологий. 2017. № 3. С. 195-202.)
48. Anisimova AV. Complex health status and optimization of preventive measures in children: author. dis. ... cand. med. sciences. Krasnoyarsk, 2014. 24 p. Russian (Анисимова А.В. Комплексное состояние здоровья и оптимизация профилактических мероприятий у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2014. 24 с.)
49. Anisimova AV, Perevoshchikova NK. The main indicators of bioimpedansometry in adolescents with different levels of motor activity. *Actual problems of pediatrics: collection of articles. mater. XVII Congress of Russian Pediatricians.* М., 2013. P. 17. Russian (Анисимова А.В., Перевощикова Н.К. Основные показатели биоимпедансометрии у подростков с различным уровнем двигательной активности //Актуальные проблемы педиатрии: сб. матер. XVII съезда педиатров России. М., 2013. С. 17.)
50. Perevoshchikova NK, Anisimova AV, Torochkina GP, Koskina EV, Chernich NS. Dynamics of physical development of schoolchildren Kemerovo for 50 years (the period 1962-2012). *Mother and Baby in Kuzbass.* 2014; 1: 4-9. Russian (Перевощикова Н.К., Анисимова А.В., Торочкина Г.П., Коскина Е.В., Черных Н.С. Динамика физического развития школьников за 50 лет (период 1962-2012 гг.) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2014. № 1. С. 4-9.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

СЕЛИВЕРСТОВ Илья Александрович, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ПЕРЕВОЩИКОВА Нина Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: nkp@mail.ru

СЕЛИВЕРСТОВ Илья Александрович, ассистент, кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru

ДРАКИНА Светлана Альбертовна, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: sdrakina@yandex.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: nastep@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

PEREVOSHCHIKOVA Nina Konstantinovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: nkp@mail.ru

SELIVERSTOV Ilya Aleksandrovich, assistant, department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru

DRAKINA Svetlana Albertovna, candidate of medical sciences, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: sdrakina@yandex.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: nastep@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.06.2021 г.

Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Девальд Э.В., Голикова Е.В., Солнышко А.Л.,
Ермоленко С.П., Рейм А.С.

Сибирский государственный медицинский университет,
Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтushенко,
Детская больница № 1,
г. Томск, Россия

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДЕТЕЙ

Несмотря на то, что о некротизирующем энтероколите (НЭК) известно вот уже около двух веков, а интенсивное изучение заболевания продолжается в течение последних 50 лет, НЭК остается нерешенной проблемой. В связи с появлением новых возможностей и технологий выхаживания недоношенных детей, интерес к исследованиям возрос, число публикаций по НЭК увеличивалось с 1-2 в год в начале 70-х годов прошлого столетия до более 400 в 2020 году. Многие исследователи посвятили всю свою карьеру вопросам понимания, профилактики и лечения НЭК. Однако, уровень летальности остается практически неизменным последние три десятилетия. Настоящий обзор представляет собой описание известных на сегодняшний день факторов риска, аспектов диагностики и патогенеза заболевания.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит; недоношенный; новорожденный; диагностика

Kim L.V., Zhelev V.A., Slizovsky G.V., Devald E.V., Golikova E.V., Solnyshko A.L., Ermolenko S.P., Reim A.S.

Siberian State Medical University,
Regional Perinatal Center I.D. Evtushenko,
Children's Hospital N 1, Tomsk, Russia

SOME ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN CHILDREN

Despite the fact that necrotizing enterocolitis (NEC) has been known for about two centuries, and intensive study of the disease has continued for the past 50 years, NEC remains an unsolved problem. Due to the emergence of new opportunities and technologies for the care of premature babies, interest in research has increased, the number of publications on NEC increased from 1-2 per year in the early 70s of the last century to more than 400 in 2020. Many researchers have devoted their entire careers to understanding, preventing, and treating NEC. However, the mortality rate has remained virtually unchanged over the past three decades. This review is a description of the currently known risk factors, aspects of the diagnosis and pathogenesis of the disease.

Key words: necrotizing enterocolitis; premature; newborn; diagnosis

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — тяжелое заболевание новорожденных детей, при котором возникает трансмуральный некроз кишечной стенки. Впервые заболевание упоминает Billard в начале 19 века, затем, описание «гангренозного некроза» кишки описывает Vednar 30 лет спустя [1].

Общая заболеваемость НЭК составляет около 1 на 1000 живорожденных детей, однако, прежде всего, это болезнь недоношенных новорожденных. НЭК поражает около 10 % детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении, и заболеваемость обратно пропорциональна весу при рождении [2, 3]. Летальность в группе детей, у которых выявлен НЭК, достигает 30-40 %. Низкая масса тела и меньший гестационный возраст коррелируют с более высоким риском неблагоприятного исхода [2, 4]. Около 20-40 % новорожденных с НЭК в последующем подвергаются оперативному вмешательству [4].

Смертность в группе «хирургического» НЭК значительно выше (60 %), чем в группе детей, которым не потребовалось оперативное лечение [4].

По данным литературы, НЭК может манифестировать в период от первых дней жизни до 8 недель после рождения, однако в большинстве случаев болезнь развивается в первые две недели жизни, у 16 % пациентов возникает сразу после рождения [2-4].

Деление НЭК по стадиям развития положено в основу его классификации (3 стадии процесса). Впервые в 1978 году такую классификацию предложил M. Bell [5]. В практическом здравоохранении широко используется модифицированная в 1986 году трехстадийная клиничко-рентгенологическая классификация M. Walsh и R. Kleigman [6].

НЭК развивается достаточно быстро, и сложность диагностики на начальном этапе состоит в отсутствии специфических клиничко-лабораторных

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-21-26

Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В., Девальд Э.В., Голикова Е.В., Солнышко А.Л., Ермоленко С.П., Рейм А.С. Некоторые аспекты этиопатогенеза и диагностики некротизирующего энтероколита у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 21-26.

показателей. Такие признаки, как пневматоз кишечника (pneumatosis intestinalis) при рентгенографии либо газ в воротной вене, выявленный в ходе ультразвукового исследования, возникают на поздних стадиях заболевания, поэтому их отсутствие необходимо воспринимать с осторожностью. Вышесказанное показывает необходимость поиска новых ранних биомаркеров НЭК, что дало бы возможность выбора верной лечебной тактики в начале заболевания.

Выделяют несколько групп факторов риска развития НЭК: со стороны новорожденного, со стороны матери, прочие. К факторам риска со стороны новорожденного относят: недоношенность, очень низкая масса тела (ОНМТ), низкая оценка по Апгар к 5-й минуте, искусственное вскармливание, врожденные пороки развития (врожденный порок сердца, открытый артериальный проток, гастрошизис, болезнь Гиршпрунга); со стороны матери: ВИЧ-инфекция, злоупотребление наркотическими веществами, хориоамнионит, естественные роды; прочие: фармакологические препараты (индометацин, антагонисты H₂-рецепторов), анемия, семейная предрасположенность [7].

Известно, что кровообращение в кишечнике новорожденных характеризуется низким сосудистым сопротивлением в состоянии покоя [8] и контролируется вегетативной нервной системой. Внутренняя регуляция осуществляется двумя сосудистыми эффекторными механизмами: сосудосуживающим и сосудорасширяющим [9]. Эндотелин-1 (ЕТ-1) является основным вазоконстрикторным стимулом в кишечнике новорожденного и вырабатывается эндотелием. Хотя он и продуцируется конститутивно, он также может стимулироваться пониженным кровотоком, гипоксией и различными воспалительными цитокинами [10, 11]. Оксид азота (NO) является первичным вазодилаторным стимулом [12]. У новорожденных баланс ЕТ-1 и NO способствует расширению сосудов, вызывая характерное низкое сопротивление сосудов. При патологических состояниях эндотелиальная дисфункция приводит к сужению сосудов, опосредованному ЕТ-1, вызывая нарушение кровотока, кишечную ишемию и повреждение стенки кишечника [13]. Повышенная экспрессия ЕТ-1 была обнаружена в гистологических послеоперационных препаратах кишечника детей с НЭК [14]. При этом ЕТ-1 был пропорционален степени гистологического повреждения в этом исследовании.

Одной из наиболее частых причин непереносимости энтерального питания у детей с ОНМТ в первые дни жизни является открытый артериальный проток (ОАП) [15]. Некротизирующий энтероколит, зависящий от ОАП, обычно развивается в течение первых 5 суток после рождения [16]. ОАП, в свою очередь, играет значительную роль в патогенезе НЭК, так как при данной патологии происходит снижение мезентериального кровотока за счет лево-правого шунтирования крови [17]. Исследования разных лет доказывают, что ОАП является

фактором риска формирования НЭК, не зависящим от гестационного возраста и веса [18].

Концепция роли кишечного дисбиоза в развитии НЭК была впервые детализирована в 2001 году [19]. Активация нейтрофилов в ответ на бактерии приводит к высвобождению воспалительных цитокинов, сужению сосудов и нарушению кишечного барьера. Если обобщить упрощенно, концепция «микробиома» возникла после разработки некультуральных методов идентификации микроорганизмов, таких как геномика и метаболомика. Возможность быстро и точно выделять и секвенировать РНК и ДНК позволила накопить огромные объемы данных, которые можно статистически проанализировать, что дает более широкую картину всех организмов, идентифицированных в образцах [20]. Исследования с использованием молекулярных методов выявили специфические изменения в микробном паттерне у детей с НЭК [21]. Кроме того, характеристика микробиома и метаболической среды может позволить определить, у какого новорожденного, вероятно, разовьется НЭК [22, 23]. Клинически несколько факторов, влияющих на развитие НЭК, имеют прямое воздействие на микробиом, которое может опосредовать их влияние на патофизиологию. Воздействие антибиотиков оказывает значительное влияние на микробиом и оказывает зависящее от продолжительности влияние на риск НЭК [24].

Вопрос влияния энтерального кормления на развитие НЭК рассматривается с начала 70-х годов прошлого столетия, когда доктор Барлоу и его коллеги из Нью-Йорка разработали модель НЭК на новорожденных крысах, которая включала кормление молочной смесью, прерывистую асфиксию и бактериальную колонизацию [25]. Первоначальные исследования показали, что кормление молоком полностью снижает риск развития НЭК в сравнении с искусственным вскармливанием. Предполагалось, что кормление грудным молоком повышает местный иммунитет, усиливает нормальное восстановление и регенерацию эпителиальных клеток слизистой оболочки [26]. Наиболее значимое исследование о пользе грудного молока было опубликовано Лукасом и Коулом в 1980 году, и оно продемонстрировало, что грудное молоко снижает риск НЭК по сравнению с кормлением молочной смесью [26]. В мета-анализе 2007 года было показано, что донорское молоко также снижает риск развития НЭК в сравнении с кормлением смесью [27].

Суть основной на сегодняшний день теории патогенеза заключается в том, что на незрелую кишку воздействуют агрессивные факторы, вызывающие ишемию под воздействием чрезмерного иммунного ответа в условиях отсутствия защитных механизмов. Агрессивными факторами могут выступать микробный дисбактериоз, нарушение метаболизма, генетическая предрасположенность или другие. Вышеперечисленные факторы приводят к стрессу, который изменяет микробный состав кишечника и высвобождает цитокины. Современные данные свидетельствуют о том, что существенный элемент в

развитии НЭК — это не только нарушение проницаемости гематоинтестинального барьера, но также неадекватный иммунный ответ. Физические барьеры, защищающие желудочно-кишечный тракт, включают: секрецию соляной кислоты, перистальтику кишечника, эпителиальный барьер и антимикробные пептиды [28]. Немеханические факторы включают врожденную и адаптивную иммунологическую защиту, клеточный гомеостаз и регенерацию.

Низкий уровень pH в желудке является первичной защитой от патогенов. Процесс секреции соляной кислоты формируется примерно на 24 неделе беременности [29]. Отсутствие кислой среды, прием H-2 блокаторов у недоношенных новорожденных были связаны с увеличением частоты НЭК и позднего сепсиса [30, 31].

Перистальтика кишечника развивается в третьем триместре беременности, однако может отсутствовать вплоть до 8 месяца беременности [32]. У недоношенных новорожденных отсутствие перистальтики приводит к увеличению патологического воздействия потенциально вредных веществ и нарушению эвакуации содержимого, что, в свою очередь, приводит к чрезмерному росту бактериальной флоры. Кроме того, незрелость кишечника ведет к ухудшению переваривания и всасывания питательных веществ, что может привести к прямому повреждению эпителия. Иммуноглобулин G (IgG), проникающий через плаценту, является одним из первых факторов пассивного иммунитета новорожденных. Новорожденные, рожденные на 22 неделе, имеют <10 % материнского уровня IgG, тогда как рожденные в срок имеют до 130 % [33].

Грудное молоко содержит ряд факторов, которые защищают кишечник от инфекций и воспаления. Грудное молоко содержит биоактивные белки, такие как лактоферрин и лизоцим, которые участвуют в ряде антимикробных процессов [34]. Кроме того, молоко содержит интерлейкин (IL)-10 и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), важные противовоспалительные цитокины, которые способствуют гомеостазу кишечника, предотвращают энтероколит и индуцируют выработку кишечником IgA [35, 36]. Наконец, грудное молоко содержит факторы роста, такие как эпидермальный (EGF) и инсулиноподобные факторы роста (IGF-1, IGF-2). Семейство IGF уменьшает апоптоз эпителиальных клеток, способствует их пролиферации и приводит к снижению НЭК в моделях на животных [37].

Важную роль во врожденном иммунитете играют интраэпителиальные лимфоциты, которые располагаются между эпителиальными клетками кишечника. В частности, T-клетки, идентифицированные рецепторами $\gamma\delta$, относятся к числу первых иммунных клеток, присутствующих в развивающемся кишечнике [38]. В исследовании было обнаружено меньшее количество этих клеток в образцах подвздошной кишки у младенцев с НЭК по сравнению с контролем [39]. Эти клетки также секретируют эпителиальный фактор роста и другие сигнальные

молекулы, которые поддерживают эпителиальный барьер и способствуют регенерации [40].

Новые данные свидетельствуют о том, что клетки естественных киллеров (NK) участвуют в формировании кишечного барьера и подавлении воспаления. Результаты экспериментального отсутствия NK-клеток показали более высокий уровень воспалительных цитокинов [41]. Низкий уровень NK-клеток был отмечен при НЭК. Нейтропения ассоциируется с повышенной тяжестью НЭК [42]. Патологические проявления НЭК возникают не только из-за изменений целостности кишечного барьера, но также из-за нарушения способности к регенерации.

Немаловажная роль в патогенезе НЭК отводится оксиду азота (NO). Низкий уровень NO способствует гомеостазу сосудов и слизистых оболочек, высокие концентрации, образующиеся при воспалении, вызывают разрушение кишечного барьера. Два фермента в первую очередь опосредуют производство NO из аргинина. Метаболизм через эндотелиальную NO-синтазу (eNOS) связан с низкими уровнями NO, тогда как индуцируемая NO-синтаза (iNOS) активируется во время воспаления [43]. В нормальных концентрациях, продуцируемых eNOS, NO оказывает множество положительных эффектов, включая регулирование тонуса гладких мышц сосудов, поддержание капилляров слизистой оболочки и удаление свободных радикалов, что защищает от окислительного стресса. Индуцируемая NOS производит концентрации NO в миллион раз выше. Эти уровни производят высокотоксичный пероксинитрит, который вызывает апоптоз энтероцитов и ингибирует пролиферацию энтероцитов. Связанное с NO повреждение кишечного барьера ассоциировано с бактериальной транслокацией [44]. Эти эффекты могут усугубляться в присутствии высоких уровней липополисахаридов, что приводит к увеличению iNOS. Путь, который приводит к активации iNOS у детей с НЭК, до конца не изучен. Дальнейшее понимание взаимодействия микробиома и кишечного иммунитета может привести к лучшему пониманию этого пути и, в конечном итоге, позволить терапевтическое вмешательство.

Фактор активации тромбоцитов (PAF) является мощным фосфолипидным медиатором воспаления, который продуцируется большинством клеток и тканей. Цитотоксические эффекты PAF обусловлены инициацией воспалительного каскада. PAF-индуцированное повреждение кишечника связано с производством свободных радикалов, миграцией и активацией лейкоцитов, и разрушением капилляров, что приводит к апоптозу в пораженных энтероцитах [45]. Различные исследования показали важность PAF в патогенезе НЭК. Более высокие концентрации PAF были обнаружены у пациентов с НЭК по сравнению с контрольной группой. Было показано, что активность PAF-деградирующего фермента ацетилгидролазы PAF (PAF-AH) недостаточна у больных младенцев с НЭК, и введение PAF-AH или антагониста рецептора PAF в моделях НЭК на животных

снижает степень повреждения кишечника [46]. PAF-АН присутствует в материнском грудном молоке, что может способствовать его защитному эффекту.

Эпидермальный фактор роста (EGF), пептид, секретируемый в просвет кишечника, играет ключевую роль как в развитии, так и в созревании кишечной ткани, а также в восстановлении и адаптации кишечника. Это важный элемент механизма, который поддерживает функцию кишечного барьера, предотвращая бактериальную транслокацию. Помимо поддержки барьера, он также может подавлять воспалительные цитокины [47, 48]. Снижение уровней EGF было продемонстрировано в слюне и сыворотке недоношенных детей с НЭК. Кроме того, у недоношенных детей низкие уровни EGF в слюне в первые 2 недели жизни связаны с последующим возникновением НЭК. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование (8 младенцев) показало повышенную скорость восстановления кишечника на ранней стадии в группе, получившей рекомбинантный EGF. Другой член семейства EGF, гепарин-связывающий EGF (НВ-EGF), обнаруженный в околоплодных водах и грудном молоке, защищает от развития НЭК. Животные со сверхэкспрессией НВ-EGF имеют пониженную чувствительность к НЭК, в то время как животные с делецией гена НВ-EGF имеют повышенную чувствительность. На моделях НЭК было показано, что введение НВ-EGF снижает частоту повреждения кишечника наполовину и увеличивает выживаемость почти вдвое [48].

Первоочередной задачей в клинической практике является ранняя и точная идентификация НЭК.

Однако на сегодняшний день отсутствуют высокочувствительные и доступные методики верификации НЭК [49].

Отмечено несколько закономерных изменений в лабораторных анализах у детей, страдающих НЭК. К ним относятся: пониженное количество лейкоцитов, тромбоцитопения, метаболический ацидоз, нестабильный уровень глюкозы, повышение уровня С-реактивного белка и кальпротектина [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЭК – это тяжелое заболевание, которое продолжает возникать и приводит к смерти почти трети недоношенных новорожденных. Несмотря на многочисленные исследования, которые продолжают определять патофизиологические механизмы заболевания, уровень летальности остается неизменно высоким. Одной из основных проблем, которой следует уделить особое внимание исследователей, остается наша неспособность поставить точный диагноз НЭК на начальном этапе развития заболевания. Для решения этого вопроса необходимо понять, какие пациенты наиболее подвержены развитию НЭК. Современные исследования должны быть направлены на поиск ранних диагностических биомаркеров НЭК. При этом диагностические методы должны быть неинвазивными ввиду крайне тяжелого состояния недоношенных новорожденных. Обнаружение данных биомаркеров, несомненно, приведет к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни детей.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90040. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Obladen M. Necrotizing enterocolitis: 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009; 96: 203-210.
2. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009; 44: 1072-1076.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010; 126: 443-456.
4. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014; 218: 1148-1155.
5. Bell JM, Ternberg JL, Feigin RD. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decision based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978; 187: 1-7.
6. Walsh M.C., Kleigman R.M. Necrotising enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33: 179-201.
7. Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):590-600.
8. Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation: physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol*. 2002; 29: 23-39.
9. Nowicki P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1990; 117: 14-19.
10. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest*. 1991; 88: 1054-1057.
11. Woods M, Mitchell JA, Wood EG. Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin-converting enzyme. *Mol Pharmacol*. 1999; 55: 902-909.

12. Reber KM, Mager GM, Miller CE. Relationship between flow rate and NO production in postnatal mesenteric arteries. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 280: 43-50.
13. Ito Y, Doelle SM, Clark JA. Intestinal microcirculatory dysfunction during the development of experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2007; 61: 180-184.
14. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when and how. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14: 152-158.
15. Kryuchko DS, Baybarina EN, Antonov AG, Rudakova AA. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2010; 5(2): 57-65. Russian (Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных //Вопросы практической педиатрии. 2010. Т. 5, № 2. С. 57-65.)
16. Clyman RI, Hermes-DeSantis ER. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J of Perinatology*. 2006; 26: 14-18.
17. McCurnin D, Clyman I. Effects of a Patent Ductus Arteriosus on Postprandial Mesenteric Perfusion in Premature Baboons. *Pediatrics*. 2008; 122(6): 1262-1267.
18. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90: 235-239.
19. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J*. 2001; 15: 1398-1403.
20. Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25: 382-387.
21. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr*. 2014; 165: 23-29.
22. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013; 1: 13.
23. Warner BB, Deych E, Zhou Y. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet*. 2016; 387: 1928-1936.
24. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 12522-12527.
25. Barlow B, Santulli TV. Importance of multiple episodes of hypoxia or cold stress on the development of enterocolitis in an animal model. *Surgery*. 1975; 77: 687-690.
26. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336: 1519-1523.
27. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: F169-F175.
28. Denning TW, Bhatia AM, Kane AF. Pathogenesis of NEC: role of the innate and adaptive immune response. *Semin Perinatol*. 2017; 41: 15-28.
29. Boyle JT. Acid secretion from birth to adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37(suppl 1): 12-16.
30. More K, Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Association of inhibitors of gastric acid secretion and higher incidence of necrotizing enterocolitis in preterm very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 2013; 30: 849-856.
31. Terrin G, Passariello A, De Curtis M. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012; 129: 40-45.
32. Sanderson IR. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Neo Reviews*. 2003; 4: 117e-120e.
33. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 985646.
34. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62: 2576-2587.
35. Emami CN, Chokshi N, Wang J. Role of interleukin-10 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Am J Surg*. 2012; 203: 428-435.
36. Maheshwari A, Kelly DR, Nicola T. TGF-beta2 suppresses macrophage cytokine production and mucosal inflammatory responses in the developing intestine. *Gastroenterology*. 2011; 140: 242-253.
37. Chatterton DE, Nguyen DN, Bering SB, Sangild PT. Antiinflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013; 45: 1730-1747.
38. Hayday A, Tigelaar R. Immunoregulation in the tissues by gammadelta T cells. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 233-242.
39. Weitkamp JH, Rosen MJ, Zhao Z. Small intestinal intraepithelial TCRgammadelta+ T-lymphocytes are present in the premature intestine but selectively reduced in surgical necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2014; 9: e99042.
40. Ramirez K, Witherden DA, Havran WL. All hands on DE(T)C: epithelial-resident gammadelta T cells respond to tissue injury. *Cell Immunol*. 2015; 296: 57-61.
41. Hall LJ, Murphy CT, Quinlan A. Natural killer cells protect mice from DSS-induced colitis by regulating neutrophil function via the NKG2A receptor. *Mucosal Immunol*. 2013; 6: 1016-1026.
42. Christensen RD, Yoder BA, Baer VL. Early-Onset neutropenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2015; 136: 1259-1267.
43. Levy RM, Prince JM, Billiar TR. Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med*. 2005; 33: 492-495.
44. Grishin A, Bowling J, Bell B. Roles of nitric oxide and intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2016; 51: 13-17.

45. Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14: 145-151.
46. Rabinowitz SS, Dzakpasu P, Piecuch S. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2001; 138: 81-86.
47. Chen CL, Yu X, James IO. Heparin-binding EGF-like growth factor protects intestinal stem cells from injury in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Lab Invest.* 2012; 92: 331-344.
48. Coursodon CF, Dvorak B. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *Cur Op Pediatr.* 2012; 24: 160-164.
49. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current research in necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2016; 97: 33-39.
50. Evennett NJ, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 2192-201.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ГОЛИКОВА Елена Владимировна, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3822) 72-39-72

E-mail: golikov@sibmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

КИМ Леонид Владимирович, аспирант, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: leon93@inbox.ru	KIM Leonid Vladimirovich, postgraduate student, department of hospital pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: leon93@inbox.ru
ЖЕЛЕВ Виктор Александрович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: dozd5@yandex.ru	ZHELEV Viktor Aleksandrovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of hospital pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: dozd5@yandex.ru
СЛИЗОВСКИЙ Григорий Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: sgv5858@mail.ru	SLIZOVSKY Grigory Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: sgv5858@mail.ru
ДЕВАЛЬД Эдуард Владимирович, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ОГАУЗ ОПЦ им. И.Д. Евтушенко, г. Томск, Россия. E-mail: devaldeduard@gmail.com	DEVALD Eduard Vladimirovich, head of the department of neonatal intensive care, I.D. Evtushenko Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia. E-mail: devaldeduard@gmail.com
ГОЛИКОВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: golikov@sibmail.com	GOLIKOVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, department of hospital pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: golikov@sibmail.com
СОЛНЫШКО Андрей Леонидович, канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части, Детская больница № 1, г. Томск, Россия. E-mail: detbol1@tomsk.gov70.ru	SOLNYSHKO Andrey Leonidovich, candidate of medical sciences, deputy chief physician for medical, Children's Hospital N 1, Tomsk, Russia. E-mail: detbol1@tomsk.gov70.ru
ЕРМОЛЕНКО Сергей Прокопьевич, канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Детская больница № 1, г. Томск, Россия. E-mail: detbol1@tomsk.gov70.ru	YERMOLENKO Sergey Prokopyevich, candidate of medical sciences, head of neonatal intensive care, Children's Hospital N 1, Tomsk, Russia. E-mail: detbol1@tomsk.gov70.ru
РЕЙМ Андрей Сергеевич, студент 3 курса, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: pf@ssmu.ru	REIM Andrey Sergeevich, 3rd year student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: pf@ssmu.ru

Статья поступила в редакцию 13.04.2021 г.

Миняйлова Н.Н., Железняк О.С., Ровда Ю.И., Ведерникова А.В. Шмакова О.В.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
г. Кемерово, Россия

ГИПОГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА: РЯД ВАЖНЫХ АСПЕКТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЧАСТЬ 1)

В статье представлены современные критерии гипогликемии для детей разных возрастных периодов, включая неонатальный. Отражены группы риска по развитию гипогликемии. Включена классификация причин транзиторных и персистирующих гипогликемий у детей. Представлены аспекты дифференциальной диагностики гипогликемии после неонатального периода для педиатра на первичном этапе.

Ключевые слова: гипогликемии; дети; факторы риска; дифференциальная диагностика

Minyaylova N. N., Zheleznyak O.S., Rovda Y.I., Vedernikova A.V., Shmakova O.V.
Kemerovo State Medical University,
Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

HYPOGLYCEMIA IN CHILDREN AFTER THE NEONATAL PERIOD: IMPORTANT ASPECTS IN CLINICAL PRACTICE (PART 1).

The article presents the modern criteria of hypoglycemia for children of different ages, including neonatal. It reflects the risk groups of developing hypoglycemia. The article includes the classification of causes of transient and persistent hypoglycemia. It also covers aspects of differential diagnosis of hypoglycemia for children after the neonatal period for pediatricians at the primary stage.

Key words: hypoglycemia; children; risk factors; differential diagnosis

Гипогликемии у детей являются одной из актуальных проблем педиатрии и детской эндокринологии, но диагностический поиск причин гипогликемических состояний у педиатра и эндокринолога значительно ограничен, как на амбулаторном этапе, так и в неспециализированном стационаре. В литературе, включая клинические рекомендации (2015), в основном освещены вопросы контроля гипогликемии, ее первичной дифференциальной диагностики и лечения у новорожденных [1]. И практически отсутствуют работы, посвященные впервые выявленным или повторным гипогликемиям после неонатального периода и у детей более старшего возраста. Согласно данным литературы, существует более 50 этиологических факторов гипогликемических состояний, из них более 20 являются причинами транзиторного течения гипогликемии у новорожденных и более 25 – рецидивирующего (персистирующего) течения. Отметим, что невозможно в одной статье отразить исключительно все встречающиеся в педиатрической практике патологические состояния, сопровождающиеся гипогликемией. Прежде всего, это относится к наследственным заболеваниям, которые проявляются рецидивирующей гипогликемией, но при этом достаточно редкие и требуют многоступенчатой диагностики в специа-

лизированных отделениях. Так, например, диагностика причин персистирующих гипогликемий у новорожденного, помимо оценки фенотипических особенностей (наличие макроглосии, макросомии, желтухи, гепатомегалии) и результатов неонатального скрининга на наследственные заболевания, включает ещё как минимум 7 этапов, в том числе выполнение молекулярно-генетических исследований (гены KCNJ11, ABCC8 и др.) [1-7].

Кроме того, в клинической практике педиатры часто ошибочно трактуют результаты уровня глюкозы крови и принимают за гипогликемию показатель ниже нижней лабораторной границы нормы (обычно < 3,3 ммоль/л). Особенно, если это сопровождается жалобами со стороны ребенка, типичными для гипогликемии (слабость, потливость, головная боль, тремор, артериальная гипотония и др.).

Цель данной статьи – представление дифференциально-диагностического алгоритма врачам первичного звена для определения правильной тактики у ребенка после неонатального периода с впервые выявленной или рецидивирующей гипогликемией, от которой прямо зависит прогноз на жизнь, её продолжительность и качество.

Доказано, что низкий уровень глюкозы в периоде новорожденности оказывает негативное влияние

Информация для цитирования:

doi 10.24412/2686-7338-2021-3-27-35

Миняйлова Н.Н., Железняк О.С., Ровда Ю.И., Ведерникова А.В. Шмакова О.В. Гипогликемии у детей после неонатального периода: ряд важных аспектов в клинической практике (часть 1) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 27-35.

на нейроны головного мозга, может привести к необратимому органическому поражению центральной нервной системы (преимущественно коры, гиппокампа, хвостатого ядра) и долгосрочным последствиям, прежде всего, обусловленным неврологическими нарушениями (задержка психомоторного развития, нарушение интеллекта, судорожный синдром, снижение показателей IQ) [1, 5, 8-13]. Чем тяжелее и продолжительнее гипогликемия и чем младше ребенок, тем выше риск стойких неврологических нарушений (М. Шперлинг, 1999). Важно подчеркнуть, что большинство неонатальных гипогликемий протекают бессимптомно, даже при значительном снижении уровня глюкозы крови, а клинические проявления у новорожденных при этом неспецифичны [1, 5].

Гипогликемия — это неотложное жизнеугрожаемое состояние, характеризующееся снижением уровня глюкозы крови ниже 2,8 ммоль/л у детей (ниже 2,6 ммоль/л — у новорожденных в любые сутки жизни и независимо от срока гестации), следствием которого является, в первую очередь, возможное нарушение развития головного мозга и последующее снижение интеллекта [1-3, 5, 9, 10, 13-16].

Критерии гипогликемии для недоношенных в первые 3 часа жизни отличаются от таковых доношенных новорожденных и детей других возрастных групп. По мнению большинства исследователей, этот уровень глюкозы составляет $\leq 2,0$ ммоль/л (36 мг%) в первые 2-3 часа жизни и менее 2,6 ммоль/л (45 мг%) между 4 и 24 часами жизни [1, 8].

К сожалению, каких-либо специфических симптомов гипогликемии не существует и, поскольку ее клинические проявления могут встречаться при других заболеваниях, в том числе и в периоде новорожденности (асфиксия, сепсис, различные метаболические нарушения), то за рубежом для постановки диагноза «неонатальная гипогликемия» используют так называемую триаду Whipple's, которая доступна на всех этапах диагностики и включает: 1) низкий уровень глюкозы крови (значения гликемии были представлены выше) во время появления клинических симптомов, 2) их исчезновение при нормализации уровня глюкозы, 3) возобновление симптомов при повторном снижении гликемии [1-3, 5, 8-10, 13, 16, 17].

Статистические данные по частоте встречаемости гипогликемии, в основном, касаются новорожденных и имеют значительные колебания, поскольку используются разные критерии ее диагностики. Так, согласно данным Lubchenco LO. и Vard H. (по критериям Корбланта М.), гипогликемия выявлялась у 11,4 % всех живорожденных новорожденных, у недоношенных — в 20,3 % [1, 18]. Более поздние исследования Anderson DM. с соавт. (критерий — уровень глюкозы 2,6 ммоль/л в первые 50 часов жизни) свидетельствуют, что гипогликемия регистрируется у 38 % всех новорожденных [1, 19]. Особенно часто она отмечена у охлажденных детей, если ректальная температура при этом $< 35^{\circ}\text{C}$, то

гипогликемия встречается в 57 % случаев [1, 19]. Данное исследование является важным для клиницистов, поскольку показывает, что гипогликемия чаще вторична, и первоначально у ребенка нарушается способность поддерживать температурный баланс и, лишь потом, способность сохранять нормогликемию. Mejri A. et al. (2010), обследовав 187 доношенных детей, родившихся с массой тела ниже 10 перцентилей, у 22 % из них обнаружили гипогликемию (глюкоза крови менее 2,6 ммоль/л, с диапазоном колебаний от 0,6 до 2,5 ммоль/л) [20]. В целом, большинство исследователей отмечают, что у 56 % детей регистрировался только один эпизод гипогликемии, и чаще снижение концентрации глюкозы отмечено в первые 12 часов жизни [1, 20]. Следует подчеркнуть, что только у 3,8 % детей с низкими уровнями глюкозы отмечены клинические проявления гипогликемии в виде тремора и тахипноэ.

Имеются данные, но подтверждаемые не всеми исследователями, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, имеют более низкие концентрации глюкозы (в среднем 3,6 ммоль/л, диапазон колебаний 1,5-5,3 ммоль/л) по сравнению с новорожденными, находящимися на искусственном вскармливании (в среднем 4,0 ммоль/л, диапазон колебания 2,5-6,2) [1, 21]. Кроме того, по мнению Pal DK. et al., на концентрацию глюкозы крови влияет время кормления, и если отсутствует адекватное энтеральное питание в первые 24 часа жизни, то «лабораторная» гипогликемия отмечается у 43 % новорожденных [22].

Achoki R. et al. (2010), на основании анализа 72 работ, посвященных гипогликемиям у детей, определили ряд закономерностей: во-первых, большой диапазон колебаний гликемии у детей (от 1,8 до 6,2 ммоль/л); во-вторых, несмотря на отсутствие определения нижнего уровня концентрации глюкозы, вызывающего повреждающий эффект на ЦНС, выявлена сопряженность между низким уровнем глюкозы и летальностью [23].

Единой классификации гипогликемических состояний на настоящий момент не существует, и большинство исследователей руководствуются патогенетическими механизмами их развития. Для проведения дифференциальной диагностики основной ряд этиологических факторов гипогликемических состояний у детей, независимо от возраста, логично разделить на 3 основные группы [1-5, 8, 9, 14, 15, 24, 25]:

- 1 группа, связанная с избыточной продукцией инсулина (гиперинсулинемией), которая, в свою очередь, может быть транзиторной (функциональной) и стойкой (органической);

- 2 группа — с дефицитом контринсулярных гормонов (глюкагон, соматостатин, катехоламины, кортизол). При этом основными контринсулярными гормонами являются глюкагон и адреналин, последний способствует выбросу из клеток лактата и аланина, стимулируя периферические β -рецепторы. Остальные из этих гормонов действуют перmissive-

но, так, сам кортизол в минимальных дозах не вызывает гипергликемии, но усиливает гипергликемическое действие адреналина.

- 3 группа обусловлена недостаточным поступлением глюкозы в кровяное русло (голодание, снижение всасывания в желудочно-кишечном тракте, синдром мальабсорбции). К более редким причинам данной группы относятся *гликогенозы пяти типов, сопровождающихся гипогликемией* (дефекты следующих ферментов гликогенолиза: глюкозо-6-фосфатазы /тип I, debranching enzyme / тип III, фосфорилазы печени /тип VI, киназы-фосфорилазы /тип IX, гликогенсинтетазы /тип 0); дефекты ферментов глюконеогенеза (дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы, фосфоэнолпируваткарбоккиназы, пируваткарбоксилады); нарушение обмена аминокислот (непереносимость лейцина, тирозинемия, болезнь «кленового сиропа»), нарушение окисления свободных жирных кислот (дефицит карнитина и ферментов карнитинпальмитилтрансферазы, 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы, ацил-КоА-дегидрогеназы).

Указанные группы этиологических факторов гипогликемических состояний у детей прямо сопряжены с характером их течения. Выделяют 2 основных вида течения гипогликемий: транзиторная и персистирующая [1, 2, 5, 9, 14-16, 26].

Наиболее распространенными в клинической практике являются транзиторные гипогликемии, которые у новорожденных чаще развиваются в первые двое суток и встречаются у 2-х из 3-х недоношенных и рожденных маловесными. Существуют особенности проявления, течения и диагностики гипогликемии в периоде новорожденности. Так, у 50-80 % новорожденных с выявленной лабораторно гипогликемией ее клинические проявления вообще отсутствуют [1, 8, 9, 13, 15, 24]. Необходимо подчеркнуть, что *клиника гипогликемии у новорожденных отличается от таковой детей более старшего возраста*. Первыми чаще появляются глазные симптомы – плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса [1, 2, 8, 9, 12]. Типичным является слабый высокочастотный пронзительный неэмоциональный крик; а также исчезновение коммуникабельности, слабость, срыгивания, анорексия, вялость, бедность движений или тремор, подергивания, повышенная

возбудимость, раздражительность, повышенный рефлекс Моро [1, 2, 8, 9].

К менее частым клиническим симптомам гипогликемии в этот период относят: ритмический тремор постоянной амплитуды вокруг фиксированной оси, часто сочетающийся с повышением мышечного тонуса и периостальных рефлексов и стойкими рефлексими новорожденных; судороги; апноэ; периоральный, общий или акроцианоз; нестабильность температуры тела и гипотермию; кому; тахикардию и тахипноэ; артериальную гипотензию; повышенное потоотделение и бледность кожных покровов [1, 2, 8, 9, 24].

У детей старшего возраста гипогликемия проявляется двумя основными группами симптомов:

1) связанные с повышением секреции адреналина: беспокойство, раздражительность, чувство голода, слабость, потливость, тремор, тахикардия, кардиалгия, тошнота, возможна рвота;

2) обусловленные углеводным голоданием головного мозга (нейрогликемические симптомы): сонливость, оглушенность, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания вплоть до полной потери, дизартрия, афазия, изменение личности, судороги, кома.

Симптомы гипогликемии у детей вне периода новорожденности (и более старшего возраста) в зависимости от ее степени тяжести представлены в таблице [2].

Факторами риска развития гипогликемии, начиная с неонатального периода, являются состояния и заболевания, способствующие развитию гиперинсулинемии. *Причинами неорганической (функциональной или временной) гиперинсулинемии*, а, следовательно, транзиторного течения гипогликемии среди новорожденных, являются: рождение от матерей с сахарным диабетом (СД) 1 типа (в т.ч. заболевших СД во время беременности), гестационным СД, нарушением толерантности к глюкозе, с преэклампсией и гипертонической болезнью, ожирением, метаболическим синдромом (синдромом инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемией), с инфузией глюкозы во время родов. Кроме того, к данным факторам риска относится применение матерью наркотиков, оральных сахаропонижающих препаратов, салицилатов, глюкокортикоидов [24].

Таблица
Симптомы гипогликемии у детей в зависимости от ее степени тяжести
Table
Symptoms of hypoglycemia in children, depending on its severity

Степень тяжести	Клинические симптомы
Легкая	Голод, дрожь, тремор, беспокойство, нервозность, тревога, потливость, бледность, тахикардия, снижение внимания
Средней тяжести	Головная боль, боли в животе, нарушение поведения, агрессивность, оглушенность, сонливость, слабость, нарушение концентрации внимания, затруднение речи, дизартрия, бледность, потливость, тахикардия, нарушение зрения, диплопия, расширение зрачков
Тяжелая	Потеря сознания, полная дезориентация, нарушение глотания, локальные или генерализованные судороги, кома

Так, De Freitas P. et al. (2010) среди 380 новорожденных с гипогликемией в первые сутки выявили у 5,6 % их матерей гестационный диабет, у 13,9 % – артериальную гипертензию во время беременности, 4,5 % применяли во время беременности антигипертензивные препараты, а 56,6 % женщин получали инфузию 5 % глюкозы во время родов. Авторы отмечают, что, несмотря на рекомендации ВОЗ, только треть женщин (28,9 %) получали пищу во время родов [27]. Данный факт тоже может способствовать развитию гипогликемии у новорожденных. Для нашей страны это также актуально, поскольку в большинстве родильных домов женщины во время родов питание не получают, а вот глюкоза парентерально «по поводу и без повода» им вводится достаточно часто [1, 3].

Следует дополнить перечень препаратов, применяемых беременной, которые наиболее часто вызывают «лекарственные» гипогликемии у новорожденных – это фторхинолоны, пентамидин, хинин, β-блокаторы, ингибиторы АПФ [1, 2, 13, 15]. Описаны случаи гипогликемии в периоде новорожденности у детей, родившихся от больных эпилепсией матерей, получавших противосудорожные препараты (вальпроевая кислота, фенитоин) во время беременности [28].

В целом, выделяют 5 основных групп высокого риска гипогликемии среди новорожденных: группа 1 – дети, перенесшие асфиксию; группа 2 – дети с сепсисом; группа 3 – дети с родовой травмой; группа 4 – дети с полицистическим синдромом; группа 5 – рожденные от матерей с сахарным диабетом [1, 2, 4, 9, 15, 16, 24, 29]. Согласно рекомендациям ВОЗ, к группам высокого риска по развитию транзиторной гипогликемии относятся: 1) дети от матерей с сахарным диабетом, 2) недоношенные, 3) новорожденные с ЗВУР, 4) новорожденные, перенесшие интранатальную гипоксию [29].

Причинами стойкой (в т.ч. органической) гиперинсулинемии и сопряженного с ними персистирующего (рецидивирующего) течения гипогликемии являются: врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) /незидиобластоз (мутации генов SUR1, KIR6.2, глюкокиназы, глутаматдегидрогеназы и гиперсекреция инсулина в результате метаплазии клеток эпителия протоков поджелудочной железы), инсулинома, лейцин-чувствительный гиперинсулинизм, синдром Беквита-Видемана [5-7, 30]. Распространенность последнего составляет 1 : 15000, и вероятность неонатальной гипогликемии с развитием судорог, обусловленных транзиторным гиперинсулинизмом при нём достигает 60 %. Диагностическими критериями синдрома Беквита-Видемана являются: большая масса тела при рождении и постнатальное опережение физического развития; дефекты закрытия передней стенки живота (эмбриональная, пупочная грыжа, диастаз прямых мышц живота); висцеромегалия (нефромегалия, гепатомегалия, сплено-мегалия); макроглоссия; фенотипически необычное лицо (гипоплазия средней трети, гемангио-

ма кожи лба, «насечки» на мочке ушной раковины) [6, 7, 30].

Но, если быть объективными, насколько часто в реальной клинической практике встречаются данные состояния и нозологии!?

Согласно данным литературы, частота встречаемости ВГИ составляет 1 : 30000-1 : 50000 новорожденных, увеличиваясь до 1 : 2500 при близкородственных браках [5-7]. Причинами ВГИ являются дефекты генов, регулирующих внутриклеточный метаболизм глюкозы и секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы (KCNJ11, ABCC8, GSK, GLUD1, INSR, UCP2, HNF4α, HADH) [6, 7].

Собственный клинический опыт авторов статьи показывает, что за последние почти 25 лет (анализ с 1996 г.) в Областной клинической больнице г. Кемерово в педиатрическом отделении с эндокринными койками находились лишь двое детей первых недель жизни с верифицированным диагнозом «ВГИ или незидиобластоз». Основными их клиническими симптомами являлись: плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, монотонный крик, срыгивания, тремор конечностей, гипертоническая гипотония, уровень сахара крови при поступлении составлял 0,1-0,3-0,4 ммоль/л (на фоне вводимой глюкозы). Консервативное лечение агонистом АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток – диазоксидом эффекта не дало. По данным литературы, достижение нормогликемии при консервативном лечении (возможно еще использование аналога соматостатина – октреотида) имеется только у 50-60 % пациентов, в остальных случаях показана субтотальная или селективная панкреатэктомия [5-7, 11]. Возможности применения глюкагона в виде непрерывной инфузии с использованием помпы не было. В последующем оба ребенка были оперированы в г. Москве (на тот момент проведена субтотальная панкреатэктомия). В последующем один из детей развил сахарный диабет, судьба второго не известна.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Исключительно важным аспектом остается тактика педиатра в отношении своевременной первичной диагностики основополагающей причины впервые выявленной или повторной гипогликемии и дифференцированного подхода в неотложной терапии у детей вне периода новорожденности, особенно раннего (1-3 года) и дошкольного возраста (3-6 лет).

В первую очередь, у детей дошкольного возраста, учитывая схожесть клинической симптоматики, следует исключить вагоинсулярный криз (ваготонический или парасимпатический), как проявление вегетативной дисфункции, особенно при наличии отягощенного антенатального периода. Пароксизмы связаны с резким выбросом инсулина в кровь, в результате гиперинсулинемии возникает гипогликемическое состояние (признаки: резкая

слабость, потливость, чувство жара и падение артериального давления). Для вагоинсулярного криза в целом характерен следующий ряд симптомов: нарастающая слабость, потливость, чувство голода, тошнота, возможна рвота, снижение артериального давления, головная боль, абдоминальная боль, гипотермия, брадикардия, олигурия, склонность к обморокам [2, 3, 14, 25, 31].

Также одной довольно распространенной причиной гипогликемии у детей более старшего возраста (чаще после 3-х лет) является *идиопатическая реактивная гипогликемия*, которая по определению возникает через 30-60 минут после приема пищи, богатой моно- и дисахаридами. Основными ее признаками являются четыре критерия (М. Дэвидсон, 1999): 1) подтвержденное снижение уровня глюкозы после еды, 2) характерные симптомы гипогликемии, 3) исчезновение (или значительное уменьшение) проявлений гипогликемии вскоре после повторного приема пищи, 4) многократное (повторное) появление первых трех признаков. Диагностика включает проведение ОГТТ (орального глюкозотолерантного теста) с нагрузкой глюкозы 1,75 г/кг, в ходе которого регистрируется низкий уровень глюкозы крови через 60 и 120 минут.

Ещё одним важным и доступным аспектом первичной дифференциальной диагностики гипогликемии является наличие или отсутствие при этом кетоза, оценить который у ребенка поможет имеющийся запах ацетона изо рта (или фруктовый запах), рубецоз щёк, положительные кетоновые тела и/или ацетон в моче (кетотическая гипогликемия). Наличие кетоза сразу исключает большую группу возможных причин гипогликемии, связанную с гиперинсулинемией (врожденной и приобретенной, функциональной и органической). Наиболее частыми причинами кетотической гипогликемии являются: гипогликемия голодания, интеркуррентные заболевания — гастральная и кишечная диспепсии (пищевая токсикоинфекция), кишечные инфекции (вирусные, бактериальные), нервно-артритический диатез (пуриноз), ацетонемические состояния (кризы) [2, 3].

Среди основных эндокринных причин гипогликемии, независимо от возраста, следует выделить дефицит контринсулярных гормонов (2 группа этиологических факторов), к которым относятся — первичная надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм) — чаще вследствие врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН); изолированный дефицит соматотропного гормона; гипопитуитаризм, включающий вторичную надпочечниковую недостаточность (обусловленную дефицитом АКТГ).

Согласно клиническому опыту, наиболее частыми эндокринными или «гормональными» причинами впервые выявленной и рецидивирующей гипогликемии у ребенка после периода новорожденности (чаще от 1 до 6 лет) являются:

- врожденный первичный гипотиреоз,
- острая первичная надпочечниковая недостаточность, как проявление ВДКН,

- дефицит соматотропного гормона.

В результате, на первичном этапе целесообразным и доступным является исследование гормонального профиля, включающего инсулин (или иммунореактивный инсулин), С-пептид — для исключения гиперинсулинемии; кортизол, 17-оксипрогестерон — для исключения гипокортицизма и ВДКН; тиротропный гормон /ТТГ, свободный тироксин (FT4) для исключения гипотиреоза; инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) с целью исключения соматотропной недостаточности.

Поскольку гипогликемия является неотложным состоянием, то в клинической практике педиатра необходимо помнить *симптомы, требующие срочного определения уровня сахара крови*. К данным симптомам следует отнести: нарушение сознания (любой степени), рвоту и срыгивания, диарею, боли в животе (или выраженное беспокойство), гипотермию, артериальную гипотонию, судороги, эксикоз (любой степени).

Большинство перечисленных симптомов являются характерными для острого гипокортицизма. Согласно клиническому опыту и данным литературы, острая надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм) на фоне ВДКН — это наиболее часто встречающаяся причина персистирующей гипогликемии у новорожденных и рецидивирующей гипогликемии у детей младшего возраста [1, 2, 15, 32].

Отсутствие специфической клинической симптоматики гипокортицизма, является основным поводом его поздней диагностики в педиатрической практике, когда надпочечниковая недостаточность диагностируется только в период сольтеряющего криза, опасного для жизни больного, либо при жизни вообще не диагностируется. Каждому педиатру необходимо помнить клинические проявления сольтеряющего синдрома, криза, который чаще расценивают как проявление острой кишечной инфекции вследствие схожести основных клинических проявлений.

Типичными симптомами острого надпочечникового криза при наличии сольтеряющей (классической) формы ВДКН являются: признаки гиперкалиемии (нарушения сердечного ритма); проявления гипонатриемии и гипернатрийурии (срыгивания, рвота, боль в животе, диарея); в дальнейшем прогрессирует обезвоживание, развивается тяжелый эксикоз (сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора, потеря веса, вялость/угнетение, затруднение кормлений или вялое сосание, западение родничка, признаки нарушения микроциркуляции — «мраморность кожи», цианоз, серый колорит). Отказ ребенка от еды — признак тяжелого надпочечникового криза. Далее симптомы острой надпочечниковой недостаточности нарастают (появляются гипотермия, гипогликемия, метаболический ацидоз, снижение АД, признаки гипоперфузии, адинамия, шок). На этом фоне обращают на себя внимание симптомы вирилизации у девочек, у мальчиков — макрогенитосомия. Гиперпигментация

кожных складок и половых органов может быть ранним признаком заболевания [2, 4, 9, 13, 14, 32, 33].

Следует подчеркнуть, что в раннем возрасте основным поводом для неотложной госпитализации при остром гипокортицизме (в т.ч. на фоне ВДКН) является именно гипогликемия и, как ее следствие, возможны судороги с потерей сознания, которые чаще развиваются у этих детей после ночного перерыва в приеме пищи [2, 4].

В ежедневной практике педиатра следует помнить биохимические маркеры, типичные для сольтеряющей формы ВДКН и острой недостаточности надпочечников, требующие неотложного определения уровня глюкозы крови — это гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоридемия, сочетающиеся с метаболическим ацидозом. В свою очередь, необходимо трактовать изменения на ЭКГ (высокий или заостренный зубец Т, замедление атрио-вентрикулярной проводимости с расширением зубца Р, удлинение интервала S-T, расширение комплекса QRS) как наиболее частые и типичные проявления гиперкалиемии (гиперкалиийгистии).

На первичном этапе дифференциальной диагностики при сборе анамнеза также следует определить (уточнить) факт развития гипогликемии у ребенка относительно приема пищи. В клинической практике гипогликемии у детей по отношению к приему пищи можно разделить на 2 группы:

1) возникающие после приема пищи (наиболее распространенные их них — галактоземии, фруктоземии, отравление алкоголем);

2) возникающие на фоне или вследствие голодания, к которым относятся: а) гипогликемии на фоне эндокринной патологии (первичный гипотиреоз, гипокортицизм, гиперинсулинизм, СТГ-недостаточность, пангипопитуитаризм); б) гипогликемии на фоне ферментативной недостаточности (гликогенозы, дефицит фруктозо-1,6-фосфатазы и др.).

В отдельную группу относят гипогликемии при тяжелой сопутствующей патологии (химиотерапия лимфобластного лейкоза, опухоли, массивное поражение паренхимы печени, декомпенсированные врожденные пороки сердца, малярия, сепсис), при этом клинические проявления основного заболевания будут выходить на первое место.

Особую группу составляют гипогликемии на фоне отравления лекарственными препаратами (вальпроатами, салицилатами), которые сопровождаются рвотой, а при передозировке салицилатами в клинике имеет место и гипертермия [3, 4]. В продолжение данного направления заслуживает внимание еще одна причина гипогликемии, особенно для детей до 5-летнего возраста — это синдром Рея. Синдром Рея — это токсическая энцефалопатия с острой печеночной недостаточностью и жировой дегенерацией внутренних органов, которая возникает при купировании лихорадки вирусного происхождения (например, при гриппе, кори, ветряной оспе, энтеровирусной, РС-вирусной

инфекции, парагриппе) ацетилсалициловой кислотой (АСК). Синдром Рея не является дозозависимым состоянием, чем отличается от передозировки и отравления нестероидными противовоспалительными средствами, а известно, что для детей не существует безопасной дозы салицилатов (АСК). В основе патогенеза лежат усиление синтеза фактора некроза опухолей под действием вируса и препарата АСК, нарушение процессов β -окисления с накоплением внутри клетки жирных кислот (жировой дистрофии), а также прекращение окислительного фосфорилирования из-за патологического влияния метаболитов АКС на каналы в митохондриях, что приводит к их гибели и апоптозу клетки. В крови увеличивается концентрация аммиака, что ведет к токсическому влиянию на головной мозг. У 40 % детей до 5 лет определяется гипогликемия, которая относится к одному из ведущих признаков патологии [3].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГИПОГЛИКЕМИИ

Необходимо учитывать, что к ложному занижению концентрации глюкозы приводят: гипербилирубинемия, повышение уровня мочевой кислоты (гиперурикемия), гемолиз, использование бумажных тестов [1, 34]. Считается, что при использовании тест-полосок имеется только 75-85 % достоверных результатов, следовательно, с целью диагностики гипогликемии предпочтительнее использовать биохимические методы [1]. Глюкометр же показывает большой диапазон в значениях по сравнению с лабораторными методами, особенно при низких концентрациях глюкозы. Не доказана надежность данного метода в подтверждении гипогликемии и у новорожденных. Следовательно, результаты глюкометра следует рассматривать только как предварительные, и они не должны использоваться как основание для постановки диагноза [1].

Для объективного анализа уровня глюкозы в крови следует использовать один из двух методов, которые являются точными и надежными — это «глюкозооксидазный» (колориметрический метод) и «глюкозоэлектродный метод» (используется кровь — газоанализатор). При оценке результатов важно помнить ряд факторов, а именно, что уровень в цельной крови на 10-15 % меньше, чем в плазме образца; что за час уровень глюкозы снижается от 14 до 18 мг/дл (Уровень 3b); ценность определения глюкозы в артериальной крови выше, чем капиллярные значения, и капиллярные значения выше, чем в венозной крови [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди основных причин впервые выявленной гипогликемии у детей после периода новорожденности (раннего и дошкольного возраста) на первичном этапе диагностики и неотложной

помощи требуется в первую очередь исключить состояния или заболевания, угрожаемые жизни: 1) острая надпочечниковая недостаточность, прежде всего, на фоне ВДКН [3, 4, 9, 15, 32, 33]; 2) тяжелая сопутствующая патология – массивное поражение паренхимы печени, сепсис и др.; 3) синдром Рея и отравление лекарственными препаратами (вальпроаты, салицилаты, сахароснижающие, атрактилозиды, β -блокаторы) [2].

Необходимо помнить основной этиологический ряд для персистирующей гипогликемии, которая сохраняется после 7-го дня жизни и, что важно, рецидивирует после правильно проводимой терапии. К наиболее частым причинам данной гипогликемии относятся гипотиреоз первичный и острая надпочечниковая недостаточность; к более редким – гиперинсулинизм, гипопитуитаризм (сниженная гормональная активность гипофиза), изолированный дефицит гормона роста, врожденные нарушения глюконеогенеза, врожденные нарушения синтеза гликогена [2].

Окончательная диагностика и верификация причин персистирующих (рецидивирующих) гипогликемий доступна только специализированным стационарам и включает, помимо оценки фенотипических особенностей в периоде новорожденности, оценку результатов неонатального скрининга на наследственные заболевания, следующие этапы:

- мониторинг глюкозы крови каждые 1-2 ч поративным глюкометром и/или системой НМГ (непрерывного мониторинга глюкозы);
- биохимический анализ крови на кетоновые тела, свободные жирные кислоты, аммоний, лактат, аминокислоты, ацилкарнитины и др.;
- проведение тандемной масс-спектрометрии для выявления нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального β -окисления жирных кислот;
- оценку концентрации гормонов крови (инсулина, С-пептида, соматотропина, кортизола, 17-оксипрогестерона) на фоне гипогликемии;
- УЗИ печени, поджелудочной железы, надпочечников;
- при подтвержденном гиперинсулинизме – проведение КТ/МРТ брюшной полости, позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ);
- выполнение молекулярно-генетических исследований (гены KCNJ11, ABCC8 и др.) [1-7, 13, 16, 26, 29, 35].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ivanov DO, Shabalov NP, Petrenko IuV. Diagnosis and treatment of hypoglycemia in newborns: Guidelines. SPb., 2015. Russian (Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Диагностика и лечение гипогликемии у новорожденных: Метод. реком. СПб., 2015.)
2. . Shabalov NP. Diagnostics and treatment of endocrine diseases in children and adolescents: handbook /ed. NP Shabalov. M.: MEDpress-inform, 2021. 456 p. Russian (Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Справочник /под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕД-пресс-информ, 2021. 456 с.)
3. . Dedov II, Peterkova VA. Pediatric endocrinologist reference book. M.: Litterra, 2020. 528 p. Russian (Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2020. 528 с.)
4. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases /ed. Dedov II, Peterkova VA. M.: Praktika, 2014. 442 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями /под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.)
5. Taranushenko TE, Kiseleva NG, Lazareva OV, Kalyuzhnaya II. Hypoglycemia in neonates: a review of the literature and a case report. *Problems of Endocrinology*. 2019; 65(4): 251-262. Russian (Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Лазарева О.В., Калюжная И.И. Гипогликемии у новорожденных: обзор литературы и описание клинического случая //Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65, № 4. С. 251-262.)
6. . Melikyan MA, Kareva MA. Congenital hyperinsulinism. A guide for doctors. 2017. 28 p. Russian (Меликян М.А., Карева М.А. Врожденный гиперинсулинизм. Пособие для врачей. 2017. 28 с.)
7. . DeLeon DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3(1): 57-68.
8. . Ivanov DO. Disorders of glucose metabolism in newborns. SPb., 2011. Russian (Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных. СПб., 2011.)
9. Shabalov NP. Neonatology. Tutorial. In 2 volumes. Vol. 1. M.: GEOTAR-Media, 2020. 704 p. (Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. В 2 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 704 с.)
10. Dedov II. Pediatric Endocrinology Guide /ed. II Dedova, VA Peterkova. M.: Universum Publishing, 2006. Russian (Дедов И.И. Руководство по детской эндокринологии /под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Универсум Паблишинг, 2006.)
11. Brook CGD, Braun SR. A Guide to the Practice of Paediatric Endocrinology. M.: GEOTAR-Media, 2009. 352 p. Russian (Брук Ч.Г.Д., Браун С.Р. Руководство по детской эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.)
12. Pal'chik AB, Shabalov NP. Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn. M.: MEDpress-inform, 2020. 304 p. Russian (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2020. 304 с.)

13. Volodin N.N. Neonatology: National guidelines. Short edition. М.: GEOTAR-Media, 2019. 896 p. (Володин Н.Н. Неонатология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 896 с.)
14. Dedov II, Melnichenko GA. Endocrinology: National leadership. Short edition. М.: GEOTAR-Media, 2020. 832 p. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 832 с.)
15. Kravets EB, Samoylova YuG, Saprina TV, Gorbatenko EV, Oleynik OA. Neonatal endocrinology. Aspects of clinic, diagnosis, treatment: Study guide. Tomsk, 2005. 196 p. Russian (Кравец Е.Б., Самойлова Ю.Г., Саприна Т.В., Горбатенко Е.В., Олейник О.А. Неонатальная эндокринология. Аспекты клиники, диагностики, лечения: Учебное пособие. Томск, 2005. 196 с.)
16. Dedov II, Melnichenko GA, Fadeev VV. Endocrinology. Textbook. М.: Litterra, 2020. 416 p. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник. М.: Литтерра, 2020. 416 с.)
17. Dedov II. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus /ed. II Dedov, MA Shestakova, AYu Mayorov. Clinical guidelines. М., 2019. Russian (Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом /под ред. И.И. Дедова, М.А. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Клинические рекомендации. М., 2019.)
18. Lubchenko LO, Bard H. Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics*. 1971; 47: 831-838.
19. Anderson DM, Kliegman RM. The relationship of neonatal alimention practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol*. 1991; 8: 62-67.
20. Mejri A, Dorval VG, Nuyt AM et al. Hypoglycemia in term newborns with a birth weight below the 10th percentile. *Paediatr Child Health*. 2010; 15(5): 271-275.
21. Nicholl R. What is the normal range of blood glucose concentrations in healthy term newborns? *Arch Dis Child*. 2003; 88: 238-239.
22. Heck LJ, Erenburg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *J. Pediatr*. 1987; 110: 119-122.
23. Achoki R, Opiyo N, English M. Mini-review: Management of hypoglycaemia in children aged 0-59 months. *J Trop Pediatr*. 2010; 56(4): 227-234.
24. Solodkova IV, Mel'nikova LN, Parshina NV, et al. Children from mothers with diabetes. Diabetes mellitus in newborns. Clinical guidelines. 2016. Russian (Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В. и др. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации. 2016.
25. Peterkova AV, Vitebskaya AV, Geppe NA, et al. Pediatrician's Handbook of Pediatric Endocrinology: Methodological Guide. М., 2016. 140 p. Russian (Петеркова В.А., Витебская А.В., Геппе Н.А. и др. Справочник педиатра по детской эндокринологии: Методическое пособие. М., 2016. 140 с.)
26. Alimova IL. Neonatal carbohydrate metabolism disorders: a personalized approach to diagnosttes and treatment. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2019; 6: 6-10. Russian (Алимова И.Л. Нарушения углеводного обмена в неонатальном периоде: персонализированный подход к диагностике и лечению //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. № 6. С. 6-10.)
27. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrin Metab*. 2009; 94(3): 741-745.
28. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, Esler AL, Hay WW. Jr Glucose suppression of insulin secretion in chronically hyperglycemic fetal sheep. *Pediatr Res*. 1995; 38: 754-762.
29. World Health Organization: <https://who.int/>
30. Yukina MYu, Nuraliyeva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 2017; 63(4): 245-256. Russian (Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) //Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 4. С. 245-256.)
31. Baranov AA. Pediatrics. National leadership. Short edition. М.: GEOTAR-Media, 2015. 768 p. Russian (Баранов А.А. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 768 с.)
32. Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical guidelines – protocols for the management of patients with congenital adrenal cortex dysfunction in childhood. *Problems of Endocrinology*. 2014; 2: 42-46. Russian (Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте //Проблемы эндокринологии. 2014. № 2. С. 42-46.)
33. Ivanov DO, Mavropulo TK. Clinical guidelines for the management and therapy of newborns with adrenal diseases. 2016. Russian (Иванов Д.О., Мавропуло Т.К. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с заболеваниями надпочечников. 2016.)
34. Fox RE, Redstone D. Sources of error in glucose determinations in neonatal blood by glucose oxidase methods, including dextrostix. *Am J Clin Pathol*. 1976; 66: 658-666.
35. Mishchenko OI, Moses VG, Kosinova MV, Blagoveshchenskaya OP, Moses KB, Rudaeva EV, Elgina SI. Gestational diabetes mellitus – modern concepts of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and prevention of complications. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2020; 1: 111-120. Russian (Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В., Благовещенская О.П., Мозес К.Б., Рудаева Е.В., Елгина С.И. Гестационный сахарный диабет – современные представления об

эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений //Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 111-120.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ВЕДЕРНИКОВА Алена Владимировна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел.: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: cmombilla@gmail.com

МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mnn1911@mail.ru	MINYAYLOVA Natalia Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor for department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mnn1911@mail.ru
ЖЕЛЕЗНЯК Ольга Сергеевна, врач педиатр, детский эндокринолог, педиатрическое специализированное отделение, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: olga90_okb@mail.ru	ZHELEZNYAK Olga Sergeevna, pediatrician, pediatric endocrinologist, pediatric specialized department, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: olga90_okb@mail.ru
РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru	ROVDA Yuriy Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, professor for department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru
ВЕДЕРНИКОВА Алена Владимировна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: cmombilla@gmail.com	VEDERNIKOVA Alena Vladimirovna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: cmombilla@gmail.com
ШМАКОВА Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: shmakova.olg@yandex.ru	SHMAKOVA Olga Valerievna, candidate of medical sciences, docent, head of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: shmakova.olg@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 16.06.2021 г.

Парфёнова Я.А., Шибельгут Н.М., Артымук Н.В.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
г. Кемерово, Россия

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

Цель исследования – оценить влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин, а также выявить взаимосвязь ее степени тяжести и частоты нарушений менструального цикла.

Материалы и методы. Дизайн исследования: одномоментное поперечное. Метод исследования: интервьюирование по телефону, выкопировка данных из медицинских карт стационарного больного F003/U. В исследование включены 83 женщины, которые получали стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением ППП «Microsoft Excel 2007».

Результаты. Частота нарушений менструального цикла через 3-6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 была существенно выше, чем у этих пациенток до заболевания, как за счет олигоменореи и аменореи, так и за счет аномальных маточных кровотечений. Частота нарушений менструального цикла зависела от степени тяжести перенесенной инфекции.

Заключение. НКИ COVID-19 оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Необходимы дальнейшие углубленные исследования в этом направлении.

Ключевые слова: COVID-19; репродуктивное здоровье; менструальная функция; олигоменорея; аномальные маточные кровотечения

Parfenova Ya.A., Shibelgut N.M., Artyumuk N.V.
Kemerovo State Medical University,
Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,

THE IMPACT OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ON WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH

The aim of the study – assess the impact of COVID-19 on women's reproductive health and identify the relationship between its severity and the incidence of menstrual disorders.

Materials and methods. Study design: single-point cross-section. Research method: interviewing by phone, copying data from medical records of an inpatient patient. F003/U. The research included 83 women who received hospital treatment concerning NCI COVID-19. Statistical processing of the obtained data was carried out using the application package "Microsoft Excel 2007".

Conclusion. The NCI COVID-19 has a negative impact on women's reproductive health. Further in-depth research is needed in this direction.

Key words: COVID-19; reproductive health; menstrual function; oligomenorrhea; abnormal uterine bleeding

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Заболевание, вызванное новым вирусным патогеном – коронавирусом 2 острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS CoV-2), стремительно охватило весь мир и явилось серьезным испытанием для систем здравоохранения, экономики и жизни населения большинства стран [1]. Результаты проведенных в настоящее время исследований показали, заболеваемость у беременных женщин COVID-19 в 3 раза выше, чем в общей популяции [1, 2]. Более того, беременные женщины характеризуются более тяжелым ее течением относительно небеременных женщин аналогичного возраста. У беременных с COVID-19 возможно внезапное

развитие критического состояния на фоне стабильного течения заболевания [3]. Доказано влияние COVID-19 на системы кровообращения, дыхания, гемостаза, а также иммунную и нервную системы [4].

В настоящее время недостаточно изучен вопрос влияния новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. Предполагается, что это заболевание может оказывать как непосредственное влияние на менструальную и репродуктивную функции у женщин путем воздействия на рецепторы ангиотензиопреобразующего фермента 2 (ACE2), который широко экспрессируется в яичниках, матке, влагалище, так и опосредовано, за счет массивной терапии заболевания [5]. Предполагается, что COVID-19 может нарушать репродуктивную функцию женщины за счет

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-36-40

Парфёнова Я.А., Шибельгут Н.М., Артымук Н.В. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 36-40.

регулирования ACE2. Нельзя исключить потенциального влияния вируса на гаметы и сперматозоиды и последующие результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [6, 7].

Существует предположение, что белок-шип (spike protein) COVID-19 специфически нацелен на ACE2, устраняя сигнал для Р1ЗК/АКТ, тем самым ставя под угрозу жизнеспособность сперматозоидов [8].

Кроме того, имеющиеся в настоящее время опубликованные данные позволяют судить о негативном влиянии пандемии COVID-19 на сексуальную функцию женщин [9-12]. По данным исследования Li K (2020), проведенного в больнице Тунцзи г. Пекин, у 28 % женщин репродуктивного возраста после перенесенной инфекции COVID-19 наблюдались нарушения менструального цикла, у 25 % – изменение менструального объема и у 19 % – удлинение цикла [13].

Цель исследования – оценить влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин, а также выявить взаимосвязь степени ее тяжести и частоты нарушений менструального цикла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование путем интервьюирования по телефону, анализа историй болезни. Критерии включения в исследование: женщины в возрасте 18-55 лет, выздоровление после подтвержденной НКИ COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени, желание участвовать в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 55 лет, отсутствие критериев выздоровления НКИ COVID-19, срок выздоровления менее 1 месяца и более 6 месяцев, отсутствие желания участвовать в опросе.

В исследование включены женщины ($n = 83$), которые получали стационарное лечение по поводу НКИ COVID-19 в условиях инфекционного госпиталя ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.М. Беляева» с июня по август 2020 г. Все пациентки были интервьюированы через 3 месяца после выздоровления (два отрицательных теста на COVID-19 методом ПЦР). Данные об особенностях течения заболевания и его лечения были получены при выкопировке данных из медицинских карт стационарного больного Ф003/У. Степень тяжести заболевания оценивалась в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [14].

Средний возраст женщин составил $43,1 \pm 9,02$ лет, Me 45 [22,0; 55,0]. Из них 20 (24,1 %) женщин было в постменопаузе. На момент проведения исследования менструировали 63 (75,9 %). Средний возраст менархе составил $13,2 \pm 1,5$ лет, Me 13,0 [9,0; 18,0].

Среднее количество беременностей у обследованных женщин составило $3,0 \pm 3,6$, Me 2 [0; 30,0], количество родов – $1,6 \pm 0,9$, медиана 2 [0; 5]. На момент исследования гинекологические заболевания

в анамнезе имели 45 (54,2 %) женщин. Миома зарегистрирована у 21 (25,3 %), эндометриоз – у 10 (12,1 %), кисты яичников – у 9 (10,8 %), СПКЯ – у 3 (3,6 %). Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) до заболевания принимали 12 (14,5 %) женщин.

Во время заболевания НКИ COVID-19 прием КОК прекращен у 5 (6 %) женщин, все пациентки возобновили прием КОК после выздоровления. У женщин в постменопаузе через 3 месяца не выявлено изменений со стороны репродуктивной системы после перенесенной НКИ COVID-19. Менопаузальную гормональную терапию (МГТ) до заболевания получали 3 (3,6 %) женщины.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Значения интервальных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR: 25-й и 75-й перцентили). Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Краткая характеристика женщин, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Все пациентки, включенные в исследование, имели поражение легких различной степени по компьютерной томографии (КТ).

Минимальный объем/распространенность < 25 % объема легких (КТ-1) зарегистрирован у 50 (60,2 %), средний объем/распространенность 25-50 % объема легких (КТ-2) – у 29 (34,9 %), значительный объем/распространенность 50-75% объема легких – у 4 (4,8 %).

Пациенткам с КТ-1 назначалась противовирусная терапия (арбидол, фавипиравир) в 9 (56,3 %) случаях, с КТ-2 – в 5 (41,7 %) случаях, с КТ-3 – у всех пациенток.

Антибактериальная терапия монокомпонентная проводилась 3 (18,8 %) пациенткам с КТ-1, и 1 (8,3 %) пациентке с КТ-2; двухкомпонентная – 9 (56,3 %) пациенткам с КТ-1, 3 (25,0 %) пациенткам с КТ-2; трехкомпонентная – 4 (25 %) пациенткам с КТ-1, 8 (66,7 %) пациенткам с КТ-2, 2(100 %) пациенткам с КТ-3.

Все пациентки получали антикоагулянтную терапию. Глюкокортикоиды и кислородотерапию получали все пациентки с КТ-2 и КТ-3. Пациентки с КТ-1 получали глюкокортикоиды в 4 (25,0 %) случаях, кислородотерапию – в 15 (93,8 %) случаях. Генноинженерные биологические препараты в группе КТ-1 получали 3 (18,8 %) пациентки, в группе КТ-2 также 3 (25 %) пациентки. Комбинацию глюкокортикоидов и генноинженерных биологических препаратов получали пациентки с КТ-2 в 2 (16,7 %) случаях, а пациентки с КТ-3 – в 1 (50 %) случае.

Таблица 1
Характеристика и лечение НКИ COVID-19 у пациентов
Table 1
Characteristic and treatment of NCI COVID-19 in patients

Критерии	Степень поражения легких по КТ		
	КТ-1 n1 = 50 (60,2 %)	КТ-2 n2 = 29 (35 %)	КТ-3 n3 = 4 (4,8 %)
Степень тяжести COVID-19	42cv2 (100 %)*		
Нарушения менструального цикла	16 (32 %)	12 (41,4%)	2 (50%)
Противовирусная терапия:	9 (56,3 %)	5 (41,7 %)	2 (100 %)
Арбидол	5 (31,3 %)	3 (25,0 %)	1 (50 %)
Фавипиравир	4 (25,0 %)	2 (16,7 %)	1 (50 %)
Антибиотикотерапия:			
Монотерапия	3 (18,8 %)	1 (8,3 %)	0
(Цефтриаксон; Левофлоксацин)			
Двухкомпонентная	9 (56,3 %)	3 (25,0 %)	0
(Азитромицин + Цефтриаксон; Левофлоксацин + Цефтриаксон; Линезонид + Цефтриаксон)			
Трехкомпонентная	4 (25 %)	8 (66,7 %)	2 (100%)
(Азитромицин + Цефтриаксон + Левофлоксацин)			
Антикоагулянты:			
Фраксиларин	4 (25,0%)	4 (33,3%)	2 (100%)
Эниксум	12 (75,0%)	8 (66,7%)	0
Глюкокортикостероиды (ГК) и генноинженерные биологические препараты (ГИБП):			
ГК	4 (25,0 %)	5 (41,7 %)	1 (50,0 %)
ГИБП	3(18,8 %)	3 (25,0 %)	0
ГК + ГИБП	0	2 (16,7 %)	1 (50,0 %)
Инсуффляция кислорода	15 (93,8 %)	12 (100 %)	2 (100 %)

Примечание (Note): * - $\chi^2 = 36,618$; $p < 0,01$.

Исследования, проведенные в Китае, показали, что антибиотики и глюкокортикостероиды не оказывают влияния на репродуктивную систему женщин [15]. В то время как применение антикоагулянтов может приводить к увеличению количества менструальных нарушений [16].

Характеристика менструального цикла до НКИ COVID-19 и после выздоровления представлена в таблице 2.

Через 3-6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 отмечалось статистически значимое увеличение частоты НМЦ с 33,4 % до 73,4 % ($p = 0,002$; $\chi^2 = 9,643$)

В среднем, зарегистрировано увеличение как продолжительности цикла – с $26,4 \pm 3,8$ дней до $32,6 \pm 12,6$ дней ($p = 0,542$; $\chi^2 = 0,373$), так и продолжительности менструации – с $4,7 \pm 1,7$ дней до $5,9 \pm 4,4$ дней ($p = 0,013$; $\chi^2 = 6,239$).

При этом зарегистрировано как увеличение частоты олигоменореи – с 8 (26,7 %) до 12 (40 %) случаев ($p = 0,274$; $\chi^2 = 1,200$) и аменореи – с 0 до 2 (6,7 %) случаев ($p = 0,151$; $\chi^2 = 2,069$), так и АМК – с 2 (6,7 %) до 8 (26,7 %) случаев ($p = 0,038$; $\chi^2 = 4,320$).

Частота нарушений менструального цикла в зависимости от степени поражения легких через 3-6 мес. после перенесенной НКИ COVID-19 представлена на рисунке.

Частота нарушений менструального цикла у пациенток с КТ-1 – 32,0 %, у пациенток с КТ-2 – 41,2 %, у пациенток с КТ 3 – в 50 % случаев.

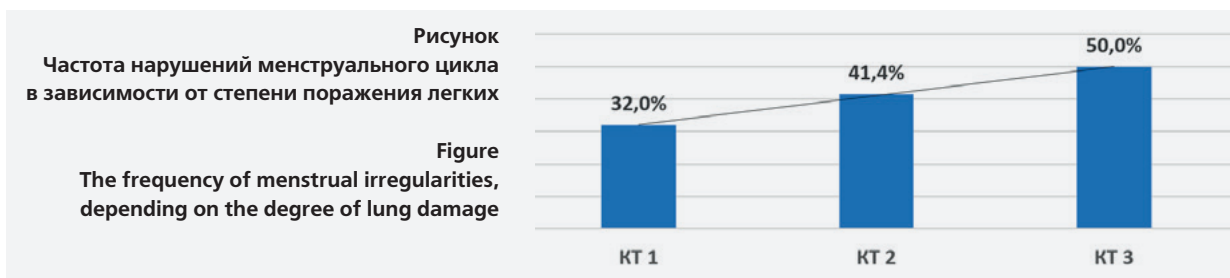
После COVID-19 объем кровопотери во время менструации и характер болезненности изменился у 23 (76,7 %) и 16 (53,3 %) женщин соответственно. Более частыми нарушениями менструального цикла были олигоменорея и аномальные маточные кровотечения (табл. 2). В то время как в исследованиях женщины, неинфицированные COVID-19, не сообщали об изменении продолжительности менструального цикла [17]. Также, помимо воздействия COVID-19 на рецепторы АПФ-2, одной из причин нарушения менструальной функции является увеличение стрессовых гормонов во время пандемии [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота нарушений менструального цикла через 3-6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 была существенно выше, чем у этих пациенток до заболевания, как за счет олигоменореи и аменореи, так и за счет аномальных маточных кровотечений. Частота нарушений менструального цикла зависела от степени тяжести перенесенной инфекции. Необходимы дальнейшие углубленные исследования для выяснения причины этих расстройств.

Таблица 2
Характеристика менструального цикла до НК COVID-19 и после выздоровления
Table 2
Menstrual cycle characteristics before NCI COVID-19 and after recovery

Критерии	До (n = 30)	После (n = 30)	P
Продолжительность цикла	26,4 ± 3,8 дней	32,6 ± 12,6 дней	P = 0,542; $\chi^2 = 0,373$
Продолжительность менструации	4,7 ± 1,7 дней	5,9 ± 4,4 дней	P = 0,013; $\chi^2 = 6,239$
Частота нарушений менструального цикла:	10 (33,4 %)	22 (73,4 %)	P = 0,002; $\chi^2 = 9,643$
олигоменорея	8 (26,7 %)	12 (40 %)	P = 0,274; $\chi^2 = 1,200$
аменорея	0	2 (6,7 %)	P = 0,151; $\chi^2 = 2,069$
АМК	2 (6,7 %)	8 (26,7 %)	P = 0,038; $\chi^2 = 4,320$



Информация о финансировании и конфликте интересов
Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Shifman EM. Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts. *Gynecology*. 2020; 22(5): 6-11. Russian (Белокриницкая Т.Е., Артымуков Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов //Гинекология. 2020. Т. 22, № 5. С. 6-11.)
2. Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Frolova NI, Surina MN. Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 in Siberia and the Russian Far East. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 2: 1-4. DOI: 10.1080/14767058.2021.1881954.
3. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020; 136(1): 52-55.
4. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021; 101(1): 303-318. DOI: 10.1152/physrev.00024.2020.
5. Hadchan SB, Popli P, Maurya VK, Kommagani R. The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization. *Biol Reprod*. 2021; 104(2): 336-343. DOI: 10.1093/biolre/iaaa211.
6. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020; 26(6): 367-373. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030.
7. Anifandis G, Messini CI, Daponte A, Messinis IE. COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(2): 157-159. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.05.001.
8. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2021; 9(1): 48-52. DOI: 10.1111/andr.12859.
9. Riley T, Sully E, Ahmed Z, Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health In Low- and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2020; 46: 73-76. DOI: 10.1363/46e9020.

10. Ibarra FP, Mehrad M, Di Mauro M, Godoy MFP, Cruz EG, Nilforoushzadeh MA, Russo GI. Impact of the COVID-19 pandemic on the sexual behavior of the population. The vision of the east and the west. *Int Braz J Urol.* 2020; 46(suppl.1): 104-112. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S116.
11. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol.* 2020; 136(1): 52-55.
12. Artymuk NV, Surina MN, Atalyan AV, Moamar A. Covid-19 and sexual function of women. A review. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020; 5(4): 126-132. Russian (Артымук Н.В., Сурина М.Н., Аталян А.В., Моамар А. Влияние новой коронавирусной инфекции на сексуальную функцию женщин. Обзор литературы //Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 5(4): 126-132. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-126-132).
13. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online.* 2021; 42(1): 260-267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
14. Temporary methodological recommendations «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)». Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation version 1010 (08.02.2021). 44-47 с. Russian (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Письмо МЗ РФ версия 10 (08.02.2021). 44-47 с.)
15. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online.* 2020; 41(1): 89-95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
16. Von Beckerath O, Paulitschek AM, Kröger K, Kowall B, Santosa F, Stang A. Increasing use of anticoagulants in Germany and its impact on hospitalization rates for genitourinary bleeding. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 49(4): 533-539. DOI: 10.1007/s11239-020-02061-3.
17. Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 642755. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ПАРФЁНОВА Яна Андреевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: yanachka_titova@list.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ПАРФЁНОВА Яна Андреевна, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: yanachka_titova@list.ru

PARFENOVA Yana Andreevna, clinical resident, G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: yanachka_titova@list.ru

ШИБЕЛЬГУТ Нонна Марковна, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерской помощи ГАУЗ КО КОКБ им. С.М. Беляева, г. Кемерово, Россия.
E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

SHIBELGUT Nonna Markovna, candidate of medical sciences, deputy chief physician for obstetric care of the S.Kuzbass Regional Clinical Hospital named by M. Belyaev, Kemerovo, Russia.
E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: artymuk@gmail.com ORCID: 0000-0001-7014-6492

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: artymuk@gmail.com ORCID: 0000-0001-7014-6492

Статья поступила в редакцию 30.05.2021 г.

Аильбаева Н.М., Алимбаева А.Р., Тайоразова Г.Б., Танатаров С.З., Ахметжанова Д.О.,
Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А.
НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан,
Алтайский Государственный Медицинский Университет,
г. Барнаул, Россия

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АСФИКСИЮ ПО Г. СЕМЕЙ (РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН)

Цель – оценить состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся в асфиксии.

Стратегия исследования. Проведено одномоментное ретро- и проспективное исследование.

Основная группа, критерии включения: новорожденные, рожденные в асфиксии, не способные начать или поддерживать нормальное самостоятельное дыхание сразу после рождения вследствие нарушения оксигенации во время схваток и родов; новорожденные с тяжелой асфиксией (пульс при рождении менее 100 уд/мин, замедляющийся или устойчивый, дыхание отсутствует или затруднено, кожа бледная, мышцы атоничны, оценка по шкале Апгар 0-3 балла через 1 минуту после рождения); новорожденные со средней или умеренной асфиксией (нормальное дыхание в течение 1-й минуты после рождения не установилось, но частота сердцебиений 100 уд/мин или более, незначительный мышечный тонус, незначительный ответ на раздражение, оценка по шкале Апгар 4-7 баллов через 1 минуту после рождения) – в количестве 76 детей.

Контрольная группа, критерии включения: новорожденные дети, рожденные без асфиксии, то есть способные начать или поддерживать нормальное самостоятельное дыхание сразу после рождения. Контрольная группа включает 165 новорожденных, в соотношении 2 : 1 к основной группе.

Критерии исключения: многоплодие, врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью, многоплодная беременность.

Результаты. Угрожающее состояние плода (обструкция родов) в контрольной группе составила 18,4 % (n = 14), в основной группе – 21,2 % (n = 35), что определяет проведение своевременных необходимых мероприятий врачом акушером-гинекологом. Также выявлена особенность кислотно-основного состояния, наличие декомпенсированного метаболического ацидоза у новорожденных, перенесших асфиксию при рождении, что усугубляет тяжесть состояния и перинатального исхода.

Ключевые слова: асфиксия; новорожденные; доношенные дети; перинатальный период

Ailbayeva N.M., Alimbayeva A.R., Tayorazova G.B., Tanatarov S.Z., Akhmetzhanova D.O., Lobanov Yu.F.,
Skudarnov E.V., Strozenko L.A.

NAO «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

FEATURES OF THE PERINATAL PERIOD OF NEWBORNS WHO UNDERWENT ASPHYXIA IN SEMEY (REPUBLIC OF KAZAKHSTAN)

Objective – to assess the health status of children born in the first year of life with asphyxia.

Research strategy: a single. Stage retro-and prospective study was conducted.

Main group, inclusion criteria: newborns born with asphyxia, unable to start or maintain normal independent breathing immediately after birth due to impaired oxygenation during labor and delivery; newborns with severe asphyxia (pulse at birth less than 100 beats/min, slow or steady, breathing is absent or difficult, skin is pale, muscles are atonic, Apgar score 0-3 points 1 minute after birth); newborns with moderate or moderate asphyxia (normal breathing within 1 minute after birth was not established, but the heart rate of 100 beats/min or more, slight muscle tone, slight response to irritation, Apgar score 4-7 points 1 minute after birth) – in the number of 76 children.

Control group, inclusion criteria: newborns born without asphyxia, that is, are able to start or maintain normal independent breathing immediately after birth. The control group includes 165 newborns, in a ratio of 2 : 1 to the main group.

Exclusion criteria: multiple pregnancies, birth defects incompatible with life, multiple pregnancies.

Results. The threatening condition of the fetus (obstruction of labor) in the control group was 18.4 % (n = 14), in the main group it was 21.2 % (n = 35), which determines the timely implementation of necessary measures by an obstetrician-gynecologist. It also revealed the peculiarity of the acid-base state, the presence of decompensated metabolic acidosis in newborns who suffered asphyxia at birth, which exacerbates the severity of the condition and the perinatal outcome.

Key words: asphyxia; newborns; full-term children; perinatal period

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-41-47

Аильбаева Н.М., Алимбаева А.Р., Тайоразова Г.Б., Танатаров С.З., Ахметжанова Д.О., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А. Особенности перинатального периода новорожденных, перенесших асфиксию по г. Семей (Республика Казахстан) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 41-47.

Определяющим перинатальную патологию и смертность новорожденных, рожденных в асфиксии, является внутриутробная гипоксия [1]. Перинатальная гипоксия является основной причиной развития синдрома дезадаптации у новорожденных, что является начальным звеном в формировании перинатального поражения мозга у детей первого года жизни. [2]. В структуре неврологических заболеваний детей первого года жизни перинатальная патология центральной нервной системы занимает 1-е место – 60-68 % [1]. При этом, более 60-80 % всех заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) связано с перинатальной гипоксией плода. По данным разных авторов, частота гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей варьирует в пределах от 8 до 18 % [3].

Все более актуальным становится такое направление научных исследований, как изучение адаптационных процессов в раннем неонатальном периоде, которые во многом определяют дальнейшее психическое и моторное развитие ребенка. При этом необходимо учитывать, что длительное воздействие гипоксии на плод еще не означает, что в итоге у ребенка будут отмечены нарушения психомоторного развития в последующем [4].

Исход перинатальной патологии мозга зависит не только от ранней диагностики, своевременной комплексной терапии, но и этапной реабилитации, когда наибольшая эффективность реабилитационных воздействий на организм ребенка с перинатальными поражениями головного мозга достигается при их раннем использовании и на протяжении первого года жизни [5].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю новорожденных приходится 45 % всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет. Большинство всех случаев смерти в неонатальный период (75 %) происходит на первой неделе жизни, а 25-45 % из них – в течение первых 24 часов. До двух третей случаев смерти новорожденных можно предотвратить путем использования известных эффективных мер охраны здоровья при родах и в течение первой недели жизни [6].

По данным Комитета по статистике Республики Казахстан, показатель младенческой смертности (МС) в 2019 году снизился на 8,4 %, составив 8,6 на 1000 родившихся живыми против 9,39 ‰ в 2018 году. Показатель МС по Восточно-Казахстанской Области в 2019 году составил 7,3 ‰, за 2018 год – 9,1 ‰ (в республике – 8,6 ‰), за 2020 год – 8,9 ‰. Ведущими причинами младенческой смертности являются состояния, возникающие в перинатальном периоде – 57,3 %, врожденные пороки развития – 23,4 %, «прочие» заболевания – 5,8 %, несчастные случаи – 4,6 %.

Наряду со снижением смертности, отмечается повышение риска развития инвалидизирующих осложнений у выживших новорожденных детей. Так, Вермонт-Оксфордская сеть в 2016 году опубликовала данные по 6198 недоношенным массой 401-1000 грамм из 33 медицинских центров США за

предшествующие 24 месяца. За период наблюдения умерли 88 младенцев (1,4 %), еще у 34 % новорожденных констатирована глубокая инвалидность, ассоциированная, прежде всего, с тяжелыми перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ) и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК). Исходя из всего вышеупомянутого, особое значение приобретает терапия критических состояний новорожденных в профилактике инвалидизации и танатогенезе развития.

По данным экспертов ВОЗ, одно из ведущих мест в структуре перинатальной смертности принадлежит внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах, которые составляют около 48 %, при этом 1,0-1,5 % родившихся детей переносят асфиксию плода средней или тяжелой степени с развитием последующей гипоксически-ишемической энцефалопатией и поражением других органов. Таким образом, несмотря на большое количество исследований, остаются актуальными вопросы о состоянии здоровья детей, перенесших гипоксию и асфиксию при рождении, в первый год жизни.

Цель – оценить состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся в асфиксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнена в Некоммерческом акционерном обществе «Медицинский университет Семей» на базе Перинатального центра (ПЦ) г. Семей Республики Казахстан. По данным Перинатального центра г. Семей, за 2019 год всего родилось 8192 новорожденных.

Критерии включения: Новорожденные, рожденные в асфиксии, не способные начать или поддерживать нормальное самостоятельное дыхание сразу после рождения вследствие нарушения оксигенации во время схваток и родов; новорожденные с тяжелой асфиксией (пульс при рождении менее 100 ударов/минуту, замедляющийся или устойчивый, дыхание отсутствует или затруднено, кожа бледная, мышцы атоничны, оценка по шкале Апгар 0-3 балла через 1 минуту после рождения); новорожденные со средней или умеренной асфиксией (нормальное дыхание в течение 1-й минуты после рождения не установилось, но частота сердечбиений 100 ударов/мин или более, незначительный мышечный тонус, незначительный ответ на раздражение, оценка по шкале Апгар 4-7 баллов через 1 минуту после рождения) в количестве 76 детей.

Контрольная группа: новорожденные дети, рожденные без асфиксии, то есть способные начать или поддерживать нормальное самостоятельное дыхание сразу после рождения. Контрольная группа включает 165 новорожденных, в соотношении 1 : 2 к основной группе.

Критерии исключения: многоплодие, врожденные пороки развития (ВПП) несовместимые с жизнью, многоплодная беременность.

Дизайн исследования: одномоментное ретро- и проспективное исследование.

Статистический анализ полученных данных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS (Statistical Paskage for the Social Sciences), версия 20.0. На этапе исследования проводился анализ полученных данных с помощью стандартной четырехпольной таблицы. Для проверки статистической значимости различий между группами «случай» и «контроль» используется критерий χ^2 Пирсона, а отношение шансов рассчитывается с учетом 95% доверительного интервала. Непрерывные данные представлены в виде (M) и стандартного отклонения (CO).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Новорожденные, рожденные в асфиксии, зачастую пребывают в критическом состоянии и нуждаются в реанимационных мероприятиях. Дыхательная недостаточность при рождении может носить постасфиктический или постаспирационный характер, но не исключено, что эти патологические состояния являются следствием инфекции. Поэтому становится очень важной тщательная оценка анамнеза и выделение в нем инфекционных факторов, обследование матерей для исключения наличия внутриутробной инфекции (ВУИ) и проведение комплексной терапии, что значительно снизит риск возможных инфекционных осложнений.

Угрожающее состояние плода (обструкция родов) в контрольной группе составила 18,4 % (n = 14), в основной группе составила 21,2 % (n = 35) ($\chi^2 = 54,697$; p < 0,05).

Оценка состояния ребенка по шкале Апгар при рождении в конце первой минуты в основной группе один балл был выставлен 4 % (n = 3) детей, два балла было выставлено 13,1 % (n = 10), три балла выставлено 5,3 % (n = 4), четыре балла выставлено 25 % (n = 19), пять баллов было выставлено 18,4 % (n = 14), шесть баллов было выставлено 11,8 % (n = 9), семь баллов выставлено 22,4 % (n = 17), восемь баллов не было ни у кого. Оценка состояния ребенка по шкале Апгар при рождении в конце первой минуты в контрольной группе семь баллов выставлено 94,1 % (n = 227) детей, восемь баллов выставлено 5,8 % (n = 14). На рисунке 1 представлены данные шкалы Апгар на 1-й минуте (рис. 1).

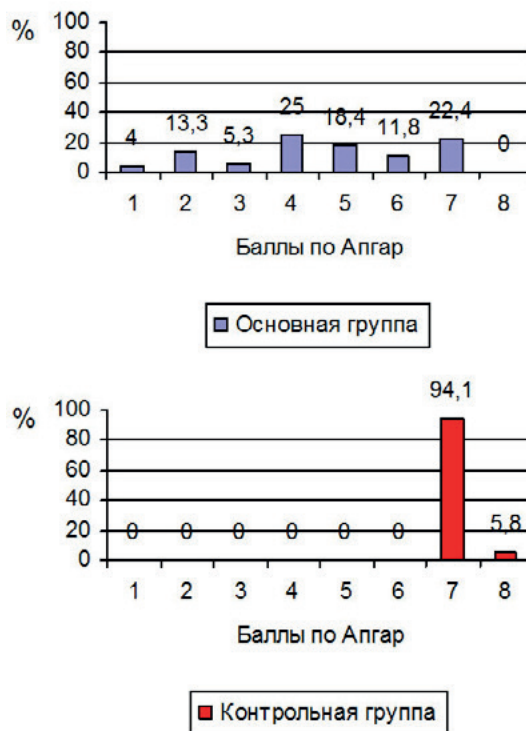
Оценка состояния ребенка по шкале Апгар при рождении на пятой минуте в основной группе: два балла было выставлено 1,3 % (n = 1) детей, три балла выставлено 13,4 % (n = 11), четыре балла выставлено 9,2 % (n = 7), пять баллов было выставлено 14,4 % (n = 12), шесть баллов было выставлено 10,5 % (n = 8), семь баллов выставлено 25 % (n = 19), восемь баллов 21,0 % (n = 16), девять баллов выставлено 5,2 % (n = 4) детей. Оценка состояния ребенка по шкале Апгар при рождении на пятой минуте в контрольной группе: семь баллов выставлено 69,2 % (n = 167) детей, восемь баллов было выставлено 22,8 % (n = 55), девять баллов было выставлено 7,9 % (n = 19) детей. На рисунке

2 представлены данные шкалы Апгар на 5-й минуте (рис. 2).

Средний возраст матери в основной группе был 29 лет (95% ДИ: 27,1-30,6) CO = 6,895. Самой молодой маме было 17 лет, самой старшей маме был 41 год. Средний возраст матери в контрольной группе 29,6 лет (95% ДИ: 28,1-29,7) CO = 6,348. Самой молодой маме было 18 лет, самой старшей маме было 44 года. При проведении однофакторного анализа средних возрастов матери (степень асфиксии) получены следующие данные: в асфиксии средней степени рождались дети у женщин, которые имели средний возраст M = 31,13 (SD = 7.474), в асфиксии тяжелой степени средний возраст составил M = 28.56 (SD = 7,172); F = 1,342; p = 0,263 (табл. 1).

В основной группе реанимационные мероприятия проводились в 100 % (n = 76) случаев, в группе контроля реанимационные мероприятия потребовались 29,7 % (n = 49) ($\chi^2 = 27.206$; p < 0,001). В 88,2 % (n = 67) была потребность в респираторной терапии в исследуемой группе, а в контрольной группе 52,7 % (n = 87) ($\chi^2 = 44.263$; p < 0,001). Дотация кислорода или проведение респираторной терапии с рождения, сопряженные с асфиксией при рождении, приводит к вторичному дефициту сурфактанта и повреждению легких. Следовательно,

Рисунок 1
Оценка детей по шкале Апгар на 1 минуте после рождения
Picture 1
Assessment of children on the Apgar scale at 1 minute after birth



вполне логично они могут служить прогностическим признаком развития пневмонии у новорожденных.

Проведение сурфактант заместительной терапии (СЗТ) в основной группе 59,2 % (n = 45), а в контрольной группе 23,6 % (n = 39) ($\chi^2 = 45.873$; $p < 0,001$) (табл. 2).

Газы крови пуповины и оценка кислот и оснований являются наиболее объективными параметрами метаболического состояния плода на момент его рождения. При выявлении особенностей газового состава крови и кислотно-основного состояния у новорожденных при рождении в основной группе преобладает декомпенсированный метаболический ацидоз ($p < 0,001$), что может являться прогностическим критерием, тяжести течения перинатального периода (табл. 3).

В основной группе частота патологии нервной и дыхательной систем выше (дети, рожденные в асфиксии), чем в контрольной группе (дети, рожденные без асфиксии) ($p < 0,001$).

В таблице 4 представлены данные о частоте родовых травм в изучаемых группах. В основной группе родовые травмы происходили статистически значимо чаще ($\chi^2 = 10,498$; $p = 0,001$), при этом на первом месте среди повреждений костно-мышечной системы преобладали кефалогематомы в обеих группах, затем переломы ключицы и руки. Других родовых травм (переломов шеи, нижних конечностей, сочетанных травм) в медицинской документации зарегистрировано не было (табл. 5).

Рисунок 2
Оценка детей по шкале Апгар на 5 минуте после рождения

Picture 2
Assessment of children on the Apgar scale at 5 minutes after birth

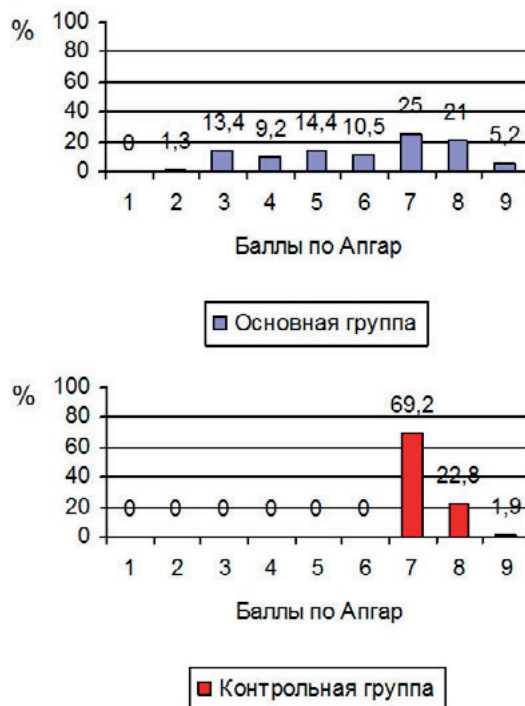


Таблица 1
Средний возраст матери и степень асфиксии ребёнка
Table 1
Average age of matter and degree of child asphyxia

Степень асфиксии	Средний возраст матери	p-value
Средняя	M = 31.13 (SD = 7.474)	F = 1.342; p = 0,263 (Однофакторный анализ)
Тяжелая	M = 28.56 (SD = 7.172)	
Нет	M = 29.23 (SD = 6.272)	

Таблица 2
Реанимационная помощь детям, родившимся в асфиксии, абс. число (%)
Table 2
Resuscitation care for children born with asphyxia, abs. number (%)

Переменные	Контрольная группа (n = 165)	Основная группа (n = 76)	P
Реанимационные мероприятия			
Да	49 (29,7)	76 (100)*	< 0,001
Нет	116 (70,3)	0	
Потребность в респираторной терапии			
Да	87 (52,7)	67 (88,2)	< 0,001
Нет	78 (47,3)	9 (11,8)	< 0,001
Введение сурфактанта			
Да	39 (23,6)	45 (59,2)	
Нет	126 (76,4)	31 (40,8)	< 0,001

Примечание: * – Различия между группами подсчитаны с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Note: * – Differences between groups were calculated using the Pearson χ^2 test.

Таблица 3
Особенности газового состава крови и кислотно-основного состояния, абс. число (%)
Table 3
Features of blood gas composition and acid-base state, abs. number (%)

Переменные	Контрольная группа (n = 165)	Основная группа (n = 76)	P
Ацидоз компенсированный			
Метаболический	4 (6,7)	4 (5,3)	
Респираторный	13 (32,1)	13 (17,1)	< 0,001
Нет	59 (61,2)	59 (77,6)	
Ацидоз субкомпенсированный			
Метаболический	6 (3,6)	3 (3,9)	
Респираторный	38 (23,0)	17 (22,4)	
Нет	121 (73,3)	56 (73,7)	
Ацидоз декомпенсированный			
Метаболический	0	55 (72,4)	
Респираторный	14 (8,5)	14 (18,4)	< 0,001
Нет	151 (91,5)	7 (9,2)	< 0,001

Таблица 4
Частота патологии у новорожденных в основной и контрольной группах, %, абс. число
Table 4
The frequency of pathology in newborns in the main and control groups, %, abs. number

Патология	Основная группа (n = 76)	Контрольная группа (n = 165)	χ^2	P
Церебральная ишемия	23,7 (31)	9,5 (6)	26,045	< 0,001
Врожденная пневмония	13,4 (20)	8,6 (5)	54,686	< 0,001
Транзиторное тахипноэ	10,3 (14)	3,7 (2)	12,453	< 0,001
Гипогликемия	19,8 (26)	0 (0)	98,511	< 0,001

Таблица 5
Частота родовых травм в основной и контрольной группах
Table 5
The frequency of birth injuries in the main and control groups

Вид травмы	Основная группа (n = 76)	Контрольная группа (n = 165)
Перелом ключицы	9,5 % (n = 13)	4,5 % (n = 3)
Перелом руки	0,4 % (n = 1)	1,1 % (n = 1)
Кефалогематома	12,5 % (n = 2)	8,6 % (n = 5)
Отсутствие травмы	77,6 % (n = 10)	85,8 % (n = 52)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования новорожденные, рожденные в асфиксии, нуждаются в реанимационных мероприятиях. Дыхательная недостаточность при рождении может носить постасфиктический или постапираторный характер, но не исключено, что эти патологические состояния являются следствием инфекции. Поэтому становится очень важной тщательная оценка анамнеза и выделение в нем инфекционных факторов и обследование матерей на наличие ВУИ.

Угрожающее состояние плода (обструкция родов) в контрольной группе составило 18,4 % (n = 14), в основной группе – 21,2 % (n = 35), ($\chi^2 = 54.697$; $p < 0,001$), что определяет проведение своевременных необходимых мероприятий врачом акушером-гинекологом. Также выявлена особенность кислотно-основного состояния, наличие

декомпенсированного метаболического ацидоза у новорожденных, перенесших асфиксию при рождении, что усугубляет тяжесть состояния и перинатального исхода.

При проведении однофакторного анализа средний возраст матери (степень асфиксии) получены следующие данные: в асфиксии средней степени рождались дети у женщин, которые имели средний возраст $M = 31.13$ ($SD = 7.474$), в асфиксии тяжелой степени средний возраст составил $M = 28.56$ ($SD = 7.172$); $F = 1.342$; $p = 0,263$.

В группе детей, перенесших гипоксию и асфиксию при рождении, статистически значимо чаще наблюдалась патология нервной и дыхательной систем, чем в контрольной группе.

Данные о частоте родовых травм в изучаемых группах: в основной группе родовые травмы происходили статистически значимо чаще ($\chi^2 = 10,498$;

$p = 0,001$), при этом на первом месте среди поврежденных костно-мышечной системы преобладали кефалогематомы в обеих группах, затем переломы ключицы и руки.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Antonov AG, Burkova AC, Baybarina EH. Peri-intraventricular hemorrhage of newborns: prevention of onset and progression. *Pediatrics*. 1996; 5: 39-42. Russian (Антонов А.Г., Буркова А.С., Байбарина Е.Н. Пери-интравентрикулярные кровоизлияния новорожденных: профилактика возникновения и прогрессирования //Педиатрия. 1996. № 5. С. 39-42.)
2. Volodin NN. Adaptation of children with very low body weight in the neonatal period: Author's abstract dis. ... doct. med. sciences. M., 1988. 36 p. Russian (Володин Н.Н. Адаптация детей с очень низкой массой тела в неонатальном периоде: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1988. 36 с.)
3. Badalyan LO. *Pediatric neurology*. M.: MEDpress-inform, 2001. 607 p. Russian (Бадалян Л.О. Детская неврология. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 607 с.)
4. Dyachkova NG, Gudkova YuV, et al. The use of the sublingual drug glycine for the prevention and treatment of psychoemotional disorders in stressful situations. *Man and medicine: Abstr report III Ros national congress*: M., 1996. P. 263. Russian (Дьячкова Н.Г., Гудкова Ю.В. и др. Использование сублингвального препарата глицин для профилактики и лечения психоэмоциональных расстройств при стрессовых ситуациях //Человек и лекарство: Тез. докл. III Рос. национ. конгресса. М., 1996. С. 263.)
5. Aripova AA. Pathogenetic bases of metabolic therapy of perinatal encephalopathy in premature infants: Author's abstract dis. ... doct. med. sciences. M., 1983. 38 p. Russian (Арипова А.А. Патогенетические основы метаболической терапии перинатальной энцефалопатии у недоношенных детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1983. 38 с.)
6. Mamin AA. «State program for the development of health care in the Republic of Kazakhstan for 2020-2025». Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated December 26, 2019 N 982. Russian (Мамин А.А. «Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы». Постановление Правительства Республики Казахстан от 26 декабря 2019 года № 982.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЛОБАНОВ Юрий Федорович, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3852) 56-68-95 E-mail: ped2@agmu.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

АИЛЬБАЕВА Назым Муратбековна, мастер мед. наук, докторант 1 года, НАО «МУС», г. Семей, Республика Казахстан.
E-mail: muratbekkyzy.nazym@mail.ru ORCID: 0000-0003-1700-9696

AILBAYEVA Nazym Muratbekovna, master of medical sciences, 1-year doctoral student, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.
E-mail: muratbekkyzy.nazym@mail.ru ORCID: 0000-0003-1700-9696

АЛИМБАЕВА Алия Рахметуллиновна, канд. мед. наук, и.о. доцента кафедры детской хирургии, ортопедии и педиатрии им. Д.М. Тусуповой, НАО «МУС», г. Семей, Республика Казахстан.
E-mail: 150968_pd@mail.ru ORCID: 0000-0002-5082-4636

ALIMBAEVA Aliya Rahmetullinovna, candidate of medical sciences, acting associate professor of the department of pediatric surgery, orthopedics and pediatrics named after D.M. Tusupova, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.
E-mail: 150968_pd@mail.ru ORCID: 0000-0002-5082-4636

ТАЙОРАЗОВА Гульнара Болатовна, мастер мед. наук, докторант 1 года НАО «МУС», г. Семей, Республика Казахстан.
E-mail: gulnar-taiorazov@mail.ru ORCID: 0000-0002-8450-9204

TAIORAZOVA Gulnara Bolatovna, master of medical sciences, 1-year doctoral student, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.
E-mail: gulnar-taiorazov@mail.ru ORCID: 0000-0002-8450-9204

ТАНАТАРОВ Саят Замамбекович, доктор мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и наркологии, НАО «МУС», г. Семей, Республика Казахстан.
E-mail: sayat68@mail.ru ORCID: 0000-0001-8958-8768

TANATAROV Sayat Zamambekovich, doctor of medical sciences, professor of the department of anesthesiology, resuscitation and narcology, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.
E-mail: sayat68@mail.ru ORCID: 0000-0001-8958-8768

АХМЕТЖАНОВА Динара Оралгазиевна, канд. мед. наук, з.ав. кафедрой детской хирургии, ортопедии и педиатрии им. Д.М. Тусуповой, НАО «МУС», г. Семей, Республика Казахстан.
E-mail: dina.0483@mail.ru ORCID: 0000-0003-0000-2535

AHMETZHANOVA Dinara Oralgazievna, candidate of medical sciences, head of the department of pediatric surgery, orthopedics and pediatrics named after D.M. Tusupova, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.
E-mail: dina.0483@mail.ru ORCID: 0000-0003-0000-2535

СКУДАРНОВ Евгений Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. межфакультетской лабораторией по изучению здоровья детей, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: sev310@mail.ru ORCID: 0000-0003-3727-5481	SKUDARNOV Evgeny Vasilievich, doctor of medical sciences, professor, head of the Interdepartmental laboratory for the study of children's health, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: sev310@mail.ru ORCID: 0000-0003-3727-5481
ЛОБАНОВ Юрий Федорович, доктор мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: ped2@agmu.ru ORCID: 0000-0001-6284-1604	LOBANOV Yuri Fedorovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department propedeutics of childhood diseases, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: ped2@agmu.ru ORCID: 0000-0001-6284-1604
СТРОЗЕНКО Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, директор Института педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: strozen@mail.ru ORCID: 0000-0002-8586-1330	STROZENKO Lyudmila Anatolyevna, doctor of medical sciences, professor, director of the Institute of Pediatrics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: strozen@mail.ru ORCID: 0000-0002-8586-1330

Статья поступила в редакцию 18.05.2021 г.

Лисихина Н.В., Галактионова М.Ю., Смирнова Ю.А.
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Сибирский юридический институт Министерства внутренних дел Российской Федерации,
Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства,
г. Красноярск, Россия

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Синдром дыхательных расстройств является основной из наиболее тяжелых форм патологии недоношенных новорожденных, среди причин неонатальной смертности данная патология занимает ведущее место. Раннее прогнозирование и диагностика дыхательных нарушений, создание эффективной коррекции является актуальным вопросом для сохранения здоровья будущего поколения.

Цель исследования – определить значение изменений структурно-метаболических параметров клеток иммунной системы пуповинной крови при синдроме дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных для выявления их патогенетической значимости.

Материалы и методы. Обследовано 64 недоношенных новорожденных, в первую группу (49 новорожденных) входили дети без СДР, во вторую (15 детей) – новорожденные с СДР. Изучались ферменты клеток иммунной системы в пуповинной крови недоношенных новорожденных: сукцинатдегидрогеназа и кислая фосфатаза, а также спектр нейтральных липидов и фосфолипидов.

Результаты. Выявленное в лимфоцитах крови у исследуемых недоношенных новорожденных статистически значимое повышение активности маркерного фермента лизосом – кислой фосфатазы и снижение содержания фосфатидилхолина – основного структурного компонента мембран клеток и сурфактанта, являющегося субстратом для лизосомальных ферментов, свидетельствует о вовлечении лизосом в патогенетические процессы развития синдрома дыхательных расстройств новорожденных.

Заключение. Полученные нами данные могут способствовать расширению представлений о спектре показаний к назначению медикаментозных средств, которые обладают способностью стабилизировать мембраны лизосом и, тем самым, снижать их функциональную активность.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; клетки иммунной системы; синдром дыхательных расстройств; сукцинатдегидрогеназа; кислая фосфатаза; сурфактант

Lisikhina N.V., Galaktionova M.Yu., Smirnova Yu.A.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky,
Siberian Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation,
Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia

FEATURES OF STRUCTURAL AND METABOLIC PARAMETERS OF UMBILICAL CORD BLOOD IMMUNE SYSTEM CELLS IN PREMATURE NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISORDERS SYNDROME

Respiratory disorders syndrome is the main of the most severe forms of pathology of premature newborns, among the causes of neonatal mortality, this pathology occupies a leading place. Early prediction and diagnosis of respiratory disorders, the creation of an effective correction is an urgent issue for the preservation of the health of the future generation.

The purpose of the study – to determine the significance of changes in the structural and metabolic parameters of the cells of the umbilical cord blood immune system in the syndrome of respiratory disorders in premature newborns to identify their pathogenetic significance.

Materials and methods. 64 premature newborns were examined, group 1 (49 newborns) included children without SDR, and group 2 (15 children) included newborns with SDR. We studied the enzymes of the immune system cells in the umbilical cord blood of premature newborns: succinate dehydrogenase and acid phosphatase, as well as the spectrum of neutral lipids and phospholipids.

Results. The statistically significant increase in the activity of the marker enzyme lysosomal acid phosphatase and a decrease in the content of phosphatidylcholine, the main structural component of cell membranes and surfactant, which is a substrate for lysosomal enzymes, revealed in the blood lymphocytes of the studied premature newborns, indicates the involvement of lysosomes in the pathogenetic processes of the development of neonatal respiratory disorders syndrome.

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2021-3-48-53

Лисихина Н.В., Галактионова М.Ю., Смирнова Ю.А. Особенности структурно-метаболических параметров клеток иммунной системы пуповинной крови у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 48-53.

Conclusion. The data obtained by us can help to expand the understanding of the spectrum of indications for the appointment of drugs that have the ability to stabilize the membranes of lysosomes and thereby reduce their functional activity.

Key words: premature infants; cells of the immune system; respiratory disorder syndrome; succinate dehydrogenase; acid phosphatase; surfactant

Синдром дыхательных расстройств у новорожденного (СДР) – полиэтиологическое патологическое состояние, характеризующееся острой дыхательной недостаточностью и артериальной гипоксемией, развивающееся у младенцев в первые часы и дни жизни. Выживаемость таких детей сопровождается физической, интеллектуальной и эмоциональной неполноценностью, определяющей в дальнейшем повышение частоты инвалидизации и ухудшение качества жизни. Большинство клиницистов отмечено преимущественное развитие синдрома дыхательных расстройств у недоношенных, у которых частота возникновения и тяжесть данной патологии коррелирует с гестационным возрастом. Летальность при синдроме дыхательных расстройств, по данным разных авторов, колеблется от 30 до 100 % [1-3].

Важной патогенетической причиной в развитии данного синдрома является дефицит системы сурфактанта, основным компонентом которой являются поверхностно-активные фосфолипиды, но остается неясным, что лежит в основе дефицита сурфактанта. Концепция о том, что в основе развития СДР является структурно-функциональная незрелость системы сурфактанта, связанная со сроком гестационного возраста, остается ведущей. Исходя из этой концепции, вероятность развития СДР у новорожденных после тридцать второй недели гестации должна быть минимальной, что не соответствует статистическим данным. Исследователи считают, что в течении и исходе данной патологии большую роль играет повреждение сурфактанта, которое может быть связано с его инактивацией в перинатальный период [1, 4]. Некоторые авторы полагают, что при СДР большое значение имеет активация перекисного окисления липидов под воздействием токсических радикалов кислорода. Интенсификация перекисного окисления липидов происходит при многих патогенетических состояниях, сопровождающихся внутриутробной и постнатальной гипоксией [4, 5]. В то же время, можно предполагать, что интенсивный распад липидов сурфактанта может быть связан не только с гипоксией и перекисным окислением липидов, но и с измененным функционированием лизосом. Известно, что именно лизосомы ответственны за катаболические процессы в клетках, маркерным ферментом лизосом является кислая фосфатаза.

Поскольку синдром дыхательных расстройств является ведущей причиной смертности детей, родившихся недоношенными, различные исследования в этой сфере являются актуальными.

Цель исследования – выявить патогенетическую значимость изменений структурно-метаболических параметров клеток иммунной системы у

недоношенных при синдроме дыхательных расстройств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН «Научно-исследовательском институте медицинских проблем Севера СО РАМН». Для исследования отбирались новорожденные, родившиеся недоношенными (28-36 недель гестации) – 64 ребенка. Все дети родились через естественные родовые пути у соматически здоровых матерей, без тяжелой асфиксии и явных признаков внутриутробного инфицирования. Нами была выделена группа (15 детей) среди недоношенных новорожденных с критическим состоянием неонатального периода – тяжелым синдромом дыхательных расстройств, все остальные недоношенные (49 детей) были объединены в одну группу детей без данного синдрома.

В клетках иммунной системы пуповинной крови новорожденных детей с синдромом дыхательных расстройств была исследована активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – важнейшего фермента цикла Кребса и кислой фосфатазы (КФ) – гидролитического фермента лизосом, по активности которого можно судить об интенсивности катаболических процессов в клетке. Спектр нейтральных липидов и фосфолипидов изучали методом тонкослойной хроматографии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью прикладных программ для комплексного статистического анализа MS Excel 2007 и «Statistica 8.0». Математическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием описательных статистик: вычислялись средняя арифметическая вариационного ряда (M), ошибка средней арифметической ($\pm m$), среднеквадратичное отклонение. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$. Оценивалась парная корреляционная зависимость (по Спирмену) каждого параметра по значению коэффициента корреляции r .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка полученных данных показала, что активность фермента СДГ лимфоцитов не отличалась статистически значимо при изучении данного фермента в группах недоношенных с СДР и без данного синдрома (рис. 1).

В то же время, нами зарегистрировано статистически значимое повышение активности КФ в лимфоцитах пуповинной крови у недоношенных детей с СДР (рис. 2) в сравнении с группой детей без СДР

($p < 0,001$). Изучение активности КФ в гранулоцитах также выявило статистически значимое повышение ($p = 0,015$) этого фермента у детей с СДР, в сравнении с новорожденными без данного синдрома (рис. 3).

Высокая активность КФЛ и КФГ может свидетельствовать об активации деятельности лизосом в лимфоцитах и гранулоцитах пуповинной крови у детей с СДР и усилении катаболических процессов в клетке.

Нами обнаружено статистически значимое снижение содержания фосфатидилхолина (ФХ) ($p = 0,043$) и увеличение содержания лизофосфатидилхолина (ЛФХ) ($p = 0,026$) у недоношенных новорожденных с СДР (рис. 4, 5) при изучении фракций общих фосфолипидов в обеих группах.

В результате статистически значимо снижается индекс ФХ/ЛФХ в мембране лимфоцитов пуповинной крови у недоношенных с СДР, по сравнению с недоношенными без синдрома (рис. 6).

Кроме того, выявлено повышение сфингомиелина (СМ) и легкоокисляемых фракций липидов (ЛОФР) у недоношенных новорожденных с СДР, в сравнении с недоношенными новорожденными без СДР. Также нами было исследовано соотношение СМ/ФХ в мембранах лимфоцитов у недоношенных детей. Установлено повышение этого соотношения у недоношенных новорожденных с СДР по сравнению с недоношенными детьми без СДР, но разница не достигает статистической значимости ($p = 0,08$).

Нами были исследованы корреляционные связи между липидами, составляющими мембрану лимфоцитов пуповинной крови у недоношенных детей без СДР и недоношенных детей с СДР.

У недоношенных новорожденных без синдрома отмечается тесная связь между общими фосфолипидами и свободным холестерином ($r = -1$; $p < 0,001$) и слабая связь между общими фосфолипидами и фосфатидилхолином ($r = -0,4$; $p < 0,08$) и свободным холестерином с фосфатидилхолином ($r = 0,4$; $p < 0,08$). Среди фосфолипидов

выявлена прямая корреляция между лизофосфатидилхолином и сфингомиелином ($r = 0,6$; $p < 0,05$), и обратные корреляционные связи между фосфатидилхолином и легкоокисляемыми фракциями липидов ($r = -0,6$; $p < 0,02$), сфингомиелином и легкоо-

Рисунок 1
Активность сукцинатдегидрогеназы у недоношенных без СДР и у недоношенных с СДР

Figure 1
Succinate dehydrogenase activity in premature infants without SDR and in premature infants with SDR

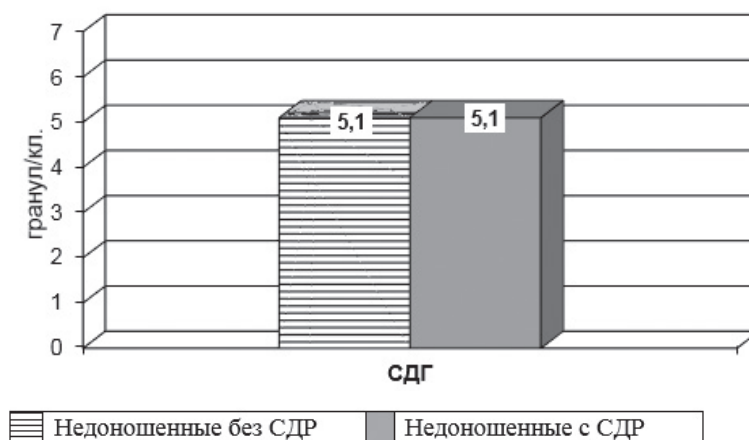
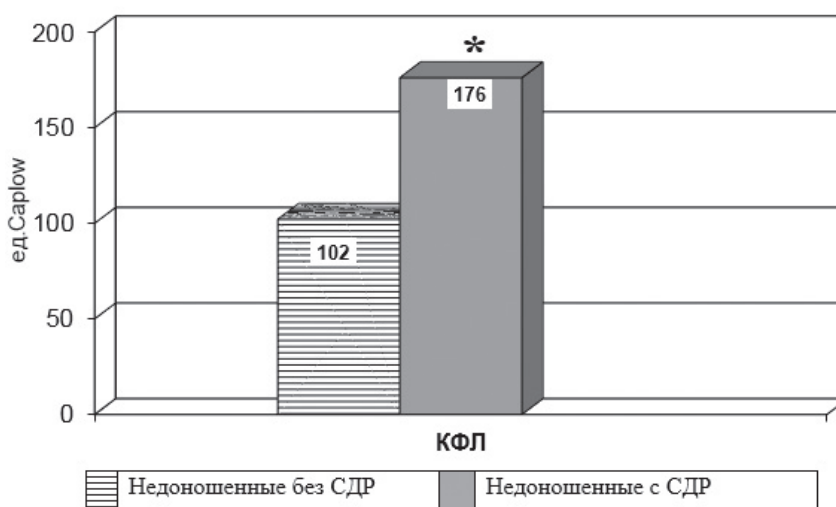


Рисунок 2
Активность кислой фосфатазы в лимфоцитах у недоношенных детей без СДР и с СДР

Figure 2
Acid phosphatase activity in lymphocytes in premature infants without SDR and with SDR



Примечание (Note): $p_{1,2} < 0,001$

кисляемыми фракциями липидов ($r = -0,8$; $p < 0,02$), лизофосфатидилхолина с легкоокисляемыми фракциями липидов ($r = -0,5$; $p < 0,05$).

У недоношенных детей с СДР выявлены некоторые отличия корреляционных связей между липи-

дами мембраны лимфоцитов. Определяется тесная связь между общими фосфолипидами и свободным холестерином ($r = -1$; $p < 0,001$), возникает прямая корреляция между общими фосфолипидами и лизофосфатидилхолином ($r = 0,7$; $p < 0,05$) и обратная связь между свободным холестерином и лизофосфатидилхолином ($r = -0,7$; $p < 0,05$).

Среди фосфолипидов имеются обратная, слабая корреляционная связь между СМ и ЛОФР ($r = -0,5$; $p = 0,2$) и сильная между ФХ и ЛОФР ($r = -0,67$; $p < 0,05$). В то же время, в отличие от недоношенных без СДР, в этой группе детей появляется обратная корреляционная связь между лизофосфатидилхолином и фосфатидилхолином ($r = -0,5$; $p < 0,1$).

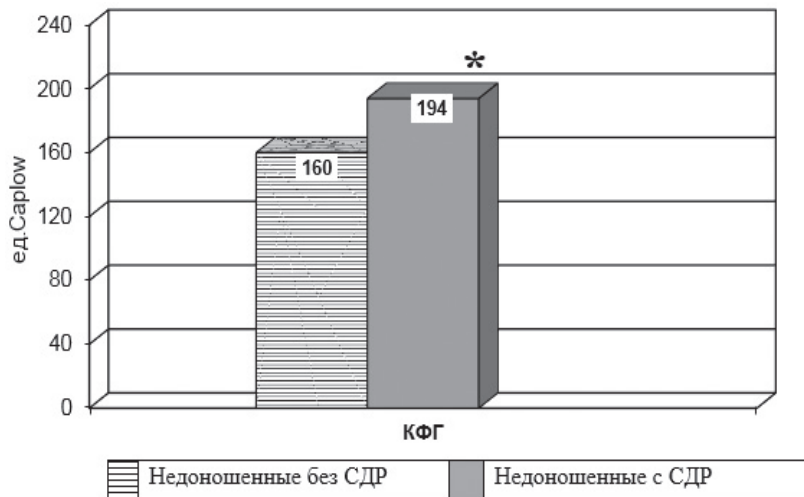
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у недоношенных детей с СДР, по сравнению с недоношенными детьми без СДР, выявлены изменения в соотношении структурных липидов мембраны клеток: тенденция к нарастанию содержания сфингомиелина, статистически значимое снижение фосфатидилхолина и повышение содержания лизофосфатидилхолина, что свидетельствует о значительном нарастании процессов деполимеризации мембран и мембраноподобных структур, в том числе и сурфактанта. Кроме того, нами установлено, что особенностью изменений метаболических параметров лимфоцитов пуповинной крови у недоношенных детей с СДР является отсутствие изменений активности сукцинатдегидрогеназы и статистически значимое повышение активности кислой фосфатазы (маркерного фермента лизосом) у недоношенных детей с СДР по сравнению с недоношенными детьми без данной патологии.

Известно, что повышение содержания лизосомального фермента в лимфоцитах является ранним и весьма чувствительным тестом, свидетельствующим о патологических изменениях в тканях. Это может свидетельствовать о вовлечении лизосом в патогенетические процессы развития СДР у новорожденных, ферменты которых осуществляют деполимеризацию макромолекул, в том числе фосфатидилхолина.

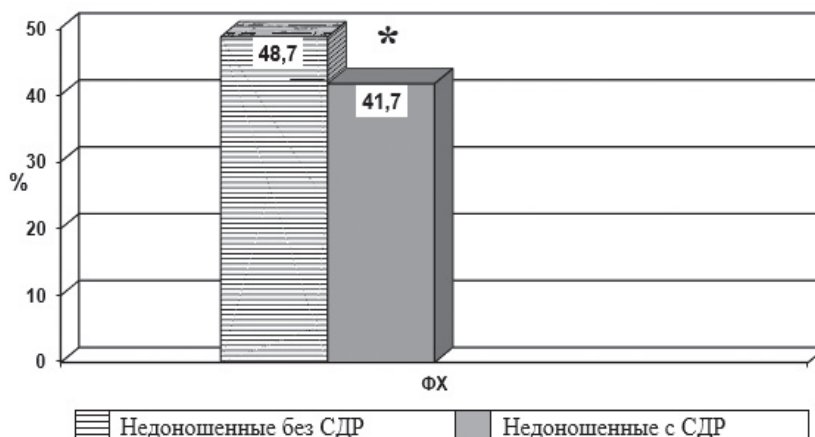
Полученные данные могут способствовать формированию дополнительных представлений о роли лизосом в развитии синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных и способствовать расширению представлений о спектре показаний к назначению лекарственных препаратов, обладающих способностью стабилизировать мембраны и снижать функциональную активность лизосом.

Рисунок 3
Активность кислой фосфатазы в гранулоцитах у недоношенных детей без СДР и с СДР
Figure 3
Acid phosphatase activity in granulocytes in premature infants without SDR and with SDR



Примечание (Note): $p_{1,2} = 0,01$

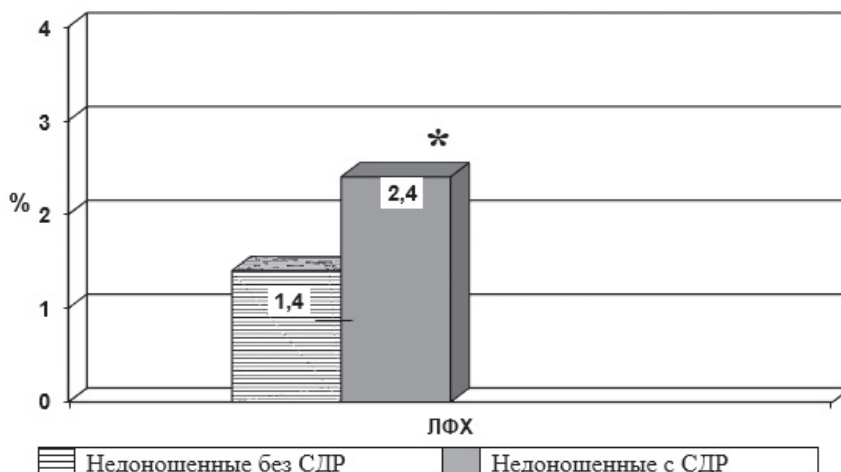
Рисунок 4
Содержание фосфатидилхолина в мембране лимфоцитов пуповинной крови у недоношенных новорожденных без СДР и с СДР
Figure 4
The content of phosphatidylcholine in the membrane of cord blood lymphocytes in premature infants without SDR and with SDR



Примечание (Note): $p = 0,04$

Рисунок 5
Содержание
лизофосфатидилхолина
в мембране лимфоцитов
пуповинной крови
у недоношенных
новорожденных без СДР и с СДР

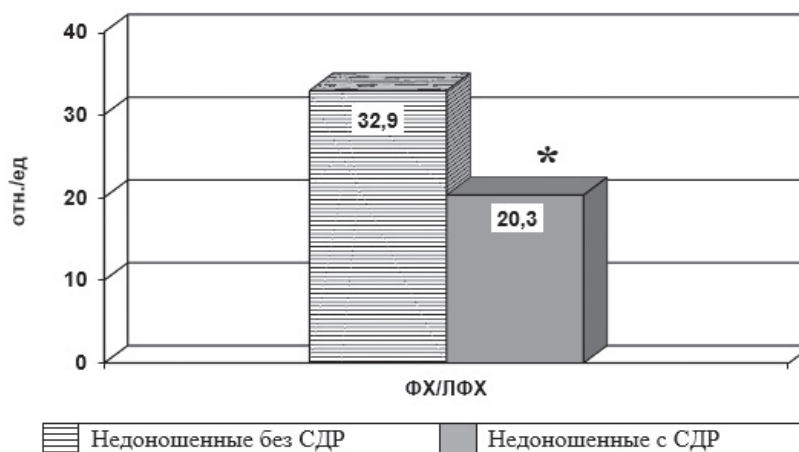
Figure 5
The content of
lysophosphatidylcholine in the
membrane of umbilical cord blood
lymphocytes in premature infants
without SDR and with SDR



Примечание (Note): $p = 0,026$

Рисунок 6
Соотношение ФХ/ЛФХ
в мембране лимфоцитов
пуповинной крови
у недоношенных
новорожденных без СДР и с СДР

Figure 6
PC/LPH ratio in the membrane
of cord blood lymphocytes in pre-
mature infants without SDR and
with SDR



Примечание (Note): $p = 0,009$

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Gasimova EA, Mirzoeva IA. Modern aspects of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of respiratory distress syndrome in newborns. *Eur J of Biomed and Life Sciences*. 2018; 4: 3-9. Russian (Гасимова Е.А., Мирзоева И.А. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных //European journal of biomedical and life sciences. 2018. № 4. С. 3-9.)
- Perepelitsa SA. Acute respiratory distress syndrome in preterm newborns (morphological study). *General Resuscitation*. 2020; 16(1): 35-44. Russian (Перепелица С.А. Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование) //Общая реаниматология. 2020. Т. 16, № 1. С. 35-44.)
- Oddo VM. Stunting mediates the association between small-for-gestational-age and postneonatal mortality. *J. Nutr*. 2016; 11: 2383-2387.
- Loskutova EV, Vorontsova IA, Vakhitov KhM, Safiullin TR. The role of destabilization of lipid peroxidation and antioxidant protection in the pathogenesis of hypoxia in premature infants. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2017; 98(5): 803-808. Russian (Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Сафиуллин Т.Р. Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорожденных // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 5. С. 803-808.)
- Suleimenova IE, Makhshova AM, Omirbekova NB, Asylbekova AK, Altynbekova MZh. Respiratory distress syndrome of the newborn: a modern view of the problem. *KazNMU Bulletin*. 2018; 1: 137-138. Russian (Сулейменова И.Е., Махашова А.М., Омирбекова Н.Б., Асылбекова А.К., Алтынбекова М.Ж. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: современный взгляд на проблему //Вестник КазНМУ. 2018. № 1. С.137-138.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЛИСИХИНА Наталья Владимировна, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1,
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.
E-mail: nata78nata@rambler.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ЛИСИХИНА Наталья Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; доцент, кафедра криминалистики, ФГКОУ ВО Сибирский юридический институт Министерства внутренних дел России, г. Красноярск, Россия.
E-mail: nata78nata@rambler.ru

LISIKHINA Natalia Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, department of outpatient pediatrics and propedeutics of childhood diseases with the course of PO, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky; docent, department of criminalistics, Siberian Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Krasnoyarsk, Russia.
E-mail: nata78nata@rambler.ru

ГАЛАКТИОНОВА Марина Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия.
E-mail: myugal@mail.ru

GALAKTIONOVA Marina Yurievna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of outpatient pediatrics and propedeutics of childhood diseases with a course of PO, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: myugal@mail.ru

СМИРНОВА Юлия Анатольевна, врач анестезиолог-реаниматолог, врач-неонатолог, зав. отделением, КГБУЗ КККЦОМД, г. Красноярск, Россия.
E-mail: smirnovaylia@mail.ru

SMIRNOVA Yulia Anatolyevna, anesthesiologist-resuscitator, neonatologist, head of the department, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Krasnoyarsk, Russia.
E-mail: smirnovaylia@mail.ru

Статья поступила в редакцию 6.07.2021 г.

Киричк Е.Ю., Выходцева Г.И., Морозова О.П., Зиновьева Л.И., Скударнов Е.В.
Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул, Россия

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ NGAL ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ОСЛОЖНЕННЫХ КИШЕЧНЫМ ТОКСИКОЗОМ С ЭКСИКОЗОМ, У ДЕТЕЙ

Цель исследования – определить СКФ и показатели NGAL плазмы крови у детей с осложненными формами ОКИ для оптимизации подходов к диагностике и терапии.

Материалы и методы исследования. Наблюдали 51 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 6 лет с диагнозом ОКИ, осложненный токсикозом с эксикозом II степени. Всем пациентам проведен комплекс клинических и биохимических исследований. Поступившим детям в первые сутки был определен уровень NGAL плазмы крови методом ИФА.

Результаты исследования. У 86 % обследованных детей этиологическим фактором являлись вирусы, у 37 % детей зарегистрирована ОКИ вирусно-бактериальной этиологии, монобактериальная ОКИ диагностирована у 14 % включенных в исследование детей. Зарегистрированы изменения в мочевом осадке протеинурии (43 %), микрогематурии (6 %), патологической лейкоцитурии (20 %) и кристаллурии (27 %). Уровень креатинина плазмы крови был повышен у трети обследованных детей. Снижение СКФ зарегистрировано у 71 % детей с осложненными ОКИ.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие связи с уровнем гемоглобина, СКФ, креатинином и лейкоцитами плазмы крови, NGAL у детей в возрастных группах и в зависимости от этиологии.

Заключение. Среди обследованных детей с осложненными ОКИ в большинстве случаев (86 %) этиологическим фактором ОКИ являлись вирусы. Результаты проведенного исследования позволили установить наличие поражения почек у значительной части обследованных детей в виде патологических изменений мочевого осадка с высокой частотой протеинурии, патологической лейкоцитурии, микрогематурии и кристаллурии, повышенного уровня креатинина плазмы крови и снижения СКФ. Показано значение уровня NGAL плазмы крови, как одного из ранних и наиболее изученных биомаркеров ОПП, во всех возрастных группах и в группах в зависимости от этиологии ОКИ.

Ключевые слова: дети; острые кишечные инфекции; липокалин (NGAL); скорость клубочковой фильтрации

Kirichyok E.Y., Vyhodtseva G.I., Morozova O.P., Zinovieva L.I., Skudarnov E.V.
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

STATE OF URINARY SYSTEM ORGANS AND BLOOD PLASMA NGAL LEVEL IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS COMPLICATED BY INTESTINAL TOXICOSIS WITH EXCOSIS IN CHILDREN

The aim of the research – to determine GFR and NGAL blood plasma indicators in children with complicated forms of All to optimize approaches to diagnosis and therapy.

Materials and methods. We observed 51 children aged from 2 months to 6 years with a diagnosis of All, complicated by toxicosis with exicosis of the II degree. All patients underwent a complex of clinical and biochemical studies. The level of NGAL blood plasma was determined by the ELISA method for the admitted children on the first day.

The results of the study. Viruses were the etiological factor in 86 % of the examined children, 37 % of children had a viral-bacterial etiology, monobacterial All was diagnosed in 14 % of the children included in the study. Changes in urinary sediment of proteinuria (43 %), microhematuria (6 %), pathological leukocyturia (20 %) and crystalluria (27 %) were registered. The level of plasma creatinine was increased in a third of the examined children. A decrease in GFR was registered in 71 % of children with complicated All.

The correlation analysis showed the presence of a relationship between the level of hemoglobin, GFR, creatinine and blood plasma leukocytes, NGAL in children in age groups and depending on the etiology.

Conclusion. Among the examined children with complicated All, viruses were the etiological factor of All in most cases (86 %). The results of the study made it possible to establish the presence of kidney damage in a significant part of the examined children in the form of pathological changes in the urinary sediment with a high frequency of proteinuria, pathological leukocyturia, microhematuria and crystalluria. Increased plasma creatinine levels and decreased GFR. The value of the blood plasma NGAL level, as one of the earliest and most studied biomarkers of AKI, has been shown in all age groups and in groups depending on the etiology of All.

Key words: children; acute intestinal infections; lipocalin (NGAL); glomerular filtration rate

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2021-3-54-62

Киричк Е.Ю., Выходцева Г.И., Морозова О.П., Зиновьева Л.И., Скударнов Е.В. Состояние органов мочевой системы и уровень NGAL плазмы крови при острых кишечных инфекциях, осложненных кишечным токсикозом с эксикозом, у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 54-62.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) на современном этапе продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения во всем мире и одной из самых важных проблем детской патологии [1, 2].

ОКИ у детей, особенно раннего возраста, могут привести к развитию токсического синдрома. Вирусные диареи сопровождаются развитием токсико-эксикозом, бактериальные – инфекционно-токсическим шоком, нейротоксикозом, гемолитико-уремическим синдромом. Все эти случаи требуют проведения дифференциальной диагностики, госпитализации больного ребенка и оказания неотложной помощи [3-5].

Наличие высокой частоты развития осложненно-го течения ОКИ диктует необходимость поиска причин и возможностей эффективной терапии указанных расстройств, и обосновывает необходимость изучения особенностей течения ОКИ у детей на современном этапе [5, 6].

От своевременности и адекватности назначения терапии у больных ОКИ зависят длительность заболевания и его исходы. По современным представлениям, терапия ОКИ у детей должна быть комплексной и этапной с индивидуальным подходом с учетом этиологии, тяжести, фазы и клинической формы болезни, возраста ребенка и состояния организма к моменту заболевания [5-7].

Ранняя диагностика острого почечного повреждения (ОПП) на начальных этапах остаётся сложной проблемой у детей с осложненными формами ОКИ. Оценка функции почек позволит выработать дифференцированный подход к лечению детей с осложненными формами ОКИ [8, 9].

В качестве традиционных клинических параметров в диагностике ОПП на протяжении последних десятилетий используется определение повышенных уровней креатинина и мочевины сыворотки крови, падение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по уровню креатинина) и снижение выхода мочи [10, 11], не всегда позволяющие выявлять ОПП на ранних стадиях (класс «риск» и класс «повреждение») у детей с тяжелыми формами ОКИ [8, 9].

Поздняя диагностика ОПП, когда уже развились необратимые повреждения почечной ткани, существенно снижает эффективность лечебных мероприятий [9, 10, 12].

Значительные успехи последних десятилетий предоставили медицинской науке возможность анализировать сложные биологические системы [10, 11]. В результате этого в литературе появился ряд исследований, в которых изучается возможность применения различных молекул, содержащихся в биологических средах организма человека, с целью оценки ранних этапов повреждения почечной ткани [11-13].

К их числу могут быть отнесены маркеры почечной дисфункции, белки с повышенным синтезом при ОПП, низкомолекулярные белки мочи и внутриклеточные ферменты клеток тубулярного эпителия [12, 13]. Биомаркер, по определению, является не обязательно участником, но обязательно свиде-

телем патологического процесса, отражает течение патогенетических этапов развития ОПП [10, 11].

Одним из ранних и наиболее изученных биомаркеров ОПП является человеческий липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) [11, 13]. NGAL является одним из наиболее высокорегулируемых генов и протеинов в почке, появляющимся на очень ранней стадии ОПП при экспериментальных исследованиях [12, 13].

Цель исследования – определить СКФ и показатели липокалина (NGAL) плазмы крови у детей с осложненными формами ОКИ для оптимизации подходов к диагностике и терапии.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- изучить клинико-этиологическую и общеклиническую характеристику осложненных ОКИ у детей;
- оценить состояние органов мочевой системы у детей с осложнённой ОКИ;
- определить уровень нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) у детей с осложнённой ОКИ и у детей в группе контроля;
- провести корреляционный анализ отдельных лабораторных показателей и уровня NGAL плазмы крови у детей с осложнёнными ОКИ в возрастных группах и в зависимости от этиологической структуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу обследованных включены 51 ребенок в возрасте от 2 месяцев до 6 лет, находившихся на лечении с диагнозом ОКИ, осложненные токсикозом с эксикозом II степени, в КГБУЗ АКЦОМД и КГБУЗ ГБ № 11. Контрольную группу составили 28 практически здоровых детей. Данная группа определена для сравнения лабораторных показателей.

Диагноз ОКИ устанавливали на основании данных эпиданамнеза, клинических признаков общинфекционного синдрома (лихорадка, симптомы интоксикации), синдрома поражения желудочно-кишечного тракта (абдоминальные боли, рвота, тошнота, диарея), синдрома дегидратации, – с учетом клинических рекомендаций (протоколов лечения) оказания медицинской помощи больным данной патологией.

Тяжесть ОКИ определяли по индексу Кларка, тяжесть обезвоживания – по клинической шкале (Clinical Dehydration Scale – CDS), рекомендованной ВОЗ [15].

Критерии включения: пациенты, поступившие на стационарное обследование и лечение в КГБУЗ АКЦОМД и КГБУЗ ГБ № 11 в возрасте от 2 месяцев до 6 лет; больные с клинико-лабораторными проявлениями ОКИ, осложненных токсикозом с эксикозом II степени; пациенты с наличием результатов клинического обследования, биохими-

ческого анализа крови, уровня липокалина плазмы крови; наличие информированного согласия законных представителей пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: отказ от участия в исследовании; пациенты с недостаточным объемом обследования.

Всем детям, включенным в исследование, проводился стандартный комплекс клинических обследований по унифицированным методикам, а также ряд специальных исследований на базах клинической и биохимической лабораторий КГБУЗ АКЦОМД и КГБУЗ ГБ № 11:

1. На основе собеседования и результатов осмотра пациента с антропометрией, оценка соматического статуса согласно общепринятым клиническим методикам.

2. Клинический анализ крови и мочи.

3. Биохимический анализ крови.

4. Для оценки парциальной функции почек использовалась расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz G.J. [14]

Формула:
у детей 1-2 лет: $СКФ = 40 \times \text{длина тела (см)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$;

у детей с 2 до 12 лет: $СКФ = 49 \times \text{длина тела (см)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$

5. С целью этиологической расшифровки острых кишечных инфекций всем детям проводилось бактериологическое исследование кала на облигатно-патогенную и условно-патогенную флору; ПЦР кала для выявления РНК ротавирусной, норовирусной и аденовирусной.

6. Поступившим детям в первые сутки проводилось исследование плазмы крови на наличие раннего биомаркера острого повреждения почек — человеческого липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) — методом ИФА (набор Hbthuman NGAL ELISA).

Статистическую обработку проводили при помощи пакета прикладных программ (ППП) StatSoft Statistica 6,1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Для оценки нормальности эмпирических распределений до проведения статистического анализа использовался тест Шапиро-Уилка. Учитывая ненормальность (асимметричность) распределения вариационного ряда, достоверность различий количественных показателей анализировали посредством U-критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ проводился при помощи коэффициента корреляции Спирмена (Spearman, r_s). Для анализа полуколичественных показателей использовали χ^2 — критерий Пирсона и двусторонний точный критерий Фишера (при ожидаемой частоте в подгруппах < 5). Количественные данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me, 25-й и 75-й процентиля, Me [P25; P75]), показателя достоверности различий при сравнении между группами (p). Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дети с ОКИ, осложненными токсикозом с эксикозом II степени, поступали в стационар на 2,0 [2,0; 5,0] день болезни. У всех больных начало заболевания острое с появления симптомов интоксикации, снижения аппетита, вялости в сочетании с тошнотой, рвотой, диареей и развитием клиники токсикоза с эксикозом II степени в виде выраженной вялости, «мраморности» кожных покровов, снижения эластичности кожных покровов, сухости видимых слизистых, олигурии, тахикардии, острого дефицита массы тела в пределах 6-10 % — в среднем по группе 6,8 [6,3; 7,4] %.

С учетом анатомо-физиологических особенностей были сформированы три возрастные группы: 1-я группа — дети грудного возраста (с 2 месяцев до 1 года): 11 мальчиков и 3 девочки (14 пациентов — 27,5 %), 2 группа — дети раннего возраста (с 1 года до 3 лет): 9 мальчиков и 5 девочек (14 пациентов — 27,5 %), 3 группа — дети дошкольного возраста (с 3 до 6 лет): 16 мальчиков и 7 девочек (23 пациента — 45 %). Группы детей сравнимы между собой. Средний возраст больных детей — 36,0 [12,0; 56,0] месяцев.

Нами проведена оценка мочевого осадка, которая показала, что мочевого синдром у обследованных детей был представлен канальцевой протеинурией, микрогематурией, патологической лейкоцитурией и кристаллурией.

В таблице 1 представлены результаты отдельных показателей мочевого осадка у обследованных детей с осложненными ОКИ в зависимости от возраста.

Анализ данных, представленных в таблице 1, показал, что протеинурия отмечалась у 22 (43 %) детей с осложненными ОКИ. Протеинурия в группе детей до 1 года в среднем по группе составила 0,41 [0,1265; 1,565] г/л и была зарегистрирована у 8 (57 %) детей. В группе детей с 1 года до 3 лет протеинурия в среднем по группе составила 0,3 [0,065; 0,34] г/л и зарегистрирована у 5 (36 %) детей. В группе детей с 3 до 6 лет в среднем по группе показатель составил 0,33 [0,16; 0,35] г/л и зарегистрирован у 9 (39 %) обследованных детей. Достоверных различий средних значений протеинурии и частоты регистрации показателя в мочевом осадке у детей с осложненными ОКИ в возрастных группах не выявлено.

Оценка частоты изменений мочевого осадка по данным, представленным в таблице 1, показала, что патологическая лейкоцитурия была зарегистрирована у 10 (20 %) обследованных детей с осложненными ОКИ. Лейкоцитурия в группе детей до 1 года была зарегистрирована у 6 (43 %) детей, в группе детей с 1 года до 3 лет зарегистрирована у 1 (7 %) ребенка, в группе детей с 3 до 6 лет — у 3 (13 %) обследованных детей. Достоверно чаще патологическая лейкоцитурия отмечалась в группе детей до 1 года ($p_{1-2} = 0,04130$). Микрогематурия была выявлена у 3 (6 %) обследованных детей. У 14 (27 %) обследованных детей в мочевом осадке

регистрировалась кристаллурия. Достоверных различий частоты регистрации указанных показателей в мочевом осадке у детей с осложненными ОКИ в возрастных группах не выявлено ($p > 0,05$).

При этом протеинурия у обследованных детей среди других проявлений мочевого осадка регистрировалась достоверно чаще ($\phi_{1-2} = 0,01818$; $p = 0,00001$; $\phi_{1-3} = 0,00001$).

В таблице 2 представлены результаты уровня лейкоцитов плазмы крови и гемоглобина у обследованных детей с осложненными ОКИ в зависимости от возраста.

Анализ данных, представленных в таблице 2, показал, что уровень лейкоцитов плазмы крови в группе детей до 1 года в среднем по группе составил $9,75 [8,4; 12,0] \times 10^9/\text{л}$, в группе детей 1-3 лет – в среднем по группе составил $7,5 [5,4; 9,0] \times 10^9/\text{л}$, в возрастной группе 3-6 лет в среднем по группе пока-

затель составил $8,6 [5,4; 11,9] \times 10^9/\text{л}$. Достоверной разницы средних показателей уровня лейкоцитов плазмы крови у детей с осложненными ОКИ в возрастных группах не выявлено ($p > 0,05$).

Уровень гемоглобина в группе детей до 1 года в среднем составил $107,0 [92,0; 118,0]$ г/л и был снижен у 9 (64 %) детей, в группе детей 1-3 лет – в среднем составил $119,5 [113,0; 123,0]$ г/л и был снижен у 1 (7 %) ребенка, в группе детей 3-6 лет показатель составил в среднем $124,0 [110,0; 133,0]$ г/л и был снижен у 4 (17 %) детей. В группе детей до 1 года средний уровень гемоглобина оказался достоверно ниже ($U_{1-2} = 35,5$, $p_{1-2} = 0,004389$; $U_{1-3} = 66,0$, $p_{1-3} = 0,003083$) и регистрировался сниженный уровень гемоглобина достоверно чаще ($p_{1-2} = 0,0022$; $p_{1-3} = 0,0055$).

В таблице 3 представлены результаты уровня креатинина плазмы крови и СКФ у обследованных

Таблица 1
Показатели мочевого осадка у детей с осложненными ОКИ в возрастных группах, абс. (%)
Table 1
Indicators of urinary sediment in children with complicated All in age groups, abs. (%)

Показатель	Возраст			p
	Дети до 1 года (1), n = 14	Дети с 1-3 лет (2), n = 14	Дети 3-6 лет (3), n = 23	
Протеинурия, г/л Ме, [P25; P75] абс. (%)	0,41 [0,1265; 1,565] 8 (57%)	0,3 [0,065; 0,34] 5 (36 %)	0,33 [0,16; 0,35] 9 (39 %)	> 0,05
Лейкоцитурия, абс. (%)	6 (43 %)*	1 (7 %)	3 (13 %)	= 0,04130
Микрогематурия, абс. (%)	2 (14 %)	0 (0 %)	1 (4 %)	> 0,05
Кристаллурия, абс. (%)	5 (36 %)	5 (36 %)	4 (17 %)	> 0,05

Примечание: Ме – медиана, [P25; P75] – 25-й и 75-й процентиля.

* – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ** – достоверность различий между 1-й и 3-й группами,

*** – достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

Note: Me is the median, [P25; P75] – the 25th and 75th percentiles.

* – the reliability of the differences between the 1st and 2nd group; ** – the reliability of the differences between the 1st and 3rd group, *** – the reliability of the differences between the 2nd and 3rd group.

Таблица 2
Показатели уровней лейкоцитов плазмы крови и гемоглобина у детей с осложненными ОКИ в возрастных группах, Ме [P25; P75], %
Table 2
Indicators of blood plasma leukocyte and hemoglobin levels in children with complicated All in age groups, Me [P25; P75], %

Показатель	Me [P25; P75]	Возраст			p
		Дети до 1 года, n = 25	Дети 1-3 лет, n = 25	Дети 3-6 лет, n = 11	
Лейкоциты плазмы крови, $10^9/\text{л}$	Me [P25; P75]	9,75 [8,4; 12,0]	7,5 [5,4; 9,0]	8,6 [5,4; 11,9]	> 0,05
Гемоглобин, г/л	Me [P25; P75]	107,0 [92,0; 118,0]*,**	119,5 [113,0; 123,0]	124,0 [110,0; 133,0]	$U_{1-2} = 35,5$, $p_{1-2} = 0,004389$; $U_{1-3} = 66,0$, $p_{1-3} = 0,003083$
	Частота снижения, %	9 (64 %)**	1 (7 %)	4 (17 %)	$p_{1-2} = 0,0022$; $p_{1-3} = 0,0055$

Примечание: Ме – медиана, [P25; P75] – 25-й и 75-й процентиля; * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ** – достоверность различий между 1-й и 3-й группами, *** – достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

Note: Me – median [P25; P75] – the 25th and 75th percentiles; * – the reliability of the differences between the 1st and 2nd group; ** – the reliability of the differences between the 1st and 3rd group, *** – the reliability of the differences between the 2nd and 3rd group.

детей с осложненными ОКИ в зависимости от возраста.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, повышенный уровень креатинина плазмы крови был зарегистрирован у трети (31 %) обследованных детей с осложненными ОКИ. Уровень креатинина плазмы крови в группе детей до 1 года в среднем составил 62,5 [38,0; 78,4] мкмоль/л и был повышен у 9 (64 %) детей, в группе детей 1-3 лет в среднем составил 40,83 [37,8; 49,7] мкмоль/л и был повышен у 1 (7 %) ребенка, в группе детей 3-6 лет в среднем уровень креатинина плазмы крови составил 62,1 [51,9; 69,5] мкмоль/л и был повышен у 6 (26 %) детей. В группе детей до 1 года повышение уровня креатинина регистрировалось достоверно чаще ($p_{1-2} = 0,0022$; $p_{1-3} = 0,0255$). Достоверно выше уровень креатинина зарегистрирован в группе детей 3-6 лет ($U_{2-3} = 54,0$, $p_{2-3} = 0,000853$).

Снижение СКФ у детей с осложненными ОКИ зарегистрировано в 36 (71 %) случаях. У детей с осложненными ОКИ в возрастной группе до 1 года в среднем по группе уровень СКФ составил 49,25 [40,57; 75,49] мл/мин/1,73м³ и показатель был снижен у 10 (71 %) обследованных детей. У детей с осложненными ОКИ в возрастной группе 1-3 лет в среднем уровень СКФ составил 82,19 [65,38; 94,67] мл/мин/1,73м³ и показатель был снижен у 8 (57 %) обследованных детей. У детей с осложненными ОКИ в возрастной группе 3-6 лет в среднем по группе уровень СКФ составил 84,41 [70,91; 101,02] мл/мин/1,73м³ и показатель был снижен у 18 (78 %) детей. В группе детей до 1 года средний уровень СКФ оказался достоверно ниже ($U_{1-2} = 31,0$, $p_{1-2} = 0,002247$; $U_{1-3} = 48,0$, $p_{1-3} = 0,000427$).

Проведенный анализ средних значений уровня NGAL у детей с осложненными ОКИ в возрастных

группах показал, в группе до 1 года в среднем по группе уровень показателя составил 10,62044 [6,773628; 15,92055] нг/мл, в группе 1-3 лет – 13,01718 [6,982001; 16,10525] нг/мл, в группе детей 3-6 лет показатель в среднем по группе составил 11,47058 [6,524190; 17,97460] нг/мл. Достоверной разницы средних показателей уровня NGAL плазмы крови у детей с осложненными ОКИ в возрастных группах не выявлено ($p > 0,05$).

Среди обследованных детей с осложненными ОКИ преобладала вирусная этиология заболевания и регистрировалась у 86 % (44 детей), при этом в виде моновирусной инфекции у 25 детей (49 %), в виде вирусно-бактериальной инфекции – у 19 (37 %). Монобактериальная этиология ОКИ диагностирована в 7 случаях (14 %).

Средние показатели и частота изменения СКФ у обследованных детей с учётом этиологии представлены в таблице 4.

Анализ данных, представленных в таблице 4, показал, что достоверной разницы средних значений СКФ у детей с осложненной ОКИ в зависимости от этиологии не получено ($p > 0,05$). При этом одинаково часто регистрировалось снижение СКФ у детей в группах с вирусной, вирусно-бактериальной и монобактериальной ОКИ (64 %, 71 % и 68 % соответственно).

Проведенный анализ средних значений уровня NGAL у детей с осложненными ОКИ в зависимости от этиологии показал, что в группе детей с вирусной ОКИ средний уровень показателя составил 11,07699 [6,358265; 17,97460] нг/мл, у детей с осложненными ОКИ бактериальной этиологии – 11,95400 [6,773628; 25,59021] нг/мл, в группе с ОКИ вирусно-бактериальной этиологии показатель в среднем по группе составил 10,33826 [6,982001; 16,10525] нг/мл. Достоверной разницы средних

Таблица 3
Показатели уровня креатинина плазмы крови и СКФ у детей с осложненными ОКИ в возрастных группах, Me [P25; P75], %
Table 3
Indicators of plasma creatinine and GFR levels in children with complicated All in age groups, Me [P25; P75], %

Показатель	Возраст			p	
	Дети до 1 года, n = 14	Дети 1-3 лет, n = 14	Дети 3-6 лет, n = 23		
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	Me [P25; P75]	62,5 [38,0; 78,4]	40,83 [37,8; 49,7]***	62,1 [51,9; 69,5]	$U_{2-3} = 54,0$, $p_{2-3} = 0,000853$
	Частота повышения, %	9 (64 %)*, **	1 (7 %)	6 (26 %)	$p_{1-2} = 0,0022$; $p_{1-3} = 0,0255$
СКФ, мл/мин/1,73м ³	Me [P25; P75]	49,25 [40,57; 75,49]*, **	82,19 [65,38; 94,67]	84,41 [70,91; 101,02]	$U_{1-2} = 31,0$, $p_{1-2} = 0,002247$; $U_{1-3} = 48,0$, $p_{1-3} = 0,000427$
	Частота снижения, %	10 (71 %)	8 (57 %)	11 (78 %)	$> 0,05$

Примечание: Me – медиана, [P25; P75] – 25-й и 75-й процентили; * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ** – достоверность различий между 1-й и 3-й группами, *** – достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

Note: Me – median [P25; P75] – the 25th and 75th percentiles; * – the reliability of the differences between the 1st and 2nd group; ** – the reliability of the differences between the 1st and 3rd group, *** – the reliability of the differences between the 2nd and 3rd group.

показателей уровня NGAL плазмы крови у детей с осложненными ОКИ в зависимости от этиологии не выявлено ($p > 0,05$).

В таблице 5 представлены данные сравнительного анализа и результаты уровня NGAL у обследованных детей с осложненными ОКИ и у детей группы контроля.

Сравнительный анализ уровня NGAL показал, что в группе детей с осложненными ОКИ уровень показателя составил 11,07699 [6,773628; 17,59742] нг/мл и оказался достоверно выше, чем у детей группы контроля – 7,88421 [6,316911; 11,25300] нг/мл ($U_{1-2} = 508,5$; $p = 0,035638$).

Нами проведён корреляционный анализ по Спирмену у детей с осложненной ОКИ в возрастных группах между отдельными лабораторными показателями. В результате проведенного анализа в группе детей до 1 года получена прямая корреляционная связь между уровнем гемоглобина и СКФ ($r_s = 0,997800$, $p = 0,0000001$), обратная корреляционная связь получена между уровнем гемоглобина и креатинина плазмы крови ($r_s = -0,846578$, $p = 0,000134$), и между уровнем креатинина плазмы крови и СКФ в группе детей до 1 года ($r_s = -0,839209$, $p = 0,000175$).

При оценке корреляционной связи в возрастной группе с 1 года до 3 лет получена прямая корреляционная связь между возрастом детей и СКФ ($r_s = 0,572726$, $p = 0,032304$).

В группе детей с 1 года до 3 лет получена обратная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и креатинином плазмы крови ($r_s = -0,599339$, $p = 0,023501$) и уровнем креатинина и СКФ ($r_s = -0,620462$, $p = 0,017909$), прямая корреляционная связь – между уровнем гемоглобина и СКФ ($r_s = 0,549066$, $p = 0,042000$), между уровнем лейкоцитов плазмы крови и креатинином плазмы крови ($r_s = 0,552256$, $p = 0,040582$).

Оценка корреляционной связи в группе детей с 3 до 6 лет между уровнем креатинина и СКФ показала наличие обратной корреляционной связи ($r_s = -0,936990$, $p = 0,0000001$).

Далее проведён корреляционный анализ по Спирмену между отдельными лабораторными показателями у детей с осложненной ОКИ в зависимости от этиологии. Получена прямая корреляционная связь между уровнем NGAL плазмы крови и лейкоцитами периферической крови у детей с осложненными ОКИ бактериальной этиологии ($r_s = 0,785714$, $p = 0,036238$), что, вероятно, было обусловлено активностью воспалительного процесса у детей при ОКИ бактериальной этиологии.

У детей с осложненными ОКИ вирусной этиологии получена обратная корреляционная связь между уровнем лейкоцитов плазмы крови и СКФ ($r_s = -0,408234$, $p = 0,042774$) и между уровнем лейкоцитов плазмы крови и возрастом детей ($r_s = -0,448882$, $p = 0,024397$), между уровнем кре-

Таблица 4
Средние показатели СКФ у детей с осложненными ОКИ в зависимости от этиологической структуры, Me [P25; P75], мл/мин/1,73м³

Показатель		Этиология			P1-2, 1-3, 2-3
		Вирусная ОКИ (1), n = 25	Бактериальная ОКИ (2), n = 7	Вирусно-бактериальная ОКИ (3), n = 19	
СКФ, мл/мин/1,73м ³	Me [P25; P75]	80,0 [67,9; 94,65]	84,41 [59,26; 94,67]	72,93 [55,31; 85,26]	> 0,05
	Частота снижения, %	16 (64%)	5 (71%)	13 (68%)	> 0,05

Примечание: Me – медиана, [P25; P75] – 25-й и 75-й процентиля; * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ** – достоверность различий между 1-й и 3-й группами, *** – достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

Note: Me – median [P25; P75] – the 25th and 75th percentiles; * – the reliability of the differences between the 1st and 2nd group; ** – the reliability of the differences between the 1st and 3rd group, *** – the reliability of the differences between the 2nd and 3rd group.

Таблица 5
Показатели NGAL у детей с осложненными ОКИ, Me [P25; P75]
Table 5
NGAL indicators in children with complicated AII, Me [P25; P75]

Показатель	Дети с осложненным ОКИ (1) n = 51	Дети группы контроля (2) n = 28	p
NGAL, нг/мл	11,07699 [6,773628; 17,59742]	7,88421 [6,316911; 11,25300]	U1-2 = 508,5 p = 0,035638

Примечание: Me – медиана [P25; P75] – 25-й и 75-й процентиля; * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами.

Note: Me is the median, [P25; P75] – the 25th and 75th percentiles; * – the reliability of the differences between the 1st and 2nd group.

атинина плазмы крови и СКФ ($r_s = -0,637168$, $p = 0,000614$). Прямая корреляционная связь получена между возрастом и уровнем гемоглобина ($r_s = 0,653274$, $p = 0,000399$) и между возрастом и уровнем СКФ ($r_s = 0,520634$, $p = 0,007625$).

Оценка корреляционной связи у детей с осложненными ОКИ вирусно-бактериальной этиологии показала обратную корреляционную связь между уровнем гемоглобина и креатинина плазмы крови ($r_s = -0,707328$, $p = 0,000706$) и между уровнем креатинина плазмы крови и СКФ ($r_s = -0,705263$, $p = 0,000744$). Прямая корреляционная связь получена между уровнем гемоглобина и СКФ ($r_s = 0,805617$, $p = 0,000031$) и между возрастом и уровнем СКФ ($r_s = 0,495825$, $p = 0,030855$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа данных выявлена протеинурия в общей группе обследованных с осложненной ОКИ у 22 (43 %) детей. В группе детей до 1 года в среднем по группе протеинурия составила 0,41 [0,1265; 1,565] г/л и была зарегистрирована у 8 (57 %) детей. В группе детей с 1 года до 3 лет протеинурия в среднем по группе составила 0,3 [0,065; 0,34] г/л и зарегистрирована у 5 (36 %) детей. В группе детей с 3 до 6 лет в среднем по группе показатель составил 0,33 [0,16; 0,35] г/л и зарегистрирован у 9 (39 %) обследованных детей. При этом у обследованных детей среди других проявлений мочевого осадка протеинурия регистрировалась достоверно чаще ($\phi_{1-2} = 0,01818$, $p = 0,00001$; $\phi_{1-3} = 0,00001$).

Патологическая лейкоцитурия была зарегистрирована у 10 (20 %) обследованных детей с осложненными ОКИ. Лейкоцитурия в группе детей до 1 года была зарегистрирована у 6 (43 %) детей, в группе детей с 1 года до 3 лет зарегистрирована у 1 (7 %) ребенка, в группе детей с 3 до 6 лет – у 3 (13 %) обследованных детей. Достоверно чаще патологическая лейкоцитурия отмечалась в группе детей до 1 года ($P_{1-2} = 0,04130$).

Микрогематурия была выявлена у 3 (6 %) обследованных детей. У 14 (27 %) обследованных детей в мочевом осадке регистрировалась кристаллурия.

Уровень гемоглобина был снижен у трети (27 %) детей с осложненными ОКИ и в группе детей до 1 года средний уровень гемоглобина оказался достоверно ниже ($U_{1-2} = 35,5$, $p_{1-2} = 0,004389$; $U_{1-3} = 66,0$, $p_{1-3} = 0,003083$) и регистрировался сниженный уровень гемоглобина достоверно чаще ($p_{1-2} = 0,0022$; $p_{1-3} = 0,0055$).

Уровень креатинина плазмы крови был повышен у 31 % детей с осложненными ОКИ. Снижение СКФ отмечено у большинства (71 %) обследованных детей и зарегистрировано во всех возрастных группах, что в сочетании с высокой частотой регистрации протеинурии свидетельствует о вовлечении в патологический процесс почек у детей всех возрастных групп, включенных в исследование.

Достоверных различий средних показателей уровня NGAL плазмы крови у детей с осложненными ОКИ в возрастных группах и в зависимости от этиологии не выявлено ($p > 0,05$). При этом средний уровень NGAL у детей с осложненными ОКИ оказался достоверно выше, чем у детей группы контроля ($U_{1-2} = 508,5$; $p = 0,035638$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, течение ОКИ у детей, включённых в исследование, было осложнено токсикозом с эксикозом II степени, при этом острый дефицит массы тела в среднем по группе составил 6,8 [6,3; 7,4] %. Среди обследованных детей с осложненными ОКИ в большинстве случаев (86 %) этиологическим фактором ОКИ являлись вирусы (в виде моновирусной инфекции у 49 % детей, в виде вирусно-бактериальной инфекции у 37 % детей). Монобактериальная этиология ОКИ диагностирована у 7 детей (14 %).

Результаты проведенного исследования позволили установить наличие поражения почек у значительной части (у 2/3) обследованных детей, о чём свидетельствовали наличие протеинурии, повышенного уровня креатинина плазмы крови и снижение СКФ.

Повышенный уровень креатинина плазмы крови был зарегистрирован у трети (31 %) обследованных детей с осложненными ОКИ. Снижение СКФ отмечено у большинства (71 %) детей с осложненными ОКИ и с одинаковой частотой в возрастных группах и в зависимости от этиологии. Данные изменения необходимо учитывать при выборе терапевтической тактики при лечении осложненных ОКИ у детей.

Оценка состояния органов мочевой системы показала наличие патологических изменений мочевого осадка у детей с осложненной ОКИ в виде высокой частоты протеинурии детей, патологической лейкоцитурии, микрогематурии и кристаллурии. При этом протеинурия у обследованных детей среди других проявлений мочевого осадка регистрировалась достоверно чаще ($\phi_{1-2} = 0,01818$, $p = 0,00001$; $\phi_{1-3} = 0,00001$).

Отмечено диагностическое значение уровня NGAL плазмы крови, как одного из ранних и наиболее изученных биомаркеров ОПП, во всех возрастных группах и в группах в зависимости от этиологии ОКИ ($p > 0,05$). При этом сравнительный анализ среднего уровня NGAL показал, что в группе детей с осложненными ОКИ уровень показателя оказался достоверно выше, чем у детей группы контроля ($U_{1-2} = 508,5$; $p = 0,035638$). Таким образом, повышенный уровень NGAL плазмы крови у детей с текущими ОКИ можно использовать как один из прогностических критериев тяжёлого течения заболевания и возможности риска развития осложненного течения заболевания.

Наряду с этим нами установлено, что нарушение функции почек зависит от активности патологиче-

ского процесса, что подтверждается наличием корреляционной связи между уровнем гемоглобина, лейкоцитами плазмы крови, уровнем СКФ и креатинином плазмы крови, а также между уровнем

лейкоцитов плазмы крови и уровнем NGAL плазмы крови. При этом данные изменения не зависели от возрастной и этиологической структуры осложненной ОКИ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Lobzin YuV, Konovalova LN, Skripchenko NV. Prevalence of infections diseases in children of the Russian Federation. *Disaster medicine*. 2016; 2(94): 41-47. Russian (Лобзин Ю.В., Коновалова Л.Н., Скрипченко Н.В. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации // Медицина катастроф. 2016. № 2(94). С. 41-47.)
- Molochkova OV, Kovalev OB, Rossina AL, et al. Clinico-etiological characteristics of acute intestinal infections in hospitalized children in Moscow in 2015-2017. *Children infections*. 2018; 17(3): 27-33. Russian (Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Россина А.Л. и др. Клинико-этиологическая характеристика ОКИ у госпитализированных детей города Москвы в 2015-2017 гг. // Детские инфекции. 2018. Т. 17, № 3. С. 27-33.)
- Mazankova LN, Gorbunov SG. Diagnosis and treatment of rotavirus infection in infants. *Pharmateca*. 2017; 4: 24-28. Russian (Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей раннего возраста // Фарматека. 2017. № 4. С. 24-28.)
- Sowmyanarayanan TV, Ramani S, Sarkar R, et al. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring. *Vaccine*. 2012; 30(1): A167-A172.)
- Surkov AN. Acute intestinal infections: therapeutical tactics in children. *Current Pediatrics*. 2011; 10(6): 141-147. Russian (Сурков А.Н. Тактика лечения острых кишечных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, № 6. С. 141-147.)
- Guarino A, Ashkenazi Sh, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *JPGN*. 2014; 59(1): 132-152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375
- Sergeeva AV, Poslova LYu, Kovalishena OV, Blagonravova AS, Epifanova NV, Sashina TA, et al. Viral etiology acute intestinal infections molecular monitoring in children's hospital. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2015; 5(3): 243-252. Russian (Сергеева А.В., Послова Л.Ю., Ковалишена О.В., Благонравова А.С., Епифанова Н.В., Сашина Т.А. и др. Молекулярно-генетический мониторинг острых кишечных инфекций вирусной этиологии в детском многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 3. С. 243-252.)
- Parfenchuk IV. Kidney damage in children with severe acute intestinal infections. *Journal of Grodno State Medical University*. 2018; 16(3): 333-336. Russian (Парфенчук И.В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018. Т. 16, № 3. С. 333-336.) doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-3-333-336
- Kirichyok EYu, Vyhodtseva GI, Ivanov IV, Dyadigurov AV. Urinary and cytolytic syndromes in children with acute intestinal infections. *Siberian Medical Review*. 2018; (6): 48-52. Russian (Киричюк Е.Ю., Выходцева Г.И., Иванов И.В., Дядигуров А.В. Мочевой и цитологический синдромы у детей с острыми кишечными инфекциями // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 48-52.) doi: 10.20333/2500136-2018-6-48-52
- Smirnov AV, Dobronravov VA, Romyantsev ASH, et al. National guidelines. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology*. 2016; 20(1): 79-104. Russian (Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I // Нефрология. 2016. Т. 20, № 1. С. 79-104.)
- Vel'kov VV. Cystatin C and NGAL – the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratory service*. 2015; 2: 38-43. Russian (Вельков, В.В. Цистатин С и NGAL – маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек // Лабораторная служба. 2015. № 2. С. 38-43.)
- Borisov AYu, Raskina TV. Early diagnosis of acute kidney injury. *Acta medica Eurasica*. 2016; 1: 1-13. Russian (Борисов А.Ю., Раскина Т.В. Ранняя диагностика острого почечного повреждения // Acta medica Eurasica. 2016. № 1. С. 1-13.)
- Proletov YaYu. Biomarkers of acute kidney injury. Communication 1. *Nephrology*. 2014; 18(4): 25-35. Russian (Пролетов Я.Ю. Биомаркеры острого повреждения почек. Сообщение 1 // Нефрология. 2014. Т. 18, № 4. С. 25-35.)
- Pediatric nephrology /ed. PV Shumilova, EK Petrosyan, OL Chugunova. M.: MED-press-inform, 2018. P. 491-501. Russian (Детская нефрология /под ред. П.В. Шумилова, Э.К. Петросян, О.Л. Чугуновой. М.: МЕД-пресс-информ, 2018. С. 491-501.)
- Klimova OI, Gonchar NV, Alekseeva LA, Lobzin YuV. Clinical and laboratory features of acute intestinal infections with hyemocolitis syndrome in children. *Journal Infectology*. 2019; 11(3): 54-60. Russian (Климова О.И., Гончар Н.В.,

Алексеева Л.А., Лобзин Ю.В. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций с синдромом гемоколита у детей //Журнал инфектологии. 2019. Т. 11, № 3. С. 54-60.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-54-60>

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

Киричѐк Евгения Юрьевна, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

E-mail: dr.evgeniak@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

КИРИЧѐК Евгения Юрьевна, ассистент, кафедра педиатрии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: dr.evgeniak@mail.ru	KIRICHYOK Evgeniya Yur'evna, assistant, department of pediatrics with the course of APE, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: dr.evgeniak@mail.ru
ВЫХОДЦЕВА Галина Ивановна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: dekanat1966@bk.ru	VYHODCEVA Galina Ivanovna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics with a course APE, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: dekanatpf@mail.ru
МОРОЗОВА Ольга Петровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: infectopm@mail.ru	MOROZOVA Ol'ga Petrovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics with a course APE, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: infectopm@mail.ru
ЗИНОВЬЕВА Людмила Ивановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: lzinovyeva@yandex.ru	ZINOVIEVA Lyudmila Ivanovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics with a course APE, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: lzinovyeva@yandex.ru
СКУДАРНОВ Евгений Васильевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: sev310@mail.ru	SKUDARNOV Evgeny Vasilyevich, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics with a course APE, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: sev310@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.05.2021 г.

Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Грибанова А.С.
Новосибирский государственный медицинский университет,
г. Новосибирск, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПОСЕЩАЮЩИХ ДОШКОЛЬНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ

Цель исследования – оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей в период посещения ими дошкольного учреждения.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное сравнительное исследование амбулаторных карт организованных дошкольников г. Новосибирска. В основную группу включены дети, получившие полный курс иммунизации пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной, в контрольную – их не вакцинированные ровесники. Анализировался характер течения острых респираторных инфекций на первом году посещения детского сада. Обработка материала проводилась с использованием пакета современных статистических программ.

Результаты. Вакцинированные дети на первом году социализации реже болели острыми респираторными инфекциями, заболевания чаще имели легкое течение, с меньшей частотой фиксировались бактериальные осложнения и использование антибактериальных препаратов. В группе не вакцинированных дошкольников, напротив, острая респираторная патология регистрировалась чаще, преимущественно средней степени тяжести, чаще отмечались бактериальные осложнения и необходимость в системной антибактериальной терапии.

Заключение. Достоверно доказано, что специфическая профилактика пневмококковой инфекции у детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения, позволяет уменьшить частоту и тяжесть острых респираторных заболеваний, снизить риск развития осложненного течения инфекции и предотвратить использование антибиотиков.

Ключевые слова: дети; острые респираторные заболевания; вакцинация; пневмококковая инфекция

Elkina T.N., Pirozhkova N.I., Gribanova O.A., Gribanova A.S.
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

EFFICIENCY OF THE SPECIFIC PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN ATTENDING PRESCHOOL INSTITUTIONS

The aim of the research – evaluation of the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in children attending preschool institutions.

Materials and methods. A retrospective comparative study of outpatient cards of Novosibirsk preschoolers was carried out. The main group included children who received a full course of immunization with pneumococcal conjugate 13-valent vaccine, the control group included their unvaccinated peers. The nature of the course of acute respiratory infections in the first year of visiting a day care was analyzed. The processing of the material was carried out using a package of modern statistical programs.

Results. Vaccinated children were less likely to suffer from acute respiratory infections during their first year of socialization. Diseases were more often mild, bacterial complications and the use of antibacterial drugs were recorded with a lesser frequency. In the group of unvaccinated preschoolers, on the contrary, acute respiratory pathology was recorded more often, mainly of moderate severity. Bacterial complications and the need for systemic antibiotic therapy were more often noted.

Conclusion. It has been reliably proven that specific prevention of pneumococcal infection in children attending preschool educational institutions can reduce the frequency and severity of acute respiratory diseases together with reducing the risk of developing complications from the infection and preventing the antibiotics use.

Key words: children; acute respiratory diseases; vaccination; pneumococcal infection

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмококковая инфекция (ПИ) является одним из наиболее опасных заболеваний и до внедрения массовой иммунизации ежегодно приводила к смерти более 1,5 миллионов человек повсеместно, из которых около 1 миллиона (40 %) – дети в возрасте до 5 лет. Высокий уровень носительства *Streptococcus pneumoniae* среди детей, тяжелое течение заболевания, сопровождающееся

осложнениями со стороны нижних дыхательных путей и центральной нервной системы, диктуют необходимость принятия мер, направленных на профилактику инфекций пневмококковой этиологии. Наиболее эффективным методом предупреждения заболеваемости ПИ считается вакцинация. Согласно позиции ВОЗ, вакцинопрофилактика – это единственный способ существенно повлиять на заболеваемость и смертность от ПИ [1].

Информация для цитирования:

doi 10.24412/2686-7338-2021-3-63-70

Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Грибанова А.С. Эффективность специфической профилактики пневмококковой инфекции у детей, посещающих дошкольные учреждения //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 63-70.

Федеральным законом № 157-ФЗ от 17.09.1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (в ред. Федерального закона № 368-ФЗ от 21.12.2013 г.) утверждено право на защиту от ПИ и вакцинацию против нее в рамках Национального календаря профилактических прививок для всех детей, родившихся с 1 января 2014 года. С эпидемиологической точки зрения, охват и соблюдение схемы вакцинации являются одними из ключевых показателей обеспечения эффективности всей программы иммунизации. Так как ПИ сегодня относится к вакциноуправляемым, качество проведенной иммунизации (своевременность, полнота охвата, соблюдение схемы) является основным фактором, влияющим на заболеваемость и смертность от этой болезни. Качественно проведенная иммунизация влияет на эпидемиологический процесс, который, в свою очередь, определяет профилактическую эффективность вакцинации [2].

В Российской Федерации (РФ) вакцинация против ПИ была включена в Национальный календарь профилактических прививок в марте 2014 г. для всех детей в возрасте 2 и 4,5 месяцев жизни в виде первичной вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ 13) и в 15 месяцев – однократной ревакцинации [3-5].

Внедрение ПКВ 13 в большинстве экономически развитых государств пришлось на начало 2000-х годов. В настоящее время рутинная иммунизация младенцев против ПИ проводится в 144 странах мира. Эффективность вакцинальных программ и их влияние на уровень заболеваемости, амбулаторных обращений, госпитализации по поводу различных форм ПИ доказана неоднократно [6-8].

Одним из показателей эффективности программ массовой иммунизации детей первого года жизни является показатель младенческой смертности. По данным Федеральной Службы Государственной Статистики, младенческая смертность в РФ снизилась с 6,5 на 1000 родившихся живыми в 2015 г. до 4,9 в 2019 г. Младенческая смертность в Новосибирской области (НСО) также имеет тенденцию к снижению и не превышает российские показатели (рис. 1) [9].

Вакцинация младенцев против ПИ, согласно Национальному календарю профилактических прививок, способствовала сокращению на 1/3 уровня смертности детей первых двух лет жизни от внебольничных пневмоний, а также снижению заболеваемости острыми средними отитами (ОСО), которые являются самой распространенной формой этой инфекции: от 28 % до 55 % всех зарегистрированных случаев вызвано именно пневмококком [10]. В РФ в 2015-2019 гг. показатели заболеваемости ОСО у детей до 14 лет снизились на 13,8 %. В НСО они также ниже российских и за последние 5 лет уменьшились на 57,7 % (рис. 2) [9].

Рисунок 1
Динамика показателей младенческой смертности на 1000 родившихся живыми в РФ и НСО 2015 – 2019 гг.

Figure 1
Dynamics of infant mortality rates per 1000 live births in the Russian Federation and NSO 2015 – 2019

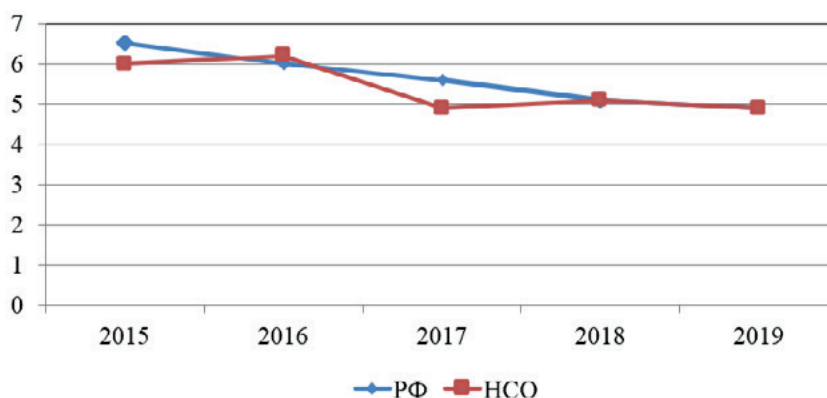
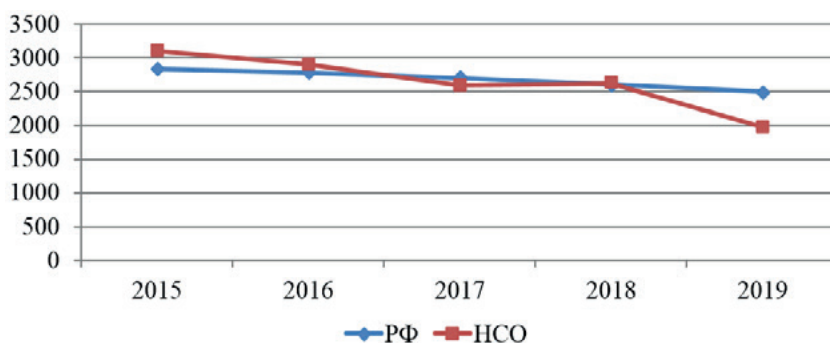


Рисунок 2
Показатели заболеваемости ОСО у детей до 14 лет (на 100000) в РФ и НСО за 2015–2019 гг.

Figure 2
Indicators of the incidence of CCA in children under 14 years of age (per 100,000) in the Russian Federation and NSO for 2015–2019



Кроме того, выявился непрямой эффект массовой вакцинации, проявившийся в снижении заболеваний у непривитых детей старшего возраста и взрослых за счет снижения носительства вакцинных серотипов пневмококков в популяции привитых. Вакцинация повлияла также на снижение применения антибиотиков, что на сегодняшний день акту-

ально в связи с ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Острые инфекции верхних дыхательных путей занимают 1-е место в структуре инфекционной патологии во всех возрастных группах, но большую часть составляют дети до 14 лет. Показатели заболеваемости достаточно высоки, но отмечается снижение за последние 5 лет на 12,7 % (рис. 3) [9].

Аналогичная тенденция прослеживается во всех возрастных группах детского населения НСО и г. Новосибирска (табл. 1 и 2).

В 2016 году в Санкт-Петербурге было проведено ретроспективное сравнительное исследование заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), отитами и пневмониями на протяжении

первых трех лет жизни у 184 детей, привитых ПКВ 13, и их 186 непривитых сверстников. Целью работы было изучить клиническую эффективность вакцинации против ПИ детей в возрасте до 3 лет.

Рисунок 3
Заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации в РФ (всего и дети до 14 лет на 100000) в 2015–2019 гг.

Figure 3
The incidence of acute upper respiratory tract infections of multiple and unspecified localization in the Russian Federation (total and children under 14 years old per 100000) in 2015–2019



Таблица 1
Заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации в НСО в 2015–2019 гг.*

Table 1
The incidence of acute upper respiratory tract infections of multiple and unspecified localization in the NSO in 2015–2019*

Годы	Дети 0–14 лет		В том числе дети:					
	0–2 года		3–6 лет		7–14 лет			
	Всего	Показатель	Всего	Показатель	Всего	Показатель	Всего	Показатель
2015	457752	101422	142478	125435	185518	142815	129756	62429
2016	511706	109124	157883	137074	208288	152304	145535	67072
2017	512442	105778	150501	130915	208117	144876	153824	68112
2018	488597	98873	145647	130955	199785	133572	143165	61346
2019	415663	83024	116676	111114	171759	111824	127228	52563
+/-		-23,9 %		-18,9 %		-26,5 %		-22,8 %

Примечание: * – по данным ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии Новосибирской области».

Note: * – according to the Federal Budgetary Healthcare Institution "Center for Hygiene and Epidemiology of the Novosibirsk Region".

Таблица 2
Заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации в Новосибирске в 2015–2019 гг. *

Table 2
The incidence of acute upper respiratory tract infections of multiple and unspecified localization in Novosibirsk in 2015–2019 *

Годы	Дети 0–14 лет		В том числе дети:					
	0–2 года		3–6 лет		7–14 лет			
	Всего	Показатель	Всего	Показатель	Всего	Показатель	Всего	Показатель
2015	301588	129724	98477	159655	124477	183240	78634	76438
2016	343058	139668	109742	169816	142910	196876	90406	83391
2017	366337	141985	112353	169592	150422	194910	103562	90378
2018	358289	134601	111544	171250	147045	181242	99700	83140
2019	305556	112161	87139	141729	127521	149602	90896	72310
+/-		-19,7 %		-17,2 %		-24,0 %		-19,9 %

Примечание: * – по данным ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии Новосибирской области».

Note: * – according to the Federal Budgetary Healthcare Institution "Center for Hygiene and Epidemiology of the Novosibirsk Region".

Дети получали прививки по схеме 2 + 1. Изучение частоты случаев ОРИ, отита и пневмоний у детей первых 3 лет жизни, привитых против пневмококка ПКВ 13, по сравнению с не привитыми детьми такого же возраста и фонового состояния здоровья, свидетельствовало о существенном снижении частоты случаев заболеваний у привитых. Наиболее выраженный эффект достигался при проведении прививок на первом году жизни [11].

Особенно нуждаются в вакцинации против ПИ дети, родившиеся недоношенными с экстремально низкой или очень низкой массой тела, с бронхолегочной дисплазией (БЛД), входящие в наиболее восприимчивую группу риска. Согласно результатам ряда исследований подтверждено, что вакцинация этой особой группы риска против ПИ имеет первостепенное значение и является жизненно необходимой. Научно обоснованная необходимость вакцинации недоношенных детей с БЛД против ПИ и установленная высокая профилактическая эффективность применения ПКВ 13 позволяют внедрить во всех субъектах РФ медицинскую технологию – вакцинацию недоношенных детей с БЛД против ПИ на третьем уровне оказания неонатологической медицинской помощи детям (отделение катамнеза перинатальных центров) в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок [12].

Для создания иммунной прослойки и достижения эффекта от программы противопневмококковой вакцинации (снижения заболеваемости пневмониями, отитами, менингитами, создания популяционной защиты) охват прививками должен составить не менее 85-95 % целевой когорты. План вакцинации в НСО за 2016-2019 гг. выполнен более чем на 95 %, что соответствует оценочному критерию (табл. 3) [13, 14].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей, посещающих дошкольные учреждения.

Задачи исследования:

1. Изучить катамнез дошкольников на первом году посещения детского сада.
2. Оценить частоту и тяжесть течения острых респираторных заболеваний, частоту формирования бактериальных осложнений, случаев применения системных антибактериальных препаратов.

3. Провести сравнительный анализ характера течения острых респираторных инфекций у вакцинированных и не вакцинированных против пневмококковой инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в поликлинических отделениях г. Новосибирска. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 84 организованных дошкольников, поступивших в детский сад осенью 2019 года.

Масса тела при рождении находилась в пределах от 2100 г до 4400 г, в среднем $3335,0 \pm 53,7$ г. Период грудного вскармливания продолжался от 1 до 12 месяцев, в среднем $6,8 \pm 0,5$ месяцев.

Дети начали посещать дошкольные образовательные учреждения в возрасте от 2 до 3 лет, средний возраст составил $2,5 \pm 0,5$ года.

При оформлении в детский сад у 47 (56,0 %) человек установлена I группа здоровья и у 37 (44,0 %) пациентов – II группа здоровья. В структуре нозологий лидировала патология центральной нервной системы (19 человек; 22,6 %), функциональные нарушения со стороны других органов и систем регистрировались в единичных случаях.

До начала социализации у 3 (3,6 %) детей в амбулаторных картах не зарегистрировано ни одного случая ОРИ. У 24 (28,6 %) наблюдаемых частота ОРИ составила 1 раз в год, у 56 (66,7 %) – 2 раза в год и у 1 мальчика – 3 раза в год. Среднее количество ОРИ до начала посещения детского дошкольного учреждения составило $1,6 \pm 0,1$ раз в год.

Для проведения сравнительного исследования пациенты были рандомизированы на 2 группы. К основной группе (42 человека) были отнесены дети, получившие в рамках Национального календаря профилактических прививок полный курс иммунизации пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной. Контрольную группу (42 человека) составили дети, не вакцинированные против пневмококковой инфекции по различным причинам.

Пациенты сравниваемых групп не имели достоверных отличий по массе тела при рождении, продолжительности грудного вскармливания, возрасту, состоянию здоровья и частоте ОРИ при оформлении в детский сад ($p > 0,05$).

Таблица 3
Прививки против пневмококковой инфекции среди населения НСО 2016–2019 гг.
Table 3
Vaccinations against pneumococcal infection among the population of NSO 2016–2019

Год	Вакцинация			Ревакцинация детей до 17 лет		
	Количество	%	Выполнение плана, %	Количество	%	Выполнение плана, %
2016	116074	94,6	94,9	47729	86,8	86,6
2017	46802	103,3	103,3	35102	98,4	98,4
2018	46521	101,8	101,8	33428	99,6	99,6
2019	52649	105,3	105,3	32881	98,7	98,7

При оценке эффективности иммунизации учитывался характер течения ОРВИ в первый месяц посещения дошкольного образовательного учреждения и на первом году социализации: частота респираторных заболеваний, тяжесть их течения, наличие бактериальных осложнений, необходимость назначения антибактериальной терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS (версия 11.5). Для непрерывных (количественных) показателей оценивали групповые средние, стандартные ошибки средних, доверительные интервалы; для дискретных (качественных) переменных – частоты для каждой из градаций. Достоверность межгрупповых различий для средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Использовались сокращения: M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, p – достигнутый уровень значимости.

Этическая экспертиза исследования не проводилась. Родители дали устное согласие на изучение амбулаторных карт без указания персональных данных их детей в аналитическом материале и публикациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом месяце посещения детского сада ОРВИ зафиксированы у 50 (59,5 %) человек. Практически у всех (47 детей; 94,0 %) респираторное заболевание отмечалось однократно и 3 (6,0 %) ребёнка перенесли инфекцию верхних дыхательных путей дважды в течение месяца. Среднее количество ОРВИ в периоде адаптации к образовательному учреждению составило $0,6 \pm 0,1$ раз. В основной группе острая заболеваемость регистрировалась достоверно реже ($0,4 \pm 0,1$ против $0,8 \pm 0,1$ раз; $p = 0,001$). Средства с противовирусной активностью назначались каждому третьему пациенту (30 человек; 35,7 %), практически с одинаковой частотой в сравниваемых группах (33,3 % и 38,1 % соответственно). Случаев осложненного течения ОРВИ не зарегистрировано, однако 9 (10,7 %) больным потребовалась антибактериальная терапия, достоверно чаще детям, не вакцинированным от

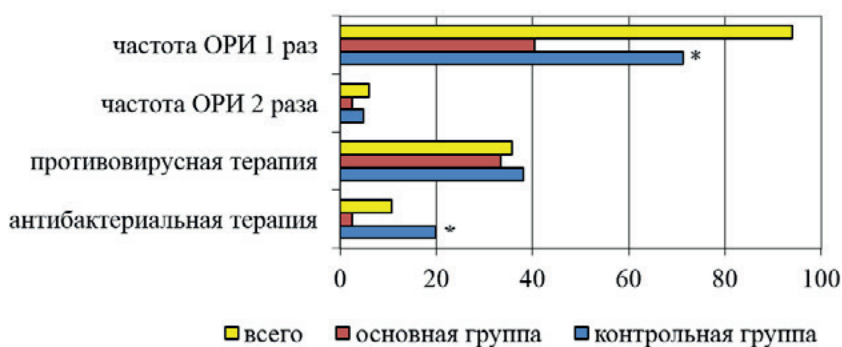
пневмококковой инфекции (19,9 % против 2,4 %; $p < 0,001$ (рис. 4).

В течение первого года посещения дошкольного образовательного учреждения количество документированных эпизодов ОРВИ колебалось от 1 до 10 случаев, в среднем $5,1 \pm 0,2$ раз в год. Дети, прошедшие курс иммунизации против пневмококковой инфекции, болели $4,2 \pm 0,3$ раза в год. Заболеваемость у пациентов контрольной группы наблюдалась чаще ($5,9 \pm 0,3$ раз в год; $p = 0,001$).

Острые респираторные заболевания у наблюдаемых пациентов чаще имели легкое течение ($3,0 \pm 0,2$ раза в год), патология средней степени тяжести регистрировалась с меньшей частотой ($2,1 \pm 0,3$ раза в год). Сравнительный анализ показал, что в группе вакцинированных детей легкие формы инфекции ($3,7 \pm 0,3$ раза в год) преобладали над среднетяжелыми ($2,2 \pm 0,3$ раза в год). Среди больных второй группы, напротив, достоверно чаще встречались заболевания средней тяжести ($3,7 \pm 0,4$ раза в год; $p = 0,001$), чем легкой степени ($0,5 \pm 0,1$ раз в год) (рис. 5).

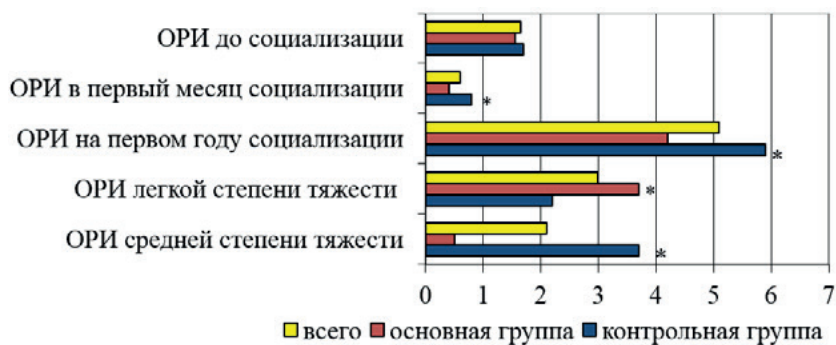
Противовирусную терапию получали 77 (91,7 %) детей; использовались различные средства с проти-

Рисунок 4
Характеристика ОРВИ в первый месяц посещения детского сада (%)
Figure 4
ARI characteristics in the first month of attendance at kindergarten (%)



Примечание (Note): * $p < 0,05$

Рисунок 5
Частота ОРВИ (раз в год)
Figure 5
ARI frequency (once a year)



Примечание (Note): * $p < 0,05$

вовирусной активностью (виростатические препараты прямого действия, индукторы интерферона, интерфероны). Если у вакцинированных пациентов необходимость в их применении возникала у 35 (83,3 %) человек, то в группе сравнения противовирусные препараты назначались всем больным (42 ребёнка, 100 %; $p = 0,006$).

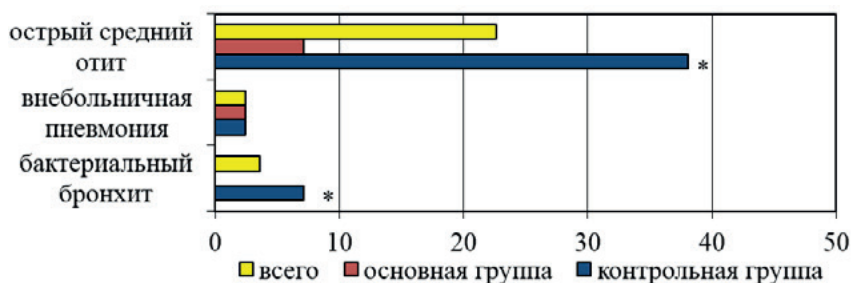
Бактериальные осложнения респираторной инфекции на первом году посещения детского сада зафиксированы у 24 (28,6 %) пациентов. У детей основной группы осложненное течение отмечалось у каждого десятого ребёнка (4 человека; 9,5 %). В группе дошкольников, не иммунизированных против пневмококковой инфекции, осложнения встречались достоверно чаще, практически у каждого второго (20 детей, 47,6 %; $p = 0,001$). В структуре клинических нозологий преобладал острый средний отит (19 человек; 22,6 %), в единичных случаях наблюдались внебольничная пневмония средней степени тяжести (2 пациента; 2,4 %) и острый простой бронхит (3 ребёнка; 3,6 %). Основная и контрольная группы достоверно различались по частоте развития острого среднего отита (7,1 % и 38,1 % соответственно; $p = 0,001$) и бактериального бронхита, который был зарегистрирован только у не вакцинированных больных (3 ребёнка; 7,1 %). Внебольничной пневмонией болели по 1 ребёнку из каждой группы (рис. 6).

Необходимость в назначении системных антибактериальных препаратов для лечения бактериальных осложнений и ОРВИ средней степени тяжести отмечалась у каждого второго ребёнка (45 человек; 53,6 %). У детей с полным курсом иммунизации против пневмококковой инфекции антибиотики применялись реже (42,9 % против 64,3 %; $p = 0,02$).

Антибактериальные средства первой линии (амокциллин) рекомендовались каждому пятому (17 детей; 20,2 %) с одинаковой частотой в группах (21,4 % и 19,0 % соответственно). Среди антибиотиков второй линии наиболее часто использовался цефаксим (9 пациентов; 10,7 %), реже амоксицилина/клавуланат (5 случаев; 6,0 %) и азитромицин (3 ребёнка; 3,6 %). В основной группе, в отличие от контрольной, альтернативные противомикробные средства применялись реже (16,7 % против 23,8 %; $p = 0,04$). В течение первого года посещения дет-

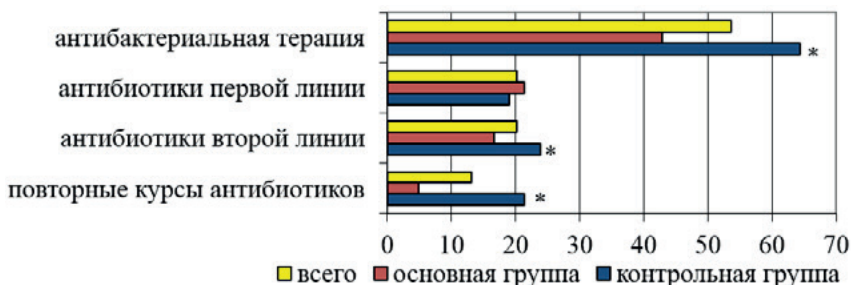
ского сада у 11 (13,1 %) больных документировано назначение нескольких курсов антибактериальной терапии, из них у 7 (8,3 %) человек 2 медикамента и у 4 (4,8 %) детей 3 антибиотика. Повторные курсы лечения противомикробными препаратами достоверно чаще рекомендовались не вакцинированным дошкольникам (21,4 % против 4,8 %; $p = 0,001$) (рис. 7).

Рисунок 6
Бактериальные осложнения ОРВИ в период социализации (%)
Figure 6
ARI bacterial complications during socialization (%)



Примечание (Note): * $p < 0,05$

Рисунок 7
Антибактериальная терапия ОРВИ в период социализации (%)
Figure 7
Antibiotic therapy of ARI during socialization (%)



Примечание (Note): * $p < 0,05$

ВЫВОДЫ:

1. В периоде адаптации к образовательному учреждению дети с полным курсом иммунизации пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной достоверно реже болели острыми респираторными заболеваниями, наблюдалась преимущественно лёгкая степень тяжести патологии.

2. У пациентов, не вакцинированных против пневмококковой инфекции, в периоде социализации достоверно чаще регистрировались бактериальные осложнения респираторной инфекции и потребность в антибактериальной терапии.

3. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции, предусмотренная Национальным календарём прививок, позволяет повысить уровень резистентности организованных детей дошкольного возраста к острым респираторным инфекциям.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Feldblum IV, Bikmieva AV, Zakharova YA., Eresko SS, Melnik EN. Analysis of the Compliance of the Vaccination Schedule against Pneumococcal Infection in Young Children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(5): 111-116. Russian (Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В., Захарова Ю.А., Ереско С.С., Мельник Е.Н. Анализ комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 18, № 5. С. 111-116.)
2. Resolution of the Public Coordination Council on Pneumococcal infection in vestigation and Vaccination in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016; 1(86): 43-47. Russian (Резолюция заседания общественного координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016. № 1(86). С. 43-47.)
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 125n of 21.03.2014 (as amended) from 16.06.2016 No. 370n, from 13.04.2017 No. 175n, from 19.02.2019 No. 69n, from 24.04.2019 No. 243n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations and calendar of preventive vaccinations for epidemic indications». Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 № 125н (в ред. от 16.06.2016 № 370н, от 13.04.2017 № 175н, от 19.02.2019 № 69н, от 24.04.2019 № 243н) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».)
4. Clinical guidelines for the prevention of pneumococcal infection in children. Ministry of Health of the Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia, 2018. 29 p. Russian (Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. М.: Минздрав РФ, Союз педиатров России, 2018. 29 с.)
5. Geppe NA, Kozlova LV, Gorelov AV, Kondyurina EG, Malakhov AB, Il'enkova NA. Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, Treatment, Prevention: Clinical Guidelines. MedKom-Pro, 2018. 200 p. Russian (Геппе Н.А., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ильенкова Н.А. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. М.: МедКом-Про, 2018. 200 с.)
6. Van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imöhl M. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0161257. doi: 10.1371/journal.pone.0161257.
7. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*. 2018; 6(7): e744-e757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.
8. Hughes D, Andersson DI. Environmental and genetic modulation of the phenotypic expression of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017; 41(3): 374-391. doi: 10.1093/femsre/fux004.
9. Federal State Statistics Service [Electronic resource] URL:<http://www.gks.ru/> (date of request 18.12.2020.) Russian (Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru/> (дата обращения 18.12.2020.)
10. Briko NI, Korshunov VA, Namazova-Baranova LS, Lobzin JV, Baranov AA, Kostenko NA, et al. Estimation of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Efficiency in Infants within National Immunization Schedule. *Current Pediatrics*. 2019; 18(3): 203-211. Russian (Брико Н.И., Коршунов В.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., Костенко Н.А. и др. Оценка эффективности вакцинации младенцев 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в рамках Национального календаря профилактических прививок России //Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18, № 3. С. 287-299.)
11. Kharit SM, Fridman IV, Pavlyukova AN, Frolova EY, Ruleva AA. Clinical Efficacy of Pneumococcal Conjugate 13-valent Vaccine in Young Children. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13(5): 443-447. Russian (Харит С.М., Фридман И.В., Павлюкова А.Н., Фролова Е.Я., Рулёва А.А. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста //Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 5. С. 443-447.)
12. Semerikov VV, Zubova ES, Loshkareva VL, Sofronova LV, Permyakova MA. Bronchopulmonary Pathology Prevalence Among Premature Infants and Estimation of Prophylactic Efficacy and Reactogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric pharmacology*. 2019; 16(6): 372-378. Russian (Семериков В.В., Зубова Е.С., Лошкарева В.Н., Софронова Л.В., Пермякова М.А. Распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей и оценка профилактической эффективности и реактогенности применения 13ти валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией //Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16, № 6. С. 372-378.)
13. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the NSO in 2016». Russian (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в НСО в 2016 году».)

14. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the NSO in 2019». Russian (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в НСО в 2019 году».)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ПИРОЖКОВА Наталья Игоревна, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.
E-mail: natalia-pirojkova@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

<p>ЕЛКИНА Татьяна Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: elkinasib@mail.ru</p>	<p>ELKINA Tatyana Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of polyclinic pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: elkinasib@mail.ru</p>
<p>ПИРОЖКОВА Наталья Игоревна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: natalia-pirojkova@yandex.ru</p>	<p>PIROZHKOVA Natalia Igorevna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: natalia-pirojkova@yandex.ru</p>
<p>ГРИБАНОВА Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: o.a.gribanova@yandex.ru</p>	<p>GRIBANOVA Olga Aleksandrovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: o.a.gribanova@yandex.ru</p>
<p>ГРИБАНОВА Анастасия Сергеевна, студент 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: gribanova.a.s@yandex.ru</p>	<p>GRIBANOVA Anastasia Sergeevna, 5th year student of the pediatric faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: gribanova.a.s@yandex.ru</p>

Статья поступила в редакцию 11.07.2021 г.

Налетов А.В., Свистунова Н.А.

ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, Донецкая Народная Республика

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА СОСТАВА ТЕЛА У ДЕТЕЙ, СОБЛЮДАЮЩИХ БЕЗМОЛОЧНУЮ ДИЕТУ

Цель исследования – оценить компонентный состав тела детей, соблюдающих длительную безмолочную диету, при помощи метода биоимпедансного анализа.

Материалы и методы. Обследованы 40 детей младшего школьного возраста, соблюдающих по разным причинам длительную безмолочную диету, которые составили основную группу. Группу контроля составили 30 здоровых детей аналогичного возраста, не придерживающихся какого-либо ограничения в питании. У всех детей было проведено определение состава тела методом биоимпедансного анализа.

Результаты. У детей, соблюдающих безмолочную диету, выявлены определенные изменения в составе тела. В данной группе выявлена достоверно большая доля детей, имеющих уменьшение объема жировой массы организма – $25,0 \pm 6,8 \%$, относительно детей группы контроля – $3,3 \pm 3,3 \%$. Установлена большая доля детей со снижением активной клеточной массы – $30,0 \pm 7,2 \%$, относительно группы контроля – $6,7 \pm 4,6 \%$. Сниженный фазовый угол биоимпеданса был установлен у $35,0 \pm 7,5 \%$ детей основной группы, что было статистически значимо больше относительно детей группы контроля – $10,0 \pm 5,5 \%$.

Заключение. Дети, соблюдающие безмолочную диету, имеют определенные изменения в показателях биоимпедансного анализа относительно традиционно питающихся детей, что можно расценивать как изменения нутритивного статуса данных детей и склонность к развитию соматической патологии.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ; состав тела; дети; безмолочная диета

Nalyotov A.V., Svistunova N.A.

M. Gorky Donetsk National Medical University

EVALUATION OF BIOIMPEDANCE ANALYSIS INDICATORS OF BODY COMPOSITION IN CHILDREN FOLLOWING A DAIRY-FREE DIET

The aim of the research – to study the component composition of the body of children following a long-term dairy-free diet using the method of bioimpedance analysis.

Materials and methods. 40 children of primary school age who follow a long-term dairy-free diet for various reasons were examined (group 1). The control group consisted of 30 healthy children of the same age who did not adhere to any dietary restriction. All children had their body composition determined by bioimpedance analysis.

Results. In children who follow a dairy-free diet, certain changes in body composition were detected. Among this group, a significantly large proportion of children with a decrease in the volume of body fat mass was revealed – $25.0 \pm 6.8 \%$, compared to children of the control group – $3.3 \pm 3.3 \%$. A large proportion of children with a decrease in active cell mass was found – $30.0 \pm 7.2 \%$, compared to the control group – $6.7 \pm 4.6 \%$. The reduced phase angle of bioimpedance was reduced in $35.0 \pm 7.5 \%$ of children of the main group, which was statistically significantly higher compared to children of the control group – $10.0 \pm 5.5 \%$.

Conclusion. Children who follow a dairy-free diet have certain changes in the indicators of bioimpedance analysis relative to traditionally fed children, which can be regarded as changes in the nutritional status of these children and the tendency to develop somatic pathology.

Key words: bioimpedance analysis; body composition; children; dairy-free diet

Гармоничное физическое развитие растущего организма ребенка является одним из основных показателей его здоровья [1]. Исключение из рациона различных видов пищи животного или растительного происхождения не может гарантировать адекватную обеспеченность ребенка необходимыми макро- и микронутриентами [2]. Кроме того, важным аспектом в отношении опасности для здоровья ребенка соблюдения различных ограничительных типов питания является тот факт, что решение об

их использовании происходит в большинстве случаев без предварительной консультации с лечащим врачом. При этом рацион питания может не соответствовать по энергетической ценности и составу необходимых нутриентов потребностям организма, что особенно важно в периоды активного роста ребенка [3]. Сниженное внимание к нутритивному статусу ребенка приводит к тому, что у значительной части детей недостаточность питания остается не обнаруженной, а меры по ее коррекции не про-

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-71-74

Налетов А.В., Свистунова Н.А. Оценка показателей биоимпедансного анализа состава тела у детей, соблюдающих безмолочную диету // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021. №3(86). С. 71-74.

водятся, что отражается на развитии организма и может привести к формированию соматической патологии.

На сегодняшний день распространенным типом питания у детей является исключение из рациона по каким-либо причинам молочных продуктов: цельного молока и/или кисломолочных продуктов. В ряде случаев данные ограничения связаны с широко распространенными заболеваниями ребенка, такими как аллергия на белки коровьего молока, вторичная лактазная недостаточность. Однако достаточно часто ребенок продолжает годами находиться на безмолочной диете необоснованно – например, после формирования толерантности к белкам коровьего молока [4].

В настоящее время современным методом измерения компонентного состава тела является метод биоимпедансного анализа (БИА) состава тела – метод функциональной диагностики, позволяющий на основании измерения значений электрического сопротивления определенных участков тела человека и антропометрических данных оценить абсолютные и относительные значения параметров отдельных компонентов состава тела и метаболических коррелятов, соотнести их с интервалами нормальных значений признаков, оценить резервные возможности организма и риски развития ряда заболеваний. Используя БИА, можно точно измерять и определять содержание в организме воды, жирового и мышечного компонентов, клеточную массу внутренних органов [5]. По показателям БИА и оценке состава тела ребенка мы можем судить о его нутритивном статусе. Именно оценка нутритивного статуса при помощи БИА является на сегодняшний день одной из самых распространенных сфер клинического применения метода.

Цель работы – оценить компонентный состав тела детей, соблюдающих длительную безмолочную диету, при помощи метода биоимпедансного анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка» и ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» нами были обследованы 40 детей младшего школьного возраста (7-11 лет), соблюдающих по разным причинам длительную безмолочную диету. Данные дети составили основную группу наблюдения. Длительность соблюдения безмолочной диеты составила в среднем в группе 3 года и 5 месяцев (Min-Max: 6 месяцев – 6 лет и 4 месяца). Группу контроля составили 30 здоровых детей аналогичного возраста, не придерживающихся каких-либо ограничений в питании.

Определение состава тела у детей проводили путем БИА с применением анализатора центральной гемодинамики и состава тела человека «Диамант-АИСТ» с использованием норм, разработанных совместно с Институтом питания РАМН. При помощи БИА определяли параметры: индекс массы тела (ИМТ), общая жидкость (ОО, л), общая вода (ОВ,

л), внеклеточная жидкость (ВКЖ, л), жировая масса организма (ЖМ, кг), тощая масса тела (ТМ, кг), активная клеточная масса (АКМ, кг), доля активной клеточной массы (%АКМ), скелетно-мышечная масса тела (СММ, кг), удельный основной обмен (УОО, ккал/м²/сутки), фазовый угол биоимпеданса (ФУ, градусы).

Для статистического анализа данных был использован пакет STATISTICA 7.0. Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты признака (Р, в %) и ее стандартная ошибка (m). Сравнение средних качественных данных было выполнено с использованием парного сравнения доли (угловое преобразование Фишера с учетом поправки Йейтса).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении результатов БИА у обследованных детей нами не были установлены достоверные различия по уровням содержания жидкостей в организме между сравниваемыми группами детей (табл. 1).

По данным проведенного БИА установлены определенные изменения в компонентном составе тела детей младшего школьного возраста, соблюдающих безмолочную диету, относительно их сверстников, которые не придерживались каких-либо ограничений в питании (табл. 2).

Исходя из полученных данных, ИМТ был снижен почти у четверти детей, соблюдающих безмолочную диету, – $22,5 \pm 6,6$ %. Среди традиционно питающихся детей снижение ИМТ выявлено лишь у каждого десятого ребенка – $10,0 \pm 5,5$ %. При этом у $13,3 \pm 6,2$ % детей группы контроля установлено повышение данного показателя.

В основной группе выявлена статистически значимо ($p < 0,05$) большая доля детей, имеющих уменьшение объема жировой массы в организме – $25,0 \pm 6,8$ %, относительно детей группы контроля – $3,3 \pm 3,3$ %, что указывает на снижение энергетического запаса организма ребенка в основной группе. При этом в группе детей с традиционным типом питания установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение доли детей с повышением ЖМ – $23,3 \pm 7,7$ % относительно основной группы – $2,5 \pm 2,5$ %, что указывает на повышенный риск развития метаболического синдрома и ожирения.

Среди обследованных, соблюдающих безмолочную диету, была выявлена статистически значимо ($p < 0,05$) большая доля детей со снижением активной клеточной массы – $30,0 \pm 7,2$ %, относительно группы контроля – $6,7 \pm 4,6$ %. Пониженное значение данного показателя свидетельствует о дефиците белковой составляющей питания, что может быть вызвано как общим недостатком белка в рационе, так и индивидуальными особенностями усвоения отдельных видов белкового питания.

Кроме того, в основной группе установлена статистически значимо ($p < 0,05$) большая доля детей,

Таблица 1
Содержание жидкости в составе тела детей обследованных групп по данным БИА
Table 1
Fluid content in the body composition of children of the examined groups according to BIA data

Показатель	Референтный интервал	Основная группа (n = 40)	Группа контроля (n = 30)
		P ± m, %	P ± m, %
Общая жидкость	выше нормы	0	3,3 ± 3,3
	норма	97,5 ± 2,5	93,3 ± 4,6
	ниже нормы	2,5 ± 2,5	3,3 ± 3,3
Общая вода	выше нормы	2,5 ± 2,5	0
	норма	97,5 ± 2,5	96,7 ± 3,3
	ниже нормы	0	3,3 ± 3,3
Внеклеточная жидкость	выше нормы	0	0
	норма	100,0	100,0
	ниже нормы	0	0

Таблица 2
Компонентный состав тела детей обследованных групп по данным БИА
Table 2
Body composition of children of the examined groups according to BIA data

Показатель	Референтный интервал	Основная группа (n = 40)	Группа контроля (n = 30)
		P ± m, %	P ± m, %
ИМТ	выше нормы	5,0 ± 3,4	13,3 ± 6,2
	Норма	72,5 ± 7,1	76,7 ± 7,7
	ниже нормы	22,5 ± 6,6	10,0 ± 5,5
ЖМ	выше нормы	2,5 ± 2,5*	23,3 ± 7,7
	норма	72,5 ± 7,1	73,3 ± 8,1
	ниже нормы	25,0 ± 6,8*	3,3 ± 3,3
ТМ	выше нормы	5,0 ± 3,4	10,0 ± 5,5
	норма	82,5 ± 6,0	80,0 ± 7,3
	ниже нормы	12,5 ± 5,2	10,0 ± 5,5
АКМ	выше нормы	0 (0)	3,3 ± 3,3
	норма	70,0 ± 7,2	90,0 ± 5,5
	ниже нормы	30,0 ± 7,2*	6,7 ± 4,6
%АКМ	выше нормы	0 (0)	3,3 ± 3,3
	норма	62,5 ± 7,7*	86,7 ± 6,2
	ниже нормы	37,5 ± 7,7*	10,0 ± 5,5
СММ	выше нормы	0 (0)	3,3 ± 3,3
	норма	85,0 ± 5,6	86,7 ± 6,2
	ниже нормы	15,0 ± 5,6	10,0 ± 5,5
УОО	выше нормы	5,0 ± 3,4	10,0 ± 5,5
	норма	70,0 ± 7,2	80,0 ± 7,3
	ниже нормы	25,0 ± 6,8	10,0 ± 5,5
ФУ	выше нормы	0 (0)	0 (0)
	норма	65,0 ± 7,5*	90,0 ± 5,5
	ниже нормы	35,0 ± 7,5*	10,0 ± 5,5

Примечание: отличие от группы контроля является статистически значимым – $p < 0,05$.

Note: the difference from the control group is statistically significant – $p < 0.05$.

имеющих сниженную долю активной клеточной массы в тощей (безжировой) массе – $37,5 \pm 7,7$ %, относительно группы контроля – $10,0 \pm 5,5$ %. При этом в основной группе была статистически значимо ($p < 0,05$) меньшей доля детей с нормальным показателем %АКМ – $62,5 \pm 7,7$ %, относительно группы контроля – $86,7 \pm 6,2$ %. С уменьшением %АКМ у ребенка снижается масса тела, нарушаются клеточное питание и функции внутренних органов.

Сниженный фазовый угол биоимпеданса – параметр, отражающий состояние клеточных мембран и клеток организма, уровень общей работоспособности и интенсивности обмена веществ, был снижен у $35,0 \pm 7,5$ % детей основной группы, что было статистически значимо больше относительно детей группы контроля – $10,0 \pm 5,5$ %. Снижение показателя ФУ у детей косвенно свидетельствует о снижении обмена веществ в организме ребенка, активации катаболических процессов в организме,

что может реализовываться в склонности к развитию соматической патологии.

У каждого четвертого ребенка – $25,0 \pm 6,8 \%$, соблюдающего ограничительную диету, обнаружено уменьшение показателя удельного основного обмена, что указывает на снижение интенсивности метаболических процессов, протекающих в организме ребенка.

ВЫВОД

Таким образом, дети, находящиеся на безмолочной диете, имеют определенные изменения в показателях БИА относительно традиционно питающихся

детей, что можно расценивать как изменения нутритивного статуса у данных детей и склонность к развитию соматической патологии. Полученные результаты могут быть объяснены хроническим дефицитом поступления макро- и микронутриентов у детей, соблюдающих данный тип ограничительной диеты.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Danilina NK. Body composition for teens according bioimpedancemetry. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2013; 3(54): 32-38. Russian (Данилина Н.К. Компонентный состав тела подростков по данным биоимпедансметрии //Мать и Дитя в Кузбассе. 2013. № 3(54). С. 32-38.)
2. Jasakov DS, Makarova SG, Fisenko AP, Semikina EL, Mavrikidi EF, Filjanskaja EG. Iron and vitamin B12 sufficiency in vegetarian children: cross-sectional controlled study of children in terms of the quality of life. *Russian Pediatric Journal*. 2019; 22(3): 144-152. Russian (Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Маврикиди Е.Ф., Филянская Е.Г. Обеспеченность детей вегетарианцев железом и витамином В12: одномоментное контролируемое исследование //Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22, № 3. С. 144-152.)
3. Naletov AV, Svistunova NA, Guz NP. Assessment of vitamin d status in children on restrictive diets. *Nutrition*. 2020; 10(3): 11-14. Russian (Налетов А.В., Свистунова Н.А., Гуз Н.П. Оценка обеспеченности витамином D детей, соблюдающих ограничительные диеты //Вопросы диетологии. 2020. Т. 10, № 3. С. 11-14.)
4. Revjakina VA, Kuvshinova ED. Assessment of vitamin status in children with food allergies. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2018; 63(4): 159-160. Russian (Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д. Оценка витаминного статуса у детей с пищевой аллергией //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 4. С. 159-160.)
5. Gajvoronskiy IV, Nichiporuk GI, Gajvoronskiy IN, Nichiporuk NG. Bioimpedansometry as a method of the component bodystructure assessment (review). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina*. 2017; 12(4): 365-384. Russian (Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) //Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2017. Т. 12, № 4. С. 365-384.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

НАЛЕТОВ Андрей Васильевич, 283003, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького.

Тел: +38 (062) 344-40-01. E-mail: nalyotov-a@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

НАЛЕТОВ Андрей Васильевич, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой педиатрии № 2, ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, ДНР. E-mail: nalyotov-a@mail.ru

СВИСТУНОВА Наталья Александровна, ординатор, кафедра педиатрии № 2, ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, ДНР. E-mail: natasha.svist168@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS

NALETOV Andrey Vasilievich, doctor of medical sciences, docent, head of the department of pediatrics N 2, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic. E-mail: nalyotov-a@mail.ru

SVISTUNOVA Natalya Aleksandrovna, intern, department of pediatrics N 2, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic. E-mail: natasha.svist168@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.07.2021 г.

Лихачева В.В., Азарова О.В., Третьякова Т.В., Ренге Л.В., Шрамко С.В., Филимонов С.Н., Айзикович Б.И.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ООО «Эксперт», НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк, Россия, Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ И ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Аденомиоз является доброкачественным опухолевым процессом матки, одной из форм эндометриозной болезни. Отрицательное влияние данной патологии на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) связано с нарушением имплантации и потерей беременности в ранних сроках.

Изучили уровни регуляторно-транспортных белков ($\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ, ЛФ и АЛБ) и цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) в сыворотке крови инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 степени и здоровых женщин (с бесплодием, связанным с мужским фактором) с оценкой их влияния на исходы программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В исследование включены 97 женщин. Основную группу составили 60 инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 степени, группу контроля – 37 здоровых женщин с бесплодием, связанным с мужским фактором. Стимуляцию суперовуляции (ССО) проводили по короткому протоколу с антагонистами Гн-РГ. Культивирование эмбрионов проводилось в одношаговой среде Irvine. Качество эмбрионов оценивали согласно международным стандартам (шкала Gardner D.K. et al., 2001). Селективный перенос не более 2 эмбрионов хорошего качества производили на 5 сутки развития. Эффективность программ ЭКО оценивали по частоте наступления клинической беременности (ЧНБ) по данным УЗИ на 21-23 день после переноса эмбрионов.

Проведенное исследование показало, что иммунологический профиль некоторых факторов врожденного иммунитета: провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, хемокин ИЛ-8 и ИНФ- γ), иммунорегуляторных белков ($\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ и ЛФ) в сыворотке крови женщин с аденомиозом существенно отличается от показателей здоровых женщин. В частности, у них снижены уровни $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ и повышены концентрации цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, хемокина ИЛ-8, а также лактоферрина. Изменение показателей в ответ на ССО также различалось у пациенток с аденомиозом и здоровых женщин.

Ключевые слова: аденомиоз; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; вспомогательные репродуктивные технологии

Likhacheva V.V., Azarova O.V., Tretyakova T.V., Renge L.V., Shramko S.V., Filimonov S.N., Aizikovich B.I.

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, LLC "Expert",

Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

IMMUNOLOGICAL PROFILE OF WOMEN WITH ADENOMIOSIS AND HEALTHY WOMEN IN EXTRACORPORAL FERTILIZATION PROGRAMS

Adenomyosis is a benign neoplastic process of the uterus, one of the forms of endometrioid disease. The negative impact of this pathology on the outcome of ART programs is associated with impaired implantation and loss of pregnancy in the early stages.

We studied the levels of regulatory transport proteins ($\alpha 2$ -MG, $\alpha 1$ -AT, LF and ALB) and cytokines (IL-8, IL-6, TNF- α , INF- γ) in the blood serum of infertile patients with grade 1-2 adenomyosis and their influence on the outcomes of IVF programs. The study included 97 women. The main group consisted of 60 infertile patients with grade 1-2 adenomyosis, the comparison group consisted of 37 healthy women with male factor infertility.

The embryos were cultured in one-step Irvine medium. The quality of embryos was assessed according to international standards (scale Gardner D.K. et al., 2001). Selective transfer of no more than 2 good quality embryos was performed on the 5th day of development. The effectiveness of IVF programs was assessed by the incidence of clinical pregnancy (CNB)

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-75-81

Лихачева В.В., Азарова О.В., Третьякова Т.В., Ренге Л.В., Шрамко С.В., Филимонов С.Н., Айзикович Б.И.. Иммунологический профиль женщин с аденомиозом и здоровых женщин в программах экстракорпорального оплодотворения // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 75-81.

according to ultrasound data on days 21-23 after embryo transfer. The study showed that the immunological profile of some factors of innate immunity: pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, chemokine IL-8 and IFN- γ) and immunoregulatory proteins (α 2-MG and α 1-AT and Lf) in the blood serum of women with adenomyosis, entering the IVF program, has significant differences from the indicators of healthy women. In particular, they have decreased levels of α 2-MG and α 1-AT and increased concentrations of the cytokines TNF- α , IL-6, chemokine IL-8, and lactoferrin. Changes in indicators in response to CVD also differed in patients with adenomyosis and healthy women.

Key words: adenomyosis; infertility; in vitro fertilization; assisted reproductive technologies

Аденомиоз — это разновидность эндометриоза, характеризующийся разрастанием эндометриальных гетеротопий в мышечном и серозном слоях матки, сопровождающийся мено-метроррагиями, тазовыми болями, дисменореей и достаточно высокой частотой бесплодия [1-6].

Чаще аденомиозом страдают многократно рожавшие женщины, однако имеются данные о развитии этого заболевания у пациенток с первичной формой бесплодия, частота бесплодия среди женщин с эндометриозом достигает 55-75 % [1-4].

Отмечено, что отрицательное влияние данной патологии на исход программ ВРТ связано с нарушением имплантации и потерей беременности в ранних сроках [7-11].

Этиология и патогенез аденомиоза остаются неуточненными. При иммуногистохимическом анализе биоптатов эндометрия поздней лютеиновой фазы у женщин с диффузным либо узловым типом аденомиоза было выявлено выраженное увеличение плотности макрофагов и естественных киллеров в строме эндометрия по сравнению с женщинами с легким фокальным аденомиозом или без заболевания [12]. Кроме того, показано увеличение экспрессии м-РНК ИЛ-6 в соматогенных клетках эндометриальных макрофагов [13].

Установлено, что патогенетическими причинами, препятствующими имплантации эмбрионов, могут быть как локальные, так и системные изменения в синтезе некоторых регуляторно-транспортных белков, а также цитокинов и факторов роста: альфа2-макроглобулина (α 2-МГ), лактоферрина (ЛФ), провоспалительных интерлейкинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- γ , хемокина ИЛ-8 и фактора роста VEGF [14-16]. Имеются данные о влиянии иммуномодуляторных белков (α 2-МГ и ЛФ) на патологические процессы при бесплодии [17-19]. Выявлена патологическая экспрессия ИЛ-8 и его рецепторов клетками эндометрия, а также экспрессия ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН- γ и снижение ИЛ-10 у женщин с аденомиозом и бесплодием [15, 19, 20].

Актуальность данной работы обусловлена недостаточностью имеющихся данных о роли и состоянии иммунной системы инфертильных женщин с аденомиозом, влиянии ее на результативность программ ЭКО, а также возможности использования иммунологических показателей для прогнозирования результата данной программы.

Цель исследования — изучить уровни регуляторно-транспортных белков (α 2-МГ, α 1-АТ, ЛФ и АЛБ) и цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ) в сыворотке крови инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 степени и их влияние на исходы программ ЭКО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 97 женщин, проходивших лечение бесплодия в клинике «Медика» ГК «Мать и дитя» г. Новокузнецка в 2015-2020 гг. Все пациентки проходили клиническое обследование и подготовку к программам ЭКО согласно приказу МЗ РФ № 107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» и подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Основную группу составили 60 инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 степени, группу контроля — 37 здоровых женщин с бесплодием, связанным с мужским фактором.

Критериями включения в исследование были: изолированная причина бесплодия: аденомиоз 1-2 ст. (в основной группе) или мужской фактор (в группе контроля); возраст пациенток до 35 лет; отсутствие противопоказаний для процедуры ЭКО; наличие blastocyst хорошего качества.

Критерии исключения: сочетанные формы бесплодия; возраст старше 35 лет; ожирение; снижение овариального резерва; аномалии развития матки, субмукозная миома матки; гипоплазия эндометрия менее 7 мм; инфекционные (положительный результат на вирус иммунодефицита человека, а также на активный инфекционный процесс: сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз) и аутоиммунные заболевания пациентки; злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе; тяжелые формы мужского бесплодия, сопряженные с хирургическими методами извлечения сперматозоида, генетической патологией. Верификация диагноза «аденомиоз» проводилась на основании общеклинических обследований, гистероскопии, трансвагинальной эхографии.

В группе контроля бесплодие было обусловлено легкими и средними формами патоспермии, диагностированными путем исследования спермограммы по стандартной методике согласно рекомендациям ВОЗ (2010).

Пациенткам обеих групп стимуляцию суперовуляции в программах ЭКО проводили по короткому протоколу с антагонистами Гн-РГ по стандартной методике [21]. Оплодотворение ооцитов в основной группе (аденомиоз 1-2 ст.) осуществляли методом ЭКО, в контрольной — методом ИКСИ. Дозы препаратов, показатели фолликулогенеза, процент оплодотворения и blastulation были сопоставимы в обеих группах (табл. 1).

Культивирование эмбрионов проводилось в одношаговой среде Irvine. Качество эмбрионов оце-

Таблица 1

Характеристика групп исследования, показатели индуцированного фолликулогенеза и результаты программ ЭКО

Table 1

Characteristics of study groups, indices of induced folliculogenesis and results of IVF programs

Показатели	Мужской фактор				Аденомиоз 1-2 ст.				Между группами
	Все n = 37	Б+ n = 15 (40,5 %)	Б- n = 22 (59,5 %)	p+/-	Все n = 60	Б+ n = 23 (38,3 %)	Б- n = 37 (61,7 %)	p+/-	
Возраст, лет	28 [26-32]	28 [27-31]	28 [26-32]	0,95	27 [24-31]	27 [25-29]	27 [24-31]	0,91	р _{гр} = 0,43 р ₊ = 0,63 р ₋ = 0,62
Бесплодие I	20 (54 %)	8 (53,3 %)	12 (54,5 %)	0,78	34 (56,7 %)	13 (56,5 %)	20 (54,1 %)	0,93	р _{гр} = 0,66 р ₊ = 0,95 р ₋ = 0,61
Продолжительность бесплодия, лет	6 [4-8]	6 [4-8]	6,5 [4,5-8]	0,77	6 [4-8]	6 [4-8]	5,5 [4-7,5]	0,42	р _{гр} = 0,29 р ₊ = 0,87 р ₋ = 0,19
Количество растущих фолликулов	11 [8-13]	11 [8-13]	12 [9-14]	0,27	11 [8-13]	11 [8-12,5]	11 [9-13]	0,30	р _{гр} = 0,92 р ₊ = 0,52 р ₋ = 0,45
Количество ооцитов	9 [6-14]	10 [8-14]	8 [6-13]	0,13	10 [7-13]	9 [8-13]	8 [7-12]	0,45	р _{гр} = 0,70 р ₊ = 1,00 р ₋ = 0,43
Количество зрелых ооцитов	8 [5-11]	7 [5-9]	8 [6-11]	0,42	8 [5-10]	7 [5-10]	8 [6-10]	0,68	р _{гр} = 0,97 р ₊ = 0,92 р ₋ = 0,86
Количество бластоцист	4 [2-6]	4 [2-6]	3 [2-5]	0,40	3 [2-5]	3 [1-5]	3 [2-5]	0,14	р _{гр} = 0,36 р ₊ = 0,44 р ₋ = 0,71
Курсовая доза ФСГ, МЕ	1928 [1748-2119]	1918 [1753-2128]	1955 [1786-2149]	0,97	1979 [1933-2189]	1914 [1763-2128]	1847 [1780-2028]	0,24	р _{гр} = 0,55 р ₊ = 0,89 р ₋ = 0,71
Уровень сывороточного эстрадиола, пг/мл	1436 [1147-1909]	1423 [1156-1746]	1458 [1167-1856]	0,24	1556 [1267-1926]	1485 [1278-1831]	1581 [1274-1982]	0,16	р _{гр} = 0,10 р ₊ = 0,09 р ₋ = 0,08

Примечание: р⁺/₋ – статистическая значимость различий между женщинами с положительным и отрицательным исходом программы; р^{гр} – статистическая значимость различий между подгруппами женщин с мужским фактором бесплодия и аденомиозом (без учета исхода); р^{гр(+)} – статистическая значимость различий между подгруппами женщин с мужским фактором бесплодия и аденомиозом при положительном исходе программы; р^{гр(-)} – статистическая значимость различий между подгруппами женщин с мужским фактором бесплодия и аденомиозом при отрицательном исходе программы.

Note: р⁺/₋ - statistical significance of differences between women with a positive and negative outcome of the program; р^{гр} - statistical significance of differences between subgroups of women with male factor of infertility and adenomyosis (without taking into account the outcome); р^{гр(+)} - statistical significance of differences between subgroups of women with male factor of infertility and adenomyosis with a positive outcome of the program; р^{гр(-)} - statistical significance of differences between subgroups of women with male factor of infertility and adenomyosis with a negative outcome of the program.

нивали согласно международным стандартам (шкала Gardner D.K. et al., 2001). Селективный перенос не более 2 эмбрионов хорошего качества производили на 5 сутки развития. Эффективность программ ЭКО оценивали по частоте наступления клинической беременности по данным УЗИ на 21-23 день после переноса эмбрионов.

Уровень цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-α, ИНФ-γ) и регуляторно-транспортных белков: альфа2-макроглобулина (α2-МГ), альфа1-антитрипсина (α1-АТ), альбумина (АЛБ) и лактоферрина (ЛФ) измеряли в сыворотке венозной крови. Забор крови осуществляли до начала стимуляции яичников (на 1-3 день менструаций) и в день трансваги-

нальной пункции фолликулов (ТВП) в программе ЭКО.

Содержание цитокинов в крови и фолликулярной жидкости (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-α, ИНФ-γ и ЛФ) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест»). Концентрацию α2-МГ и α1-АТ в сыворотке крови анализировали с помощью количественного ракетного иммуноэлектрофореза. Концентрации альбумина определяли биохимическим методом с бромкрезоловым зеленым.

Статистическая обработка данных исследования выполнялась с использованием пакета программ InStat II (GraphPad). Проверка распределения на

нормальность проводилась по Колмогорову-Смирнову, в зависимости от ее результатов проводили парное межгрупповое сравнение количественных показателей с применением t-критерия Стьюдента, либо непараметрической статистики с применением U-критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости различий менее 0,05. Вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмана, корреляционную зависимость также полагали значимой при $p < 0,05$. Применяли методы нелинейной оценки при построении логит-регрессионной модели ассоциации уровня и вероятности отрицательного исхода программы ЭКО.

Работа проведена в соответствии с требованиями биомедицинской этики Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показало проведенное исследование, особенностями иммунологического профиля инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 ст., в отличие от здоровых женщин, была значимо сниженная сывороточная концентрация ингибиторов протеиназ ($\alpha 2$ -МГ, $p = 0,006$; $\alpha 1$ -АТ, $p = 0,025$) и ИФН- γ ($p = 0,035$), а также повышенное содержание острофазового белка лактоферрина (0,009), провоспалительных цитокинов (ФНО- α , $p < 0,0001$; ИЛ-6, $p < 0,0001$) и хемокина ИЛ-8 ($p = 0,035$; табл. 2).

В ответ на ССО в контрольной группе отмечалось достоверное снижение концентраций транспортного белка альбумина и хемокина ИЛ-8.

Динамика изменений изучаемых показателей в сыворотке крови пациенток с аденомиозом 1-2 ст. в

ответ на ССО существенно отличалась от контрольной группы. Выявлено статистически значимое снижение уровня лактоферрина, а также провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, хемокина ИЛ-8), и повышение ИФН- γ в крови. Отмечена выраженная тенденция к повышению концентрации иммунорегуляторных белков, обладающих антипротеазной активностью ($\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ) и неизменный уровень альбумина.

Дальнейшее изучение зависимости показателей от исхода программы установило, что концентрации исследуемых белков и цитокинов у пациенток в группе контроля и в основной группе, полученные до начала стимуляции, не связаны с ее исходом.

Мы установили, что в группе контроля в ответ на проводимую ССО отмечалось достоверное снижение концентрации альбумина и ИЛ-8, не оказывающее влияния на исход программ ЭКО. Тогда как в основной группе отмечена достоверная взаимосвязь динамических характеристик некоторых иммунологических показателей с исходом программы ЭКО (табл. 3).

В группе инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 ст. и положительным исходом программы ЭКО выявлены статистически значимо повышенные концентрации регуляторных белков и ингибиторов протеиназ ($\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ) в день ТВП, как в сравнении с показателями при отрицательном исходе, так и в сравнении с показателями в данной группе до ССО. При этом уровни ЛФ, а также ИЛ-6 и ИЛ-8, снижались в ответ на ССО и не влияли на исход программы ЭКО. Содержание альбумина оставалось неизменным, а показатели ИФН- γ повышались в обеих группах в сравнении с результатами до вступления в программу и также не оказывали влияния на результативность программ ЭКО.

Таблица 2

Иммунологические показатели в сыворотке крови женщин с аденомиозом 1-2 ст. до индукции суперовуляции и в день ТВП в сравнении с группой контроля ($M \pm m$)

Table 2

Immunological parameters in the blood serum of women with adenomyosis 1-2 tbsp. before the induction of superovulation and on the day of TBP in comparison with the control group ($M \pm m$)

Показатели	До программы		В день ТВП		P	P1
	Аденомиоз (n = 60)	Контроль (n = 37)	Аденомиоз (n = 60)	Контроль (n = 37)		
$\alpha 2$ -МГ г/л	2,10 \pm 0,12	2,57 \pm 0,09	2,39 \pm 0,13	2,54 \pm 0,12	0,155	0,718
$\alpha 1$ -АТ г/л	2,61 \pm 0,14	3,08 \pm 0,13	2,89 \pm 0,152	3,05 \pm 0,09	0,233	0,421
ЛФ мг/л	1,51 \pm 0,11	1,12 \pm 0,05	0,89 \pm 0,088	1,09 \pm 0,07	0,001	0,749
АЛБ г/л	45,01 \pm 0,49	45,79 \pm 0,55	45,70 \pm 0,549	42,85 \pm 0,46	0,417	< 0,001
ФНО- α пкг/мл	3,49 \pm 0,31	1,15 \pm 0,06	1,63 \pm 0,096	1,46 \pm 0,23	< 0,001	0,623
ИЛ-6 пкг/мл	3,55 \pm 0,38	1,34 \pm 0,05	1,01 \pm 0,153	1,48 \pm 0,19	< 0,001	0,432
ИЛ-8 пкг/мл	18,52 \pm 1,82	6,38 \pm 0,36	3,83 \pm 0,363	3,87 \pm 0,6	< 0,001	< 0,001
ИФН- γ пкг/мл	3,60 \pm 0,25	4,36 \pm 0,2	5,98 \pm 0,182	4,5 \pm 0,25	< 0,001	0,525

Примечание: p – статистическая значимость различий изучаемых иммунологических параметров до и после индукции суперовуляции в группе с аденомиозом 1-2 ст.; p1 – статистическая значимость различий изучаемых иммунологических параметров до и после индукции суперовуляции в контрольной группе.

Note: p – statistical significance of the differences in the studied immunological parameters before and after the induction of superovulation in the group with grade 1-2 adenomyosis; p1 – statistical significance of the differences in the studied immunological parameters before and after the induction of superovulation in the control group.

Таблица 3

Динамика концентрации регуляторно–транспортных белков и цитокинов сыворотки крови пациенток с аденомиозом 1–2 ст. в зависимости от исхода программы (M ± m)

Table 3

The dynamics of the concentration of regulatory transport proteins and cytokines in the blood serum of patients with adenomyosis of 1–2 tbsp. depending on the outcome of the program (M ± m)

Показатели	До вступления (после лечения)			В день ТВП		
	Б– (n = 37)	Б+ (n = 23)	U ¹ (p)	Б– (n = 37)	Б+ (n = 23)	U ¹ (p)
α2-МГ, г/л	2,14 ± 0,216	2,06 ± 0,103	0,32 (0,753)	2,17 ± 0,147	2,73 ± 0,212	U = 2,17 p = 0,030
α1-АТ, г/л	2,65 ± 0,140	2,58 ± 0,245	0,19 (0,851)	2,64 ± 0,193	3,28 ± 0,222	U = 1,99 p = 0,047
ЛФ, мг/л	1,38 ± 0,132	1,64 ± 0,171	1,06 (0,297)	0,81 ± 0,109	1,02 ± 0,147	U = 1,1 p = 0,273
Альбумин, г/л	45,2 ± 0,487	44,82 ± 0,841	0,36 (0,724)	46,27 ± 0,951	45,04 ± 0,667	U = 1,29 p = 0,198
ОБ, г/л	77,58 ± 0,887	79,5 ± 1,579	0,91 (0,368)	80,06 ± 1,42	82,07 ± 1,30	U = 0,90 p = 0,366
ФНО-α, пкг/мл	3,43 ± 0,329	3,55 ± 0,535	0,17 (0,867)	1,61 ± 0,154	1,66 ± 0,105	U = 0,22 p = 0,826
ИЛ-6, пкг/мл	3,54 ± 0,421	3,56 ± 0,638	0,02 (0,982)	0,95 ± 0,234	1,09 ± 0,191	U = 0,8 p = 0,425
ИЛ-8, пкг/мл	19,96 ± 1,863	17,08 ± 3,092	0,7 (0,487)	3,97 ± 0,588	3,65 ± 0,373	U = 0,85 p = 0,396
ИФН-γ, пкг/мл	3,73 ± 0,269	3,47 ± 0,429	0,47 (0,639)	5,99 ± 0,289	5,98 ± 0,205	U = 0,08 p = 0,934

Примечание: U(p) – достоверность динамики иммунологических показателей в ответ на индукцию суперовуляции в программе ЭКО; U¹(p) – достоверность различий иммунологических показателей в зависимости от исхода ЭКО на каждом этапе исследования.

Note: U (p) – reliability of the dynamics of immunological parameters in response to the induction of superovulation in the IVF program; U¹ (p) – reliability of differences in immunological parameters depending on the outcome of IVF at each stage of the study.

Таким образом, проведенное исследование показало, что иммунологический профиль некоторых факторов врожденного иммунитета: провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-6, хемокин ИЛ-8 и ИФН-γ), иммунорегуляторные белки (α2-МГ, α1-АТ и ЛФ) в сыворотке крови женщин с аденомиозом 1-2 ст., вступающих в программу ЭКО, имеет существенные отличия от показателей здоровых женщин. В частности, у них снижены уровни α2-МГ и α1-АТ и повышены концентрации цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, хемокина ИЛ-8, а также лактоферрина. Изменение показателей в ответ на ССО также различались у пациенток с аденомиозом 1-2 ст. и здоровых женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Малочисленность литературных данных о патогенетических и триггерных механизмах развития аденомиоза, неизученность роли иммунной системы и, в частности, иммуномодулирующих белков в них, определила актуальность проведенного исследования.

Полученные нами существенные различия в показателях исследованных факторов врожденного иммунитета у женщин с аденомиозом 1-2 ст. и здо-

ровых женщин (с бесплодием, связанным с мужским фактором), вступающих в программу ЭКО, свидетельствуют об участии вышеперечисленных иммунорегуляторных белков и цитокинов в патогенезе данного заболевания и указывают на перспективность дальнейшего изучения роли иммунной системы в его развитии, а также поиска диагностических маркеров аденомиоза.

Дополнительным подтверждением существенной роли иммунной системы в патогенезе аденомиоза являются большие различия в показателях иммунорегуляторных белков и цитокинов в крови пациенток с аденомиозом и здоровых женщин в ответ на стимуляцию суперовуляции. Так, у здоровых женщин отмечено снижение уровня сывороточного альбумина и ИЛ-8 в ответ на ССО, не оказывающих влияния на результативность программ ЭКО, что позволило нам оценить эти изменения как нормальные в ответ на ССО. Тогда как у инфертильных пациенток с аденомиозом 1-2 ст. выявлен более обширный спектр изменений в ответ на ССО, выражающийся в повышении концентраций иммунорегуляторных α2-МГ, α1-АТ и ИФН-γ и снижении провоспалительных цитокинов и хемокина ИЛ-8.

Кроме того, повышение уровней α2-МГ и α1-АТ в день ТВП ассоциируются с положительным исхо-

дом программы ЭКО у женщин с аденомиозом 1-2 ст. в «свежем» цикле, а отсутствие повышения данных показателей может рассматриваться как прогностические маркеры неудачи имплантации и служить показанием к криоконсервации эмбрионов с целью отсроченного их переноса в полость матки после курса дополнительной предимплантационной подготовки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иммунологический профиль сыворотки крови инфертильных женщин с аденомиозом 1-2 ст., вступающих в программу ЭКО, существенно отличается от здоровых женщин; проведение ССО способствует повышению сывороточных концентраций белков-ингибиторов протеиназ (α 2-

МГ и α 1-АТ), обладающих иммунорегуляторными свойствами и ИФН- γ у пациенток с аденомиозом 1-2 ст., снижению провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, хемокина ИЛ-8). Отрицательный исход программы ЭКО у женщин с аденомиозом 1-2 ст. ассоциирован с отсутствием повышения уровней белков (α 2-МГ и α 1-АТ) в сыворотке крови в ответ на проведение ССО.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Aksenenko AA, Gus AI, Mishieva NG. Adenomyosis and infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 4; 41-47. Russian (Аксененко А.А., Гус А.И., Мишиева Н.Г. Аденомиоз и бесплодие //Акушерство и гинекология. 2021. № 4. С. 41-47.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.41-47>
2. Clinical guidelines. Endometriosis ICD 10: N80. Feb 2020. Russian (Клинические рекомендации. Эндометриоз. МКБ 10: N80. 2020 г.)
3. Buggio L, Monti E, Gattei U, Dridi D, Vercellini P. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. *Minerva Ginecol*. 2018; 70(3): 295-302. <https://dx.doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04163-6>
4. Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Balan VE, Bezhenar VF, Gevorkyan MA, et al. Concomitant benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia): a tutorial. М., 2015. 104 p. Russian (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Балан В.Е., Безенарь В.Ф., Геворкян М.А. и др. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): уч. пособие. М., 2015. 104 с.)
5. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014; 29(5): 964-977. doi: 10.1093/humrep/deu041
6. Yazbeck C, Falcone S, Ballout A, Gauche-Cazalis C, Epelboin S, Patrat C et al. An update on adenomyosis and implantation. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015; 43(10): 665-669. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.001
7. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014; 29(5): 606-611. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.07.021
8. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodeling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta*. 2013; 34(2): 100-105. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.017>
9. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20: 465-477. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017
10. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil. Steril*. 2017; 108(3): 483-490. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.025>
11. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod*. 2010; 25(3): 569-574. doi: 10.1093/humrep/dep474
12. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol*. 2012; 93(1): 58-63. doi: 10.1016/j.jri.2011.12.00
13. Yang JH, Wu MY, Chen MJ et al. Increased matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 secretion but unaffected invasiveness of endometrial stromal cells in adenomyosis. *Fertil. Steril*. 2009; 91(5): 2193-2198.
14. Likhacheva VV, Bazhenova LG, Zorina RM, Markdorf AG, Chirikova TS, Shramko SV, Filimonov SN. Regulatory and transport proteins of blood serum and follicular fluid in prediction of efficiency of the programs of in vitro fertilization in women with adenomyosis. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16(3): 64-69. Russian (Лихачева В.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Маркдорф А.Г., Чирикова Т.С., Шрамко С.В., Филимонов С.Н. Регуляторно-транспортные белки сыворотки крови и фолликулярной жидкости в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с аденомиозом //Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 3. С. 64-69.)
15. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol*. 2011; 210(1): 5-14.
16. Zhihong N, Yun F, Pinggui Z, Sulian Z, Zhang A. Cytokine profiling in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window after ovarian stimulation. *Reprod Sci*. 2016; 23(1): 124-133. doi: 10.1177/1933719115597761

17. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(17): 1956-1973. doi: 10.2174/138161209788453202
18. Siqueiros-Cendon T, Arevalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, Garcia-Montoya IA, Salazar-Martinez J, Rascon-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin.* 2014; 35(5): 557-566. doi: 10.1038/aps.2013.200
19. Zorin NA, Levchenko VG, Zorina RM, Zorina VN. A role of macroglobulins in reproductive function (Literature review). *Obstetrics and Gynecology.* 2005; 4: 7-8. Russian (Зорин Н.А., Левченко В.Г., Зорина Р.М., Зорина В.Н. Роль макроглобулинов в репродуктивной функции (Обзор литературы) //Акушерство и гинекология. 2005. № 4. С. 7-8.)
20. Prasnikar E, Kunej T, Knez J, Repnik K, Potocnik U, Kovacic B. Determining the molecular background of endometrial receptivity in adenomyosis. *Biomolecules.* 2020; 10(9): 1311. <https://dx.doi.org/10.3390/biom10091311>
21. Nazarenko TA. Stimulation of ovarian function. М.: MEDpress, 2015. 272 p. Russian (Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс, 2015. 272 с.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

E-mail: viroli@mail.ru ORCID: 0000-0002-5637-7590

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна, доктор мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: viroli@mail.ru ORCID: 0000-0002-5637-7590	LIKHACHEVA Viktoriya Vasilievna, doctor of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: viroli@mail.ru ORCID: 0000-0002-5637-7590
АЗАРОВА Ольга Валентиновна, врач акушер-гинеколог, ООО «Эксперт», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: az.o@mail.ru ORCID: 0000-0002-2954-7494	AZAROVA Olga Valentinovna, obstetrician-gynecologist, «Expert» LLC, Novokuznetsk, Russia. E-mail: az.o@mail.ru ORCID: 0000-0002-2954-7494
ТРЕТЬЯКОВА Татьяна Васильевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ptv@yandex.ru	TRETYAKOVA Tatyana Vasilievna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ptv@yandex.ru
РЕНГЕ Людмила Владимировна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l.renge@mail.ru ORCID: 0000-0002-7237-9721	RENGE Lyudmila Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l.renge@mail.ru ORCID: 0000-0002-7237-9721
ШРАМКО Светлана Владимировна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko_08@mail.ru ORCID: 0000-0003-1299-165X	SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru ORCID: 0000-0003-1299-165X
ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru ORCID: 0000-0001-6816-6064	FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru ORCID: 0000-0001-6816-6064
АЙЗИКОВИЧ Борис Исаевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра фундаментальной медицины ИМПЗ, ФГАОУ ВО ННИГУ, г. Новосибирск, Россия. E-mail: dr.ayzikovich@gmail.com	AIZIKOVICH Boris Isaevich, doctor of medical sciences, professor, department of fundamental medicine IMPZ, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia. E-mail: dr.ayzikovich@gmail.com

Статья поступила в редакцию 26.07.2021 г.

Матросова А.В., Пахомов С.П., Матросов А.Ю., Шокирова У.Г., Устюжина А.С.
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
г. Белгород, Россия

МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – тяжелое ятрогенное осложнение, которое нередко может сопровождаться грозными осложнениями, а иногда может привести даже к гибели пациентки. Несмотря на это, среди случаев СГЯ во время стимуляции овуляции часто преобладают его легкие формы. К сожалению, в настоящее время нет доступных способов прогнозирования синдрома. В данной статье представлен разработанный нами метод прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников.

Цель исследования – разработать способ индивидуального прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников, основываясь на социально-биологических данных, данных клинико-лабораторного обследования и данных, полученных при ультразвуковом исследовании органов малого таза до начала вступления в протокол ЭКО и во время стимуляции овуляции.

Материалы и методы. Проведен анализ 671 лечебного цикла по программе ЭКО, среди которых 56 циклов осложнились синдромом гиперстимулированных яичников.

Результаты и обсуждение. Выделены наиболее значимые факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, которые рассмотрены в совокупном взаимодействии друг с другом и предложен способ прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников.

Вывод. В результате проведенной работы нами предложен способ индивидуального прогнозирования СГЯ с вероятностью 93,3 %.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение; бесплодие; синдром гиперстимуляции яичников; беременность

Matrosova A.V., Pachomov S.P., Matrosov A.Y., Shokirova Y.G., Ystuzhina A.S.
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

METHOD FOR PREDICTING OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic syndrome, which may, infrequently, become severe and even fatal. Although the milder form is more common, particularly among patients undergoing gonadotropin stimulation for assisted reproductive technology, the severe form is rare.

Unfortunately, there is currently no available way to predict this syndrome. This article aims develop a method for individual prediction of ovarian hyperstimulation syndrome.

The aim of the study is to develop a method for individual prediction of ovarian hyperstimulation syndrome, based on socio-biological data, clinical and laboratory examination data and data obtained during ultrasound examination of the pelvic organs before entering the IVF protocol and during ovulation stimulation.

Materials and methods. An analysis of 671 treatment cycles under the IVF program was carried out, among which 56 cycles were complicated by hyperstimulated ovarian syndrome.

Results and its discussion. The aim of this study was to evaluate risk factors for development ovarian hyperstimulation syndrome, which we considered in the aggregate with each other. Based on this, a method for individual prediction of the syndrome has been developed.

Conclusions. We have developed a method for individual prediction of ovarian hyperstimulation syndrome with a sensitivity 93.9 %.

Key words: in vitro fertilization, infertility, ovarian hyperstimulation syndrome, pregnancy

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является ятрогенным и наиболее тяжелым осложнением контролируемой овариальной индукции, проводимой в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий. В настоящее время нет единого подхода к прогнозированию синдрома гиперстимуляции яичников, все представленные способы носят обобщающий характер и не имеют в своей основе индивидуального подхода [5].

Патофизиология синдрома на сегодняшний день до конца не изучена. Основной патогенетической

особенностью является феномен увеличения проницаемости капилляров с потерей жидкости. Стимуляция яичников гонадотропинами приводит к формированию большого пула фолликулов и высоким концентрациям эстрадиола в сыворотке крови. Считается, что ключевую роль в развитии СГЯ играет введение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) для запуска финального созревания фолликулов и овуляции [2]. Повышение уровня ХГЧ приводит к сверхэкспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в яичниках, который в

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-82-85

Матросова А.В., Пахомов С.П., Матросов А.Ю., Шокирова У.Г., Устюжина А.С. Метод прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 82-85.

свою очередь ведет к увеличению сосудистой проницаемости и обуславливает всё многообразие клинической картины [3].

Синдром гиперстимуляции яичников может приводить к таким жизнеугрожающим состояниям, как перекрут яичника и тромбоэмболические осложнения [6].

Современные авторы выделяют следующие факторы риска: СГЯ в анамнезе, возраст пациентки, индекс массы тела (ИМТ), эндокринопатии (синдром поликистозных яичников), уровень антимюллерова гормона $> 3,6$ нг/мл, большое число фолликулов в процессе стимуляции овуляции > 15 , диаметром > 12 мм [1], высокий уровень эстрадиола крови > 3500 пг/мл. К факторам риска также относится наступление беременности, что является не только самостоятельным фактором риска, но и может быть причиной, которая обуславливает тяжесть и длительность течения синдрома по причине эндогенного синтеза ХГЧ.

Проблема синдрома гиперстимуляции яичников является до конца не решенной. Основным ключом к профилактике синдрома гиперстимуляции яичников является определение потенциального риска для каждого конкретного пациента, формирование групп высокого риска по возникновению данного осложнения с последующим планированием стратегии проведения овариальной стимуляции, нивелируя полученный риск.

Цель исследования – разработать способ индивидуального прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников, основываясь на социально-биологических данных, данных клинико-лабораторного обследования и данных, полученных при ультразвуковом исследовании органов малого таза до начала вступления в протокол ЭКО и во время стимуляции овуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведенного исследования нами был проанализирован 671 цикл в программе ЭКО за период 2008-2018 гг. Все пациентки были разделены на 2 группы. Группа 1 ($N = 56$) включала женщин, у которых в ходе процедуры ЭКО возник СГЯ. Группа 2 ($N = 615$) состояла из женщин, которые не имели данного осложнения при проведении процедуры ЭКО. Исследование проводилось в отделении ВРТ на базе ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной задачей нашей работы стала разработка индивидуального прогноза для женщин на основании анамнестических, социально-биологических и клинико-лабораторных данных. На начальном этапе мы провели обработку полученных результатов с применением программы статистического анализа Microsoft Excel. Все значения представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение данных в исследуемой группе; m – ошибка средней). Достоверность

различий между группами устанавливалась по t-критерию Стьюдента, для малых и неоднородных групп – по U-критерию Манна–Уитни. Для оценки достоверности различий средних показателей использовали t-тест Стьюдента для попарно связанных вариантов с помощью таблиц сопряженности 2×2 . При $p < 0,05$ различия между группами рассматривали как статистически достоверные.

Далее мы провели сравнительный анализ нескольких сочетающихся факторов риска у пациенток с помощью многомерного анализа и построения матриц множественных корреляций. Построенные матрицы множественных корреляций сравнивались с помощью линейной дискриминантной функции. В таблице представлены информативные признаки, отобранные в результате дискриминантного анализа по выраженности критерия Фишера (F-критерий), превышающего уровень достоверности (2,0) и p-уровню. Также в таблице приведены коэффициенты этих признаков для возможного отнесения исследуемых женщин в одну или другую группу, метод дискриминантного анализа парных выборок женщин с развитием СГЯ и без него.

В таблице представлены коэффициенты признаков, которые необходимы для того, чтобы подставить их в дискриминантное уравнение, которое имеет вид:

$$Y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n + C, \quad (1)$$

где:

a – это коэффициент из таблицы,

x – значение признака у конкретной женщины,

C – константа.

При решении представленного уравнения, применяя коэффициенты для групп с СГЯ и без него, мы получим два значения Y (для каждой группы). Если полученное значение Y в группе с синдромом будет выше, чем в группе контроля, это означает, что у конкретной женщины есть риск развития синдрома, если меньше – риска нет. Общая вероятность представленной модели составила 95,97 %.

Следующим этапом нашей работы стала оценка эффективности представленного метода индивидуального прогноза СГЯ. Мы провели ретроспективное исследование данных женщин, пациенток отделения ВРТ БОКБ имени Святителя Иоасафа на этапе подготовки и проведения процедуры ЭКО, подставили полученные данные в уравнение, и оказалось, что по данным нашего расчета высокий риск СГЯ имели 15 пациенток, а у 14 из них имел место СГЯ в процессе овариальной индукции. Таким образом, вероятность представленной нами модели оказалась 93,3 %.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возникновение СГЯ во время проведения овариальной стимуляции в программах ВРТ может осложнять течение беременности и приводить к жизне-

Таблица. Информативные признаки и их коэффициенты дискриминантного сравнительного анализа женщин с СГЯ и женщин из группы контроля.
Table. Parametrs and their coefficients of discriminant comparative analysis of women with OHSS and women from the control group.

	F- критерий	p-уровень	Контроль	СГЯ
N=670	(1,654)		p=0,91791	p=0,08209
Количество отобранных ооцитов	105,54	0,00	0,08	0,47
Количество фолликулов в левом яичнике на 6 день менструального цикла	36,20	0,00	-0,27	0,66
Количество фолликулов в правом яичнике на 16 день менструального цикла	30,94	0,00	0,30	0,91
Длительность менструального цикла, дней	14,69	0,00	0,27	0,36
Эндометрий на 16 день менструального цикла, мм	16,01	0,00	0,60	1,18
Гонадотропины, день начала	11,28	0,00	0,16	0,04
АЛТ, Ед/л	16,56	0,00	0,33	0,12
Палочкоядерные нейтрофилы, %	12,57	0,00	3,90	5,01
АСТ, Ед/л	6,00	0,01	1,00	1,13
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	5,99	0,01	0,00	0,00
Количество фолликулов в левом яичнике на 10 день менструального цикла	6,20	0,01	0,27	-0,01
Количество фолликулов в левом яичнике на 16 день менструального цикла	6,14	0,01	1,17	1,61
Диаметр фолликулов в левом яичнике на 16 день менструального цикла	4,30	0,04	2,58	2,75
Эндометрий на 10 день менструального цикла, мм	3,01	0,08	1,60	1,33
Продолжительность менструаций, дней	1,52	0,22	3,71	3,93
Constant			-59,23	-83,20

Примечание: F (15,654)=51,618 p<0,0000

грозжающим состояниям со стороны женщины. Проблема прогнозирования СГЯ является до конца не решенной. Среди предложенных методов прогнозирования стоит отметить способ, который основан на определении полиморфизма генов VEGFA и TSHR, предложенный Стрельченко Д.А. с соавт. [4]. Наш метод, в отличие от вышеописанного, имеет ряд преимуществ. Во-первых, очевидная экономическая выгода: не нужно сдавать дополнительные анализы, все данные получены из результатов стандартного обследования, предусмотренного приказом Минздрава России от 30.08.2012 № 107н (ред. от 01.02.2018) «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.02.2013 № 27010) перед процедурой ЭКО. Во-вторых, экономия времени практикующего врача: нами ведутся работы совместно с программистами для составления про-

стой и понятной для каждого врача программы, которая за короткое время составит прогноз для конкретной пациентки. В-третьих, наш способ имеет комплексный подход, так как мы рассматриваем каждый показатель не по-отдельности, а во взаимодействии показателей друг с другом.

ВЫВОДЫ

В результате проведенной работы нами предложен способ индивидуального прогнозирования СГЯ с вероятностью 93,3 %.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Alekhina AG, Petrov YuA, Blesmanovich AE. Ovarian hyperstimulation syndrome in the realities of our time. *Health & Education millennium. Series Medicine*. 2018; 20(4): 22-26. Russia (Алехина А.Г., Петров Ю.А., Блесманович А.Е. Синдром гиперстимуляции яичников в реалиях нашего времени //Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, № 4. С. 22-26.)
2. Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. Ovarian hyperstimulation: modern tactics of managing patients. *Gynecology*. 2017; 19(2): 19-22. Russia (Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Гиперстимуляция яичников: современная тактика ведения пациенток //Гинекология. 2017. Т. 19, № 2. С. 19-22.)
3. Petrov YuA, Alekhina AG, Blesmanovich AE. Ovarian hyperstimulation syndrome in the program of the extracorporeal fertilization. *Chief physician of the South of Russia*. 2019; 2(66): 41-44. Russia (Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е.

- Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения //Главный врач Юга России. 2019. № 2(66). С. 41-44.)
4. Strelchenko DA. Prediction of the development and features of the clinical course of ovarian hyperstimulation syndrome in the in vitro fertilization program based on the study of molecular genetic markers: autoref. dis. ... cand. med. sciences. M., 2017. 25 p. Russia (Стрельченко Д.А. Прогнозирование развития и особенностей клинического течения синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения на основании изучения молекулярногенетических маркеров: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 25 с.)
 5. Scherbakova LN, Ivanova NV, Bugerenko AE, Panina OB. The prevention of development of syndrome of hyperstimulation of ovary in program of extra-corporeal fertilization. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2015; 21(1): 28-31. Russia (Щербакова Л.Н., Иванова Н.В., Бугеренко А.Е., Панина О.Б. Предупреждение развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения //Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21, № 1. С. 28-31.)
 6. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10: 32.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

МАТРОСОВА Алина Владимировна, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85 НИУ «БелГУ».

E-mail: alinamatrosova@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

МАТРОСОВА Алина Владимировна, диссертант кафедры акушерства и гинекологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия. E-mail: alinamatrosova@inbox.ru	MATROSOVA Alina Vladimirovna, dissertation at the department of obstetrics and gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: alinamatrosova@inbox.ru
ПАХОМОВ Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия.	PAKHOMOV Sergey Petrovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.
МАТРОСОВ Антон Юрьевич, врач акушер-гинеколог, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия.	MATROSOV Anton Yurevich, obstetrician-gynecologist, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia.
ШОКИРОВА Умеда Гайбуллоевна, диссертант кафедры акушерства и гинекологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия.	SHOKIROVA Umeda, dissertation at the department of obstetrics and gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.
УСТЮЖИНА Александра Сергеевна, диссертант кафедры акушерства и гинекологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия.	USTYUZHINA Aleksandra Sergeevna, dissertation at the department of obstetrics and gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.

Статья поступила в редакцию 3.09.2021 г.

Молокеев А.В., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Васюнин А.В., Молокеева Н.В.,
Зыкова Н.А., Соколова Т.В., Ильина Р.М.
Новосибирский государственный медицинский университет,
АО «Вектор-БиАльгам»,
г. Новосибирск, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАПСУЛЬНОЙ ФОРМЫ СИНБИОТИКА В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

В статье рассматриваются вопросы эффективности применения нового БАД симбиотика «Пробиофлор Комплекс», содержащего 10 штаммов бифидо- и лактобактерий, витамин С, лактулозу и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), упакованных в кишечнорастворимую капсулу. Для подтверждения санирующей эффективности нового БАД было проведено открытое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование у пациентов с соматической патологией кишечника и инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей. Результаты исследования свидетельствуют, что «Пробиофлор Комплекс» способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома, проявлений диспепсического синдрома, нормализации моторной функции кишечника, уменьшению субъективных клинических синдромов (недомогание, слабость, нарушение аппетита). При использовании БАД «Пробиофлор Комплекс» у 96,0 % детей наблюдается нормализация основных микроскопических показателей копрограммы. Препарат способствует увеличению полостного содержания микрофлоры: бифидофлоры, лактофлоры и кишечной палочки; снижению кокковых форм, кишечной палочки со слабо выраженными ферментными свойствами, лактозонегативных энтеробактерий.

Ключевые слова: пробиотики; синбиотики; восстановление микрофлоры кишечника; нарушения кишечного пищеварения

**Molokeev A.V., Kaznacheev K.S., Kaznacheeva L.F., Ishkova N.S., Vasunin A.V., Molokeeva N.V.,
Zykova N.A., Sokolova T.V., Ilina R.M.**
Novosibirsk State Medical University,
JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia

CLINICAL EFFICIENCY OF SYMBIOTICS IN CAPSULE FORMS IN CORRECTION OF FUNCTIONAL GASTRO-INTESTINAL DISORDERS IN CHILDREN

The article discusses the effectiveness of the use of a new symbiotic Nutrician Additive Supplement (BANS) – "Probioflor Complex", containing 10 strains of bifidobacteria and lactobacilli, vitamin C, lactulose and microcrystalline cellulose (MCC), packed in an enteric capsule.

The research results indicate that "Probioflor Complex" helps to reduce abdominal pain syndrome, manifestations of dyspeptic syndrome, normalize intestinal motor function, reduce subjective clinical syndromes (malaise, weakness, impaired appetite). When using dietary supplements "Probioflor Complex" in 96.0 % of children normalization of the main microscopic indices of the coprogram is observed. The drug helps to restore intestinal microflora: bifidoflora, lactoflora and Escherichia coli; reduction of coccal forms, Escherichia coli with weakly expressed enzymatic properties, lactose-negative enterobacteria.

Key words: probiotics; reinstatement of intestinal microflora; disorders of digestion in intestines

Микрофлора кишечника в организме человека представляет собой некий корпоративный орган, которому присущи важные физиологические функции: формирование местной и общей иммунной защиты, колонизационной резистентности, синтез витаминов и биологически активных соединений, регуляция перистальтики кишечника, детоксикация, участие в процессах пищеварения, влияние на регенерацию слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Сегодня не вызывает сомнений роль микрофлоры в инициации и патогенезе нарушений питания

и метаболического синдрома, воспалительных заболеваний кишечника, аллергических заболеваний, синдрома раздраженной кишки [1, 2].

Дисбаланс питания, стрессы, неблагоприятные экологические факторы, прием антибиотиков существенно изменяют видовой состав бактерий кишечного биота, провоцируя подавление иммунного статуса организма и развитие воспалительных заболеваний кишечника, способствуют удлинению периода реабилитации после инфекционных процессов и соматических заболеваний [2, 3]. Клинические

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-86-94

Молокеев А.В., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Васюнин А.В., Молокеева Н.В., Зыкова Н.А., Соколова Т.В., Ильина Р.М. Клиническая эффективность капсульной формы синбиотика в коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021. №3(86). С. 86-94.

проявления, сопутствующие изменениям в микробном пейзаже, зависят от степени нарушений в микрофлоре (единичный патоген или их ассоциации) и от компенсаторных возможностей самого организма. Основными клиническими проявлениями, ассоциированными с нарушениями кишечной микрофлоры, являются ухудшение самочувствия и клинического течения основного заболевания, нарушения пищеварения в различных отделах желудочно-кишечного тракта, разнообразные патологические гастроинтестинальные симптомы [2, 3].

Многoletняя медицинская практика показала, что эффективная терапия основного заболевания зачастую невозможна без коррекции нарушений в составе нормофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Общепринятая тактика ведения подобных больных строится на использовании различных схем терапии, включающих фаги, пребиотики, сорбенты и пробиотики (в большинстве — на основе живых бифидо- и лактобактерий), при этом, пробиотики занимают доминирующее положение [3, 4]. Применяемые в клинической практике пробиотики регистрируются не только как лекарственные препараты, но и как биологически активные добавки или как компоненты продуктов функционального питания.

Санитрующая эффективность препаратов-пробиотиков определяется видовым составом, титром и совместимостью штаммов в консорциумах, оптимальностью доз и продолжительности приема, а также взвешенной оценкой методов терапии [5, 6]. При этом комплексные пробиотики с мультштаммовым составом имеют преимущество перед монокомпонентными формулами ввиду их более высокой биологической активности [5, 6].

На современном фармацевтическом рынке представлен большой выбор пробиотических препаратов, однако бактерии, включенные в них, часто обладают низкой устойчивостью к действию желудочного сока и желчи, большая их часть погибает при прохождении через желудок, что снижает клиническую эффективность «обычного» пробиотика.

В принципиально иных, капсульных формах мультштаммовых препаратов-пробиотиков наиболее полноценно реализована защита бифидо- и лактобактерий от бактерицидного действия желудочного сока, а также увеличено количество бактерий-пробиотиков, оптимизированы их физико-химические и реологические свойства, подобраны пребиотики-олигосахариды, витамины или пищевые волокна, преодолена несовместимость ингредиентов [3, 6].

Тем не менее, чрезвычайно важно, чтобы при масштабировании апробированной в лабораторных условиях технологии (при организации серийного производства препаратов) были решены проблемы замедления роста бактерий при глубинном культивировании (из-за метаболического ингибирования), существенного падения титров в биомассе при сушке бактерий, неоднородности смешения сухих компонентов рецептуры.

Цель исследования — оценка влияния синбиотика «Пробиофлор комплекс» на функциональное состояние ЖКТ, моторно-эвакуаторную функцию и микробиоценоз толстой кишки у детей после применения антибиотиков или антипротозойных препаратов,

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использована биологически активная добавка (БАД) к пище — «Пробиофлор Комплекс» (Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.1.1.003.E.002091.05.18). В состав капсулы препарата входят: лиофильно высушенная биомасса живых антагонистически активных бифидобактерий видов *B. bifidum*, *B. longum* и *B. breve*, лактобактерий видов *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, термофильный стрептококк *Str. thermophilus*, микрокристаллическая целлюлоза, лактулоза, аскорбиновая кислота, желатоза. Содержание бифидобактерий — не менее $3,4 \times 10^9$ КОЕ/г, лактобактерий — не менее 2×10^8 КОЕ/г, термофильный стрептококк — не более 3×10^9 КОЕ/г.

«Пробиофлор Комплекс» не содержит генетически модифицированных микроорганизмов и компонентов, выпускается согласно международной системе качества GMP и соответствует требованиям Технических регламентов Таможенного Союза: ТР ТС 021/2011 и ТР ТС 022/2011.

В микробной рецептуре препарата использованы штаммы бифидо- и лактобактерий, выделенные из ЖКТ здоровых людей, со стабильными фенотипическими признаками, нетоксигенные, не ингибирующие рост нормофлоры ЖКТ — в полном соответствии с требованиями МУ 2.3.2.2789-10. 2.3.2. «Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, утвержденных Роспотребнадзором 06.12.2010».

Сочетанное действие бифидо- и лактобактерий вытесняет условно-патогенные и патогенные бактерии из кишечника, а лактулоза и МКЦ способствуют восстановлению и поддержанию собственной микрофлоры кишечника, нормализации пассажа по кишечнику, а также нормализации процессов обмена веществ в организме [1, 3, 5].

Препарат фасуется в твердые желатиновые или целлюлозные капсулы № 1, защищающие живые бактерии-пробиотики от губительного действия желудочного сока, желчи и пищеварительных ферментов. В тонкой кишке капсулы растворяются, высвобождая содержимое без потери их биологической активности.

Все технологические процессы (поэтапная оптимизация от начальной ферментации, лиофильной сушки, равномерного смешения компонентов рецептуры, до получения капсулированного продукта, а также процедура контроля) соответствуют принципам HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points). Условия производства «Пробиофлор Комплекс» отвечают требованиям GMP-Codex

Alimentarius, что подтверждено сертификатом RU 19818419051 компании SGS (Société Générale de Surveillance).

Проведено открытое сравнительное проспективное нерандомизированное исследование у пациентов с соматической патологией, в сочетании с дисфункциями ЖКТ, получавших антибактериальную/антипротозойную терапию.

Критерии отбора детей:

- дети в возрасте от 3 до 7 лет с соматической патологией в сочетании с дисфункциями ЖКТ, получавшие антибактериальную терапию;

- отсутствие на начало исследования у детей острой патологии со стороны ЖКТ и острых проявлений аллергии (атопический дерматит в стадии обострения и др.);

- дети с острыми инфекционными заболеваниями, возникшими в период наблюдения, из дальнейшего исследования исключались.

В период исследования контролировались следующие параметры:

- общее состояние ребенка и эмоциональный тонус;

- состояние кожи и видимых слизистых оболочек;

- характер стула;

- частота и выраженность гастроинтестинальных симптомов.

Критерии оценки эффективности лечения:

- отношение к приему препарата, аппетит, состояние кожных покровов и видимых слизистых оболочек, появление или усиление диспепсических явлений (отрыжка, изжога, тошнота, рвота), метеоризма;

- изменение частоты и консистенции стула;

- изменение состава микрофлоры кала в динамике (до, во время и после исследования);

- изменение показателей копрограммы (до, во время и после исследования).

Добровольное участие в исследовании подтверждалось родителями пациентов в письменной форме (информированное согласие) в соответствии с протоколами GCP.

В исследование включены 80 детей в возрасте от 3 до 7 лет, разделенных на две группы: основную в количестве 50 детей (27 мальчиков, 23 девочки) и группу сравнения (контрольную) в количестве 30 детей (16 мальчиков, 14 девочек).

В основную группу вошли дети, непосредственно перед исследованием завершившие курс лечения по поводу острых респираторных заболеваний дыхательной системы — острого бактериального синусита (13 детей), фарингита либо тонзиллофарингита (9 детей), острой внебольничной пневмонии (3 человека). Лечение пациентов осуществлялось согласно соответствующим протоколам МЗ РФ. Кроме того, 25 детей прошли курс лечения по поводу лямблиоза кишечника с применением как основного антипротозойного препарата нифуратела. Лечение осуществлялось по рабочему протоколу диагностики и лечения лямблиоза у детей, приня-

тому на XX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ в 2013 г. У всех пациентов данной группы отмечались повторные респираторные заболевания (5-8 раз в год) верхних дыхательных путей, неоднократно были отмечены эпизоды верхней и нижней диспепсии, преимущественно в период выздоровления после очередной респираторной инфекции.

У 25 (50,0 %) пациентов основной группы наблюдались аллергические заболевания: у 15 — атопический дерматит средней тяжести в сочетании с персистирующим аллергическим ринитом; у 10 — бронхиальная астма легкой и средней тяжести с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом. Лечение данных пациентов также осуществлялось по утвержденным протоколам РФ.

Группа сравнения (контрольная) состояла из 30 детей. Из них, 5 человек с легким течением бронхиальной астмы, 11 детей с атопическим дерматитом средней степени тяжести, которые получали антибиотикотерапию (9 детей — по поводу бактериального тонзиллофарингита, 7 — по поводу острого бактериального синусита) и 14 пациентов контрольной группы получали лечение по поводу лямблиоза кишечника.

Основная группа пациентов получала БАД «Пробиофлор Комплекс» в рекомендуемой дозе 1 капсула один раз в день в течение 8 недель. Пациенты группы сравнения не получали в период проведения исследования каких-либо пре- и пробиотических препаратов, а также продуктов, содержащих указанные ингредиенты.

В обеих группах проводилось обучение родителей принципам рационального питания при соответствующей патологии. Коррекция рациона питания проводилась как в основной, так и в контрольной группе коллегиально лечащим врачом, с привлечением гастроэнтеролога и аллерголога.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследованиях, проводился еженедельный врачебный осмотр и последующее наблюдение в течение двух месяцев с регистрацией местных и общих реакций. Исследуемые параметры включали: еженедельную оценку состояния кожных покровов, ежедневную фиксацию характера стула, частоту и выраженность гастроинтестинальных симптомов, изучение бактериального состава просветной микрофлоры дистальных отделов толстой кишки и копрологическое исследование фекалий на 1, 30 и 60 дни. Ежедневный учет характера и частоты стула родители пациентов осуществляли самостоятельно.

Копрологическое исследование проводили по методике Козловской Л.В. и Мартынова М.А. с оценкой по Буновой С.С., Рыбкиной Л.Б. и Усачевой Е.В. (Омск) [3]. Состояние микробиоценоза толстой кишки оценивали в соответствии ОСТ 91500.11.0004-2003 от 9 июня 2003 г. № 231 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Отраслевой стандарт».

Протокол исследования составлен в соответствии с принципами добросовестной клинической практи-

ки, действующими в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями МЗ РФ и практикой проведения исследований в лечебных и лечебно-профилактических учреждениях РФ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программных комплексов MS Excel 2016, Statistica for Windows 5.0. Категориальные переменные проанализированы с помощью критерия Мак-Немара (при сравнении двух связанных совокупностей) с введением поправки Йейтса (если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимо отметить, что до момента включения в исследование у подавляющего большинства детей: 41 ребенок – в основной (80,0 %) и 27 (90,0 %) – в контрольной группе были выявлены разнообразные нарушения в ритме и рационе питания: длительные перерывы в приеме пищи, избыточное содержание углеводов и недостаток овощей и фруктов в рационе, избыточное употребление консервированных продуктов, а также продуктов, содержащих большое количество пищевых добавок, стабилизаторов и эмульгаторов.

В основной группе на момент начала исследования был зарегистрирован абдоминальный болевой синдром низкой интенсивности в виде тупых разлитых болей в животе у 19 детей (38,0 %). Боли в

эпигастральной области были у 12 пациентов (24,0 % от общего числа детей), околопупочные – у 15 (30,0 %), в правом подреберье – у 12 (24,0 %), по ходу толстой кишки – у 6 (12,0 %). Сочетание двух и более локаций боли отмечено у 15 пациентов (30,0 %), преимущественно в эпигастральной области и в правом подреберье (6 человек) либо в околопупочной области и в правом подреберье одновременно (4 человека).

В числе прочих симптомов со стороны органов пищеварения у пациентов основной группы были выявлены различные сочетания нарушений аппетита, жалобы на раннее насыщение у 43 детей (86,0 %); чувство переполнения в подложечной области после еды у 38 (76,0 %); метеоризм, флатуленция – у 36 (72,0 %); тошнота – у 15 (30,0 %); запоры – у 13 (26,0 %), разжиженный стул – у 9 (18,0 %) (табл. 1).

В группе контроля синдром боли в животе зарегистрирован у 11 больных (36,6 %), преимущественная локализация – околопупочная область (9 человек) и правое подреберье (6 человек). Как и в основной группе, у 30 % детей отмечались боли в животе одновременно в нескольких областях. Большинство родителей пациентов данной группы жаловались на нарушение аппетита, раннее насыщение, частые отказы от еды (23 ребенка - 76,6 %). Другие диспепсические жалобы отмечались у 18 (60,0 %) детей (табл. 1).

При клиническом осмотре бледность, сероватый колорит кожных покровов, «параорбитальные» тени

Таблица 1
Гастроинтестинальные симптомы у обследованных детей
Table 1
Gastrointestinal symptoms in the examined children

Клинические симптомы	Основная группа*			Контрольная группа			(p)
	1	30	60	1	30	60	
День наблюдения	1	2	3	4	5	6	
Боли в животе	19	2	0	11	8	6	p ¹⁻⁴ > 0,05
	38,0 %	4,0 %		36,6 %	26,6 %	20,0 %	p ²⁻⁵ < 0,001 p ³⁻⁶ < 0,001
Нарушение аппетита раннее насыщение	43	7	0	23	18	7	p ¹⁻⁴ > 0,05
	86,0 %			76,6 %	60,0 %	23,3 %	p ²⁻⁵ < 0,001 p ³⁻⁶ < 0,001
Чувство переполнения после еды	38	6	0	18	10	4	p ¹⁻⁴ > 0,05
	76,0 %	8,0 %		60,0 %	33,3 %	13,3 %	p ²⁻⁵ < 0,001 p ³⁻⁶ < 0,001
Тошнота	15	1	0	9	4	0	p ¹⁻⁴ > 0,05
	30,0 %			30 %	13,3 %		p ²⁻⁵ < 0,001 p ³⁻⁶ < 0,001
Метеоризм, флатуленция	36	8	1	18	12	3	p ¹⁻⁴ > 0,05
	72,0 %	16,0 %		60,0 %	40,0 %	10,0 %	p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05
Разжиженный стул	9	6	3	5	5	2	p ¹⁻⁴ > 0,05
	18,0 %	8,0 %		16,6 %	16,6 %	6,66 %	p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05
Запоры	13	8	3	11	10	6	p ¹⁻⁴ > 0,05
	26,0 %	16,0 %		36,6 %	33,3 %	20,0 %	p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05

отмечены у всех пациентов как основной, так и контрольной групп.

Результаты копрологического исследования выявили изменения разных параметров у всех детей (100,0 %) как основной группы, так и контрольной. В большинстве случаев отклонения от нормы носили сочетанный характер, а частота встречаемости копрологических симптомов в двух группах не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 2).

Микробиологический анализ состава просветной микрофлоры толстой кишки, проведенный до начала исследования, свидетельствовал о наличии дисбиотических нарушений кишечника у всех (80-100,0 %) пациентов, включенных в исследование.

Изменения нормофлоры кишечника были представлены патологическими сдвигами в соотношении разных категорий нормальных симбионтов и расширенной биологической нишей условно-патогенных бактерий. Среди выявленных изменений наиболее часто встречались: снижение общего количества кишечной палочки, снижение количества бифидобактерий, увеличение доли кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами, увеличение количества лактозонегативных энтеробактерий и кокковых микроорганизмов (*E. coli* hly-, *St. Aureus*, *Citrobacterdiversus*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Candidaalbicans*, *Candidacrusei*). В группе сравнения бактериальный состав просветной микрофлоры дистальных отделов толстой кишки достоверно не отличался от основной группы (табл. 3).

В течение первого месяца наблюдения первая положительная клиническая динамика была отмечена родителями основной группы уже в конце первой недели (5-7 сутки) от начала приема БАД «Пробиофлор Комплекс»: у всех (25 наблюдений) детей основной группы (100,0 %) субъективно уменьшилась выраженность абдоминального болевого синдрома, проявлений диспепсического синдрома.

Наблюдение в динамике показало статистически достоверное уменьшение числа детей с нарушениями аппетита (24 ребенка – 68,0 %; χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 14,063, $P < 0,001$) также к концу первой недели приема пробиотика.

К концу второй недели (11-13 день) приема препарата болевой синдром в основной группе был полностью купирован у 17 (34,0 %) больных, у остальных – значительно снизилась интенсивность болевых ощущений, уменьшились жалобы диспепсического характера. К концу 4-й недели приема зарегистрировано достоверное снижение частоты и выраженности эпизодов боли в животе у детей основной группы (χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 14,063, $P < 0,001$).

Полное купирование как болевого синдрома, так и диспепсических проявлений было достигнуто на 5-й неделе приема синбиотика и сохранялось до конца исследования (χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 69,722, $P < 0,001$).

В контрольной группе родители отмечали снижение интенсивности и распространенности болевого синдрома у 5 детей из 11, на 60-е сутки другие признаки диспепсии сохранялись у 7 детей, а у

Таблица 2
Изменения в копрограмме у обследованных детей в динамике наблюдения
Table 2
Changes in the coprogram in the examined children in the dynamics of observation

Клинические симптомы	Основная группа*			Контрольная группа			(p)
	1	30	60	1	30	60	
День наблюдения	1	2	3	4	5	6	
Повышение содержания							
Переваримая клетчатка и крахмала	6	0	0	3	0	0	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	12 %			10,0 %			
Жирные кислоты с переваримой клетчаткой	18	0	0	10	4	1	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	36,0 %			33,0 %	13,3 %	3,33 %	
Переваримая клетчатка и мышечные волокна	14	2	0	9	4	0	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	28,0 %	4,0 %		10,0 %	13,3 %		
Мышечные волокна без исчерченности, крахмал и стеаторея 3 типа	34	0	0	16	7	1	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	68,0 %			53,0 %	23,3 %	3,33 %	
Слизь, переваримая клетчатка, крахмал, мышечные волокна	6	0	0	5	2	0	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	12,0 %			17,0 %	6,66 %		
Наличие йодофильной флоры	28	2	0	17	7	2	p1-4 > 0,05 p2-5 < 0,05 p3-6 < 0,05
	56,0 %	4,0 %		57,0 %	23,3 %	6,66 %	

Таблица 3
Изменения просветной микрофлоры толстой кишки у обследованных детей
Table 3
Changes in the luminal microflora of the colon in the examined children

День наблюдения	Основная группа*			Контрольная группа			(p)
	1	30	60	1	30	60	
	1	2	3	4	5	6	
Снижение количества <i>E. coli</i>	25 50,0 %	4 8,0 %	0	16 53,0 %	12 40,0 %	10 33,3 %	p ¹⁻⁴ > 0,05 p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05
Снижение количества бифидобактерий	24 48 %	2 4,0 %	0	16 53,0 %	12 40,0 %	8 26,6 %	p ¹⁻⁴ > 0,05 p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05
Увеличение количества <i>E. coli</i> enz-	19 38,0 %	2 4,0 %	0	16 53,0 %	11 36,6 %	9 30,0 %	p ¹⁻⁴ > 0,05 p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05
Увеличение количества <i>E. coli</i> lac-	6 12,0 %	0	0	9 10,0 %	8 26,6 %	8 26,6 %	p ¹⁻⁴ > 0,05 p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05
Увеличение количества кокковых форм	8 16,0 %	1 2,0 %	0	16 53,0 %	10 33,3 %	6 20,0 %	p ¹⁻⁴ > 0,05 p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05
Увеличение условно-патогенных бактерий	22 44,0 %	5 10,0 %	0	17 57,0 %	15 50,0 %	13 43,3 %	p ¹⁻⁴ > 0,05 p ²⁻⁵ < 0,05 p ³⁻⁶ < 0,05

3 детей родители не отмечали снижения выраженности и частоты гастроинтестинальных симптомов в течение всего периода наблюдения.

К концу первого месяца приема «Пробиофлор комплекс» стул у большей части детей основной группы (36 детей; 72 %) приобрел нормальную консистенцию, соответствующую возрасту. У 49 (98 %) пациентов полностью исчезли патологические консистенции стула (1 и 2) по Бристольской шкале кала (χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 9.922, P = 0.002). Следует подчеркнуть, что нормализация стула была характерна для всех детей основной группы наблюдения и не зависела от исходного состава кишечной микрофлоры.

У большинства пациентов (48 из 50 детей; 96,0 %) основной группы после месяца приема пробиотика отмечалась нормализация параметров копрограммы: отсутствие зарегистрированных ранее непереваримых мышечных волокон и крахмала, растительной клетчатки, стеатореи, йодофильной флоры.

В двух случаях отмечено сохранение повышенного содержания переваримой клетчатки и крахмала, а также наличие йодофильной флоры и дрожжевых грибов.

Анализ результатов бактериологического исследования кала основной группы показал, что по истечении 4 недель от начала приема пробиотика происходит уменьшение числа пациентов, в испражнениях которых была выявлена кишечная палочка со слабовыраженными ферментными свойствами (из 19 человек произошло восстановление у 17 (89,6 %)). Кроме того, у 17 из 22 детей было отмечено отсутствие титра условно-патогенных бактерий.

Повышение содержания бифидофлоры до нормальных значений зафиксировано у 22 из 24 детей (95,9 %), у 1 из 24 детей (4,1 %) отмечено значимое повышение титра, не достигшее, впрочем, нормальных значений. По завершении исследования у всех детей основной группы на фоне использования синбиотика отмечено улучшение состава кишечной микрофлоры, которое выражалось повышением изначально сниженных уровней бифидо- и лактобактерий до нормальных показателей, исчезновением *E. coli*enz- и *E. coli*lac-, гемолизующей кишечной палочки с уровня 10^{6-8} до 0, лактозонегативной кишечной палочки – с 10^{5-6} до 0

В контрольной группе на фоне коррекции диеты была зарегистрирована положительная динамика по сокращению числа и интенсивности диспепсических проявлений. Но следует отметить более длительный период восстановления: даже по прошествии 2 месяцев от начала наблюдения сохранялись жалобы на раннее насыщение, чувство переполнения, метеоризм у 7 (38,8 %) из 18 пациентов. Слабо выраженный болевой синдром был купирован у 6 из 11 (54,5 %) пациентов, остальные дети редко предъявляли жалобы на летучие боли в животе низкой интенсивности, которые проходили самостоятельно. На втором месяце наблюдения отмечено, что нормализация количества бифидобактерий, как и кишечной палочки, было выявлено всего у 4 человек из 16 (25,0 %), что достоверно отличалось от основной группы (p < 0,05). Необходимо отметить, что даже у пациентов, имеющих явное улучшение функционального состояния кишечника, состав кишечной микрофлоры оставался без значимых улучшений.

Ни у кого из детей с аллергической патологией, получавших БАД «Пробиофлор комплекс», не было зарегистрировано ухудшения по основному заболеванию.

За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая непереносимости препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую распространенность клинических симптомов неблагополучия со стороны органов пищеварительного тракта у детей, получавших лечение антибиотиками. Очевидно, что они могут быть первыми признаками формирующейся патологии органов желудочно-кишечного тракта, сначала функциональной, а затем и органической природы. Чрезвычайно важным является то обстоятельство, что значительная часть детей могла уже иметь патологию органов пищеварения, обусловленную основным заболеванием, еще до начала лечения. Имеются обширные литературные данные, указывающие на высокую степень коморбидности хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и аллергических болезней, а также вызываемых паразитарной инвазией поражений кишечника и билиарного тракта [7-9]. Таким образом, антибиотикотерапию можно рассматривать не только как инициирующий фактор, но и как причину, усугубляющую течение гастроэнтерологической патологии.

Помимо клинических симптомов, у всех пациентов имелись патологические изменения в копрограмме. Анализ данных копроскопии демонстрирует достаточно разнонаправленные изменения, на основании которых можно предполагать нарушения процессов пищеварения в желудочно-кишечном тракте, имеющие в своей основе снижение внутрижелудочной протеолитической активности, снижение экзокринной функции поджелудочной железы, всасывательной функции слизистой тонкой кишки, нарушение ритма желчеотделения, скорости транзита кишечного содержимого и, как следствие, усиление процессов гниения и брожения в просвете кишечника. Считаем необходимым подчеркнуть, что копрологическое исследование, несмотря на рутинность метода, при условии качественного выполнения может предоставить большой объем информации для врача-клинициста относительно уровня и характера поражения пищеварительного тракта. Это тем более важно, что данный метод доступен на любом уровне оказания медицинской помощи [10].

С учетом вышесказанного, представляется вполне ожидаемым выявленное изменение состава просветной микрофлоры толстой кишки у всех пациентов в возрасте от 3 до 7 лет. Данная категория детей, согласно данным литературы, является наиболее уязвимой по развитию дисбиоза кишечника после проведенной антибиотикотерапии [10, 11, 13]. Как одна из причин подобной уязвимости рассматривается процесс продолжающегося становления

нормофлоры кишечника в этом возрасте. Изменение бактериальной флоры в разных нишах желудочно-кишечного тракта представляет собой неотъемлемый компонент нарушения мукозального гомеостаза, который, в свою очередь, рассматривается сегодня как одна из ключевых составляющих модели заболеваний органов пищеварения [11, 12, 14].

Новый отечественный синбиотик «Пробиофлор комплекс» продемонстрировал в исследовании высокие показатели по профилю переносимости, клинической эффективности и способности оказывать положительное влияние на состав микрофлоры толстой кишки. Очевидно, что бактериальный консорциум, входящий в препарат, обладает большим биологическим потенциалом, который основан на приемлемой адекватности видового состава кишечному биому, высокой биодоступности, относительно оптимальном синергическом влиянии выбранных симбионтов, адекватном составе компонентов – пребиотиков, способствующих сохранению и функционированию микробной основы препарата. Позитивное воздействие БАД «Пробиофлор» на клинические, копрологические и микробиологические параметры состояния органов пищеварительного тракта представляется основанием для использования входящего в его состав бактериального консорциума для производства продуктов функционального питания для детей и взрослых.

Наблюдения показали, что более длительный прием «Пробиофлор комплекс» оказывает более выраженное позитивное воздействие на микробиом кишечника и показатели функции желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, применение современных пробиотических препаратов позволяет ускорить процессы восстановления измененных функций и состава нормофлоры ЖКТ после перенесенных заболеваний и проведения антибиотической/антипротозойной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Биологическая активная добавка «Пробиофлор Комплекс» может быть использована при ведении больных с выявленными отклонениями как состава микробиома, так и функционального состояния пищеварительной системы.

2. «Пробиофлор Комплекс» способствует уменьшению (вплоть до полного купирования) нарушений аппетита, абдоминального болевого синдрома, проявлений диспепсического синдрома, нормализации моторно-эвакуаторной функции толстой кишки.

3. У большинства детей, получавших исследуемый пробиотик (96 %), в течение 4 недель после завершения курса антибиотиков или антипротозойной терапии наблюдается нормализация основных показателей копрограммы, нормализация видового состава кишечной микрофлоры: повышение изначально сниженных уровней бифидо- и лактобактерий до нормальных показателей, снижение количества гемолизующей и лактозонегативной кишечной

палочки практически до их полного исчезновения, энтерококков — снижение на 2 порядка.

4. При приеме препарата не выявлены аллергические реакции и другие побочные эффекты.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Авторы заявляют, что А.В. Молокеев, Н.А. Зыкова, Р.М. Ильина, Н.В. Молокеева, Т.В. Соколова являются сотрудниками АО «Вектор-БиАльгам», которому принадлежат права на выпуск препарата «Пробиофлор Комплекс».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Zakharenko SM. Role of microbiota in human life and the prospects for the preventive use of probiotics. *Medical Council*. 2017; 15: 61-67. Russian (Захаренко С.М. Роль микробиоты в жизни человека и перспективы профилактического применения пробиотиков // Медицинский совет. 2017. № 15. С. 61-67.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-61-67
- Privorotsky VF, Luppova NE. Clinical approach to the correction of disturbed intestinal microbiocenosis in children. *Pediatric gastroenterology of Siberia*. 2006; 2(4): 19-23. Russian (Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Клинический подход к коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей // Детская гастроэнтерология Сибири. 2006. Т. 2, № 4. С. 19-23.)
- Bunova SS, Rybkina LB, Usacheva EV. Laboratory and instrumental methods for diagnosing diseases of the gastrointestinal tract. Omsk, 2014. 57 p. Russian (Бунова С.С., Рыбкина Л.Б., Усачева Е.В. Лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта. Омск, 2014. 57 с.)
- Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TY. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2015; 12(124): 6-29. Russian (Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз и его биомаркеры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 12(124). С. 6-29.)
- Khizhnyak OS. Development of a complex probiotic preparation for therapeutic and prophylactic purposes. *Belgorod state university scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2016; 5(226): 165-169. Russian (Хижняк О.С. Разработка комплексного пробиотического препарата для лечебно-профилактических целей // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2016. № 5(226). С. 165-169.)
- Kharitonova LA, Kucheria TV. The multicultural probiotic in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; 1(125): 95-101. Russian (Харитоновна Л.А., Кучеря Т.В. Мультиштаммовый пробиотик в педиатрической практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 1(125). С. 95-101.)
- Zaitseva YuG, Khaleva EG, Zhdanova MV, Novik GA. Non-IgE dependent food allergy in children. *Lechaschi Vrach Journal*. 2018; 4: 31-33. Russian (Зайцева Ю.Г., Халева Е.Г., Жданова М.В., Новик Г.А. Не-IgE зависимая пищевая аллергия у детей // Лечащий врач. 2018. № 4. С. 31-33.)
- Bodnya E, Kadelnik L, Bodnya I, Al NA. Helminthiasis and giardiasis: optimization of diagnostics and treatment. *Paediatrics. Eastern Europe*. 2018; 6(2): 322-334. Russian (Бодня Е.И., Кадельник Л.А., Бодня И.П., Аль Х.А. Гельминтозы и лямблиоз: оптимизация диагностики и лечения // Педиатрия. Восточная Европа. 2018. Т. 6, № 2. С. 322-334.)
- Pechkurov DV, Tyazheva AA. Chronic diarrhea in children: causes, mechanisms, primary diagnostics and management. *Current Pediatrics*. 2019; 18(6): 416-423. Russian (Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Хроническая диарея у детей: основные причины и механизмы, первичная диагностика, подходы к лечению // Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18, № 6. С. 416-423.)
- Zakharenko SM, Andreeva IV, Stetsiuk OU. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(3): 196-206. Russian (Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 3. С. 196-206.)
- Belmer SV, Khavkin AI, Pechkurov DV. Functional disorders of the digestive system in children. Principles of diagnosis and treatment (In light of Roman IV criteria). M., 2018. 160 p. Russian (Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (В свете Римских критериев IV). М, 2018. 160 с.)
- Gorbunov SG. Probiotics in rehabilitation of children after acute intestinal infections. *Pediatric Nutrition*. 2020; 18(5): 30-35. Russian (Горбунов С.Г. Пробиотики как средство реабилитации детей, перенесших острые кишечные инфекции // Вопросы детской диетологии. 2020. Т. 18, № 5. С. 30-35.)
- Giannelli FR. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA*. 2017; 30(10): 46-47.
- Kanner EV, Gorelov AV, Maksimov ML, Ermolayeva AS, Bulgakova IS. What methods are currently available to prevent and treat antibiotic-associated diarrhoea in children? *Medical Council*. 2020; 1: 177-184. Russian (Каннер Е.В., Горелов А.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Булгакова И.С. Какие способы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей существуют в настоящее время // Медицинский совет. 2020. № 1. С. 177-184.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

КАЗНАЧЕЕВ Константин Сергеевич, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52. ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

E-mail: kaznacheev@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

МОЛОКЕЕВ Алексей Владимирович, доктор биол. наук, зам. директора по науке, АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0002-8456-4799	MOLOKEEV Alexey Vladimirovich, doctor of biological sciences, deputy director for science, JSC «Vector-BiAlgam», Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0002-8456-4799
КАЗНАЧЕЕВ Константин Сергеевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии лечебного факультета, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: kaznacheev@mail.ru ORCID 0000-0002-5399-4200	KAZNACHEEV Konstantin Sergeevich, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics, faculty of general medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: kaznacheev@mail.ru ORCID 0000-0002-5399-4200
КАЗНАЧЕЕВА Лариса Федоровна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: l-f-k@yandex.ru ORCID 0000-0003-1899-0199	KAZNACHEEVA Larisa Fedorovna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: l-f-k@yandex.ru ORCID 0000-0003-1899-0199
ИШКОВА Наталья Семеновна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: natalya.ishkova@mail.ru ORCID 0000-0002-3651-8851	ISHKOVA Natalia Semyonovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: natalya.ishkova@mail.ru ORCID 0000-0002-3651-8851
ВАСЮНИН Александр Васильевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра инфекционных болезней (педиатрического факультета), ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: aleksandr.vasyunin1949@mail.ru	VASYUNIN Alexander Vasilievich, doctor of medical sciences, professor, department of infectious diseases (faculty of pediatrics), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: aleksandr.vasyunin1949@mail.ru
МОЛОКЕЕВА Наталья Валентиновна, АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0002-3116-7589	MOLOKEEVA Natalia Valentinovna, JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0002-3116-7589
ЗЫКОВА Наталья Альгимантасовна, АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0002-0750-1532	ZYKOVA Natalia Algimantasovna, JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0002-0750-1532
СОКОЛОВА Татьяна Васильевна, АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0003-1122-3536	SOKOLOVA Tatiana Vasilievna, JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0003-1122-3536
ИЛЬИНА Рома Мирославовна АО «Вектор-БиАльгам», г. Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0002-2873-3316	ILYINA Roma Miroslavovna, JSC "Vector-BiAlgam", Novosibirsk, Russia. ORCID 0000-0002-2873-3316

Статья поступила в редакцию 4.07.2021 г.

Жданова Н.А., Ерошенко К.П., Алексеева А.Л., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г.,
Рудаева Е.В.

ГАОУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ)

По данным эпидемиологических исследований в РФ, распространенность избыточной массы тела в разных регионах колеблется от 5,5 % до 11,8 %, а ожирением страдают более 5,5 % детей, проживающих в сельской местности, и 8,5 % городских детей.

Детское ожирение влечёт за собой как краткосрочные, так и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья и, во многом, является фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ортопедических проблем и психических расстройств.

В представленной статье описан опыт работы детских эндокринологов Кузбасской клинической больницы им. С.В. Беляева. Наблюдение на поликлиническом консультативном приеме 114 детей и подростков с ожирением в течение 3 лет показало: более 99 % детей имели первичное (конституционально-экзогенный тип) ожирение, приверженность к лечению, т.е. длительное соблюдение диеты, отмечена у половины пациентов. Хорошие результаты по снижению веса отмечались у подростков обоего пола. У 10 % детей были выявлены осложнения: а) нарушение углеводного обмена в виде нарушенной толерантности к углеводам, гликемии натощак; б) нарушение жирового обмена в виде гипертриглицеридемии, дислипидемии, повышение коэффициента атерогенности, жирового гепатоза; в) отмечались транзиторное повышение АД, плоскостопие и сколиоз, остеопении. У 10 % пациентов регистрировалось нарушение репродуктивной функции – мультифолликулярные яичники, нарушение менструального цикла; у 9 % мальчиков – задержка темпов пубертата. У 20 % детей дошкольного возраста отмечалось морбидное ожирение. Метаболические нарушения в виде гиперинсулинемии и инсулинорезистентности появлялись у детей уже в дошкольном возрасте.

Ключевые слова: ожирение; дети; подростки; метаболические нарушения

Zhdanova N.A., Eroshenko K.P., Alekseeva A.L., Bolgova I.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT IN OUTPATIENT SETTINGS)

According to epidemiological studies in the Russian Federation, the prevalence of overweight in different regions ranges from 5.5 % to 11.8 %, and obesity affects more than 5.5 % of children living in rural areas and 8.5 % of urban children.

Childhood obesity has both short-term and long-term adverse effects on physical and psychosocial health and is largely a risk factor for the development of cardiovascular diseases, diabetes, orthopedic problems and mental disorders.

The article describes the experience of doctors of pediatric endocrinologists of the Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev. Observations at a polyclinic consultation of 114 obese children and adolescents for 3 years showed the following: more than 99 % of children had primary (constitutional-exogenous type) obesity, adherence to treatment, i.e. long-term dieting, was observed in half of the patients, good results in weight loss were observed in adolescents of both sexes. 10 % of children had complications: a) disorders of carbohydrate metabolism in the form of impaired carbohydrate tolerance, impaired fasting glycemia; b) fat metabolism in the form of hypertriglyceridemia, dyslipidemia; c) increased atherogenicity, fatty hepatosis; transient increase in blood pressure, flat feet and scoliosis, osteopenia. 10 % of patients had a violation of reproductive function-multifollicular ovaries, menstrual disorders; in 9 % of boys, the rate of puberty was delayed. In 20 % of children morbid obesity increased. Metabolic disorders in the form of hyperinsulinemia and insulin resistance appear in children already in preschool age.

Key words: obesity; children; adolescents; metabolic disorders

По данным эпидемиологических исследований, в РФ распространенность избыточной массы тела в разных регионах колеблется от 5,5 % до 11,8 %, а ожирением страдают более 5,5 % детей, проживающих в сельской местности и 8,5 % городских детей [1].

Детское ожирение влечёт за собой как краткосрочные, так и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья, и во многом является фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ортопедических проблем и психиче-

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-95-98

Жданова Н.А., Ерошенко К.П., Алексеева А.Л., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. Ожирение у детей и подростков (аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 95-98.

ских расстройств. С учётом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков следует определять как $+2,0$ sds ИМТ, а избыточную массу тела — от $+1,0$ до $+2,0$ sds ИМТ [2].

План обследования пациента с ожирением включает в себя:

- сбор анамнеза жизни ребенка: течение беременности и родов, массо-ростовой коэффициент, характер вскармливания до года, психомоторное развитие, темпы роста. Информация о хронических заболеваниях пациента, отягощенная наследственность по инсулинрезистентным заболеваниям. Как правило, у тучного ребенка хотя бы один близкий родственник имеет диагноз ожирение, присутствует раннее искусственное вскармливание, особенный образ жизни в семье и характер питания;

- оценка объективного статуса ребенка, SDS ИМТ, объема талии и бедер, АД, характер распределения подкожно жировой клетчатки. Оценивается состояние кожных покровов — наличие acanthosis nigricans, характер стрий, фолликулеза, фолликулярного кератоза, андрогензависимых дермопатий (у девочек — гирсутизм, акне, жировая себорея), цианотичности и мраморности;

- определение стадии полового развития по Таннер, специфические фенотипические особенности (характерные для синдромальных форм ожирения).

Для проведения дифференциальной диагностики и исключения осложнений назначаются следующие лабораторные исследования:

- глюкоза крови натощак, оральный глюкозотолерантный тест;

- липидограмма;

- трансаминазы (превышение АЛТ в 2 раза свидетельствует о стеатогепатите), креатинин, мочевины, общий белок;

- НвА1с, инсулин, С-пептид (по показаниям);

- УЗИ печени, брюшной полости, щитовидной железы;

- ТТГ, св. Т4;

- по показаниям: кортизол, паратгормон, АМГ, ИФР-1, АКТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, тестостерон и др.;

- по показаниям — консультация узких специалистов;

- по показаниям — ЭКГ, ЭХО-КГ, МРТ головного мозга (при подозрении на гипоталамическое ожирение).

Оценка лабораторных исследований: оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ) проводится всем больным с ожирением. Целью ОГТТ является выявление нарушений углеводного обмена. Тест проводится утром натощак, после 8-14-часового голодания. Проводятся 2 измерения глюкозы крови: натощак и через 2 часа после того, как пациент выпьет раствор глюкозы из расчета $1,75$ г/кг массы тела (не более 75 г), разведенной в 250 мл воды.

Оценка результатов теста:

- нормогликемия — уровень глюкозы натощак менее $5,6$ ммоль/л, через 2 часа менее $7,8$ ммоль/л;

- нарушение гликемии натощак — уровень гликемии натощак $5,6-6,1$ ммоль/л, через 2 часа менее $7,8$ ммоль/л;

- нарушение толерантности к глюкозе — натощак до $6,1$ ммоль/л, через 2 часа от $7,8$ ммоль/л, но не более $11,1$ ммоль/л.

Диагноз сахарного диабета ставится, если сахар крови натощак или $\geq 6,1$ ммоль/л (в капиллярной крови) или $7,0$ ммоль/л (в венозной крови), или через 2 часа после ПГТТ или $\geq 11,1$ ммоль/л (любая кровь), или случайное определение — $\geq 11,1$ ммоль/л (любая кровь) [3-6].

Основными методами лечения ожирения является сочетание диетотерапии и увеличение физической активности. Беседы по рациональному питанию проводятся с каждой семьей индивидуально, с использованием таблиц калорийности пищевых продуктов, образцов различных наборов питания по возрасту [7-9]. Это самая трудоемкая по времени работа, так как мотивация на udržание веса или похудание зависит от родителей и близких родственников, с кем проживает ребенок. Одной из важных составляющих в прогрессировании ожирения является малоподвижный образ жизни и пребывание детей за компьютерами. Детям с ожирением рекомендуем более эффективные аэробные физические нагрузки. Для пациентов со II-III степенью ожирения показана спортивная ходьба (начиная с 20 минут в день, до 60 минут), велосипед, игровые виды спорта, ходьбу по ступенькам, на лыжах. Не рекомендуются силовые тренировки [10-12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

114 детей и подростков с ожирением, обратившихся в детскую поликлинику ГАУЗ Кузбасская клиника больница им. С.В. Беляева, обследованные согласно международным рекомендациям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение на поликлиническом консультативном приеме 114 детей и подростков с ожирением в течение 3 лет показало следующее:

1. Более 99 % детей имели первичное (конституционально-экзогенный тип) ожирение. Как правило, наследственность таких детей отягощена по ожирению, нарушению углеводного обмена, артериальной гипертонии, СД 2 типа, ЖКБ. В диете преобладали калорийные рафинированные и жирные продукты. Тип питания — бутербродный, отсутствует режим питания. Многие дети совсем не употребляли овощи и фрукты в суточном рационе. Физическая нагрузка у этих детей — минимальная.

2. Приверженность к лечению, т.е. длительное соблюдение диеты, отмечена у половины пациентов.

3. Хорошие результаты по снижению веса отмечались у подростков обоего пола.

4. У 10 % детей были выявлены осложнения: нарушения углеводного обмена в виде нарушенной то-

лерантности к углеводам, нарушения гликемии натощак; жирового обмена в виде гипертриглицеридемии, дислипидемии, повышение коэффициента атерогенности, жирового гепатоза; транзиторное повышение АД, плоскостопие и сколиоз, остеопения.

5. У 10 % пациентов регистрировалось нарушение репродуктивной функции — мультифолликулярные яичники, нарушение менструального цикла; у 9 % мальчиков задержка темпов пубертата.

6. У 20 % детей нарастает морбидное ожирение.

7. Метаболические нарушения в виде гиперинсулинемии и инсулинорезистентности появляются уже в дошкольном возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом особенностей развития современного общества, среди основных факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения у детей можно

выделить несбалансированное питание, дефицит физической активности, отсутствие режима питания и отдыха, эмоциональные нагрузки, влияние образования и семейных традиций, изменения микробиоценоза кишечника, социальные влияния (агрессивная реклама нездорового питания).

Таким образом, несмотря на то, что конституционально-экзогенное ожирение является заболеванием с наследственной предрасположенностью, вероятность его развития и степень проявления во многом зависят от образа жизни и характера питания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases /ed. by II Dedov, VA Peterkova. М.: Praktika, 2014. 442 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями /под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.)
2. WHO. Ожирение и избыточный вес. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
3. Vasyukova OV. Obesity in children and adolescents: diagnosis criteria. *Obesity and Metabolism*. 2019; 16(1): 70-73. Russian (Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза //Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16, № 1. С. 70-73.)
4. Latest data shows southern European countries have highest rate of childhood obesity. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/physical-activity/news/news/2018/5/latest-data-shows-southern-european-countries-have-highest-rate-of-childhood-obesity>
5. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity- assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017; 102(3): 709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573
6. Ushakova GA, Elgina SI. Methodology and organization of prevention of violations of the formation of the reproductive system of girls. *Reproductive Health of Children and Adolescents*. 2008; (6): 29-35. Russian (Ушакова Г.А., Елгина С.И. Методология и организация профилактики нарушений формирования репродуктивной системы девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008. № 6. С. 29-35.)
7. Nikolaeva LB, Ushakova GA, Elgina SI. Forecast of population reproduction and reproductive health of Kuzbass girls. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2010; (1): 19-27. Russian (Николаева Л.Б., Ушакова Г.А. Елгина С.И. Прогноз воспроизводства населения и репродуктивное здоровье девочек Кузбасса //Мать и Дитя в Кузбассе. 2010. № 1. С. 19-27.)
8. Mead E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf MI, Baur L, Finer N, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11(11): CD012436. doi: 10.1002/14651858.CD012436
9. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020; 382(22): 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038
10. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KCC, Hale PM, Hedman HK, Riesenberg RA. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes*. 2019; 14(5): e12495. doi: 10.1111/ijpo.12495
11. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(suppl. 27): 7-19. doi: 10.1111/pedi.12773
12. Classification and diagnosis of diabetes: standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Suppl. 1): S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: +7 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЖДАНОВА Наталья Александровна, детский хирург, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	ZHDANOVA Natalia Aleksandrovna, pediatric surgeon, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ЕРОШЕНКО Карина Петровна, детский хирург, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	EROSHENKO Karina Petrovna, pediatric surgeon, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
АЛЕКСЕЕВА Алла Дмитриевна, детский эндокринолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	ALEKSEEVA Alla Dmitrievna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's polyclinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru	ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru
МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru	MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru
РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru	RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaevae@mail.ru

Статья поступила в редакцию 4.07.2021 г.

Ануфриева Н.А., Каменева Е.А., Каменев А.А., Самоделькин В.С., Гудзовский С.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В.

ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВНУТРИПОЛОСТНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Цель настоящего исследования – оптимизация анестезиологического пособия при эндоскопических манипуляциях на основании определения индекса функциональных изменений (ИФИ) пациента.

Материалы и методы. Обследованы 34 пациента, которым проводилась колоноскопия с полипэктомией или биопсией, средний возраст составил $45,7 \pm 5,9$ лет, степень анестезиологического риска соответствовала по ASA I-II, длительность процедуры $20,3 \pm 7,1$ мин. ИФИ (в условных единицах-баллах) рассчитывали непосредственно перед эндоскопической манипуляцией. Для его вычисления определяли частоту пульса (ЧП), артериальное давление (АДс – систолическое, АДд – диастолическое), рост (Р), массу тела (МТ) и возраст (В): $ИФИ = 0,011ЧП + 0,014АДс + 0,008АДд + 0,014В + 0,009МТ - 0,009Р - 0,27$.

Во время проведения анестезиологического обеспечения учитывалось мнение не только врача, проводившего исследование, но и пациентов о комфорте при проведении эндоскопических внутриполостных вмешательств (ЭВПВ).

Результаты. На основании полученного значения индекса каждый обследуемый был отнесен к одной из четырех групп по степени адаптации: удовлетворительная адаптация (ИФИ менее 2,59), напряжение механизмов адаптации (ИФИ от 2,6 до 3,09), неудовлетворительная адаптация (ИФИ от 3,1 до 3,49), срыв адаптации (ИФИ более 3,5).

В первой группе пациентов седация дексмететомидином было достаточно для достижения комфортных условий как для пациента, так и для врача-эндоскописта. Во второй группе – рекомендуемых дозировок дексмететомидина было недостаточно, что потребовало дополнительного введения пропофола. При этом отмечалось снижение среднего артериального давления ниже 70 мм рт. ст. В связи с этим, вторая группа была подразделена на две подгруппы: пациенты, которым седация проводилась дексмететомидином в сочетании с пропофолом ($n = 10$) и пациенты ($n = 10$), которым для седации использовался только пропофол, что позволило достичь необходимого уровня седации для качественно выполнения манипуляции без значимой артериальной гипотонии.

Заключение. Расчет ИФИ и определение адаптационного потенциала пациента перед проведением эндоскопического вмешательства позволяет оптимизировать анестезиологическое пособие и сделать рациональный выбор препарата для седации. Так, при напряжении механизмов адаптации достаточно для достижения необходимого уровня седации дексмететомидина в рекомендуемых дозировках. При выявлении состояния неудовлетворительной адаптации препаратом выбора является пропофол.

Ключевые слова: анестезия; эндоскопические внутриполостные вмешательства; колоноскопия

Anufrieva N.A., Kameneva E.A., Kamenev A.A., Samodelkin V.S., Gudzovsky S.A., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ANESTHESIA FOR ENDOSCOPIC INTRA-ABDOMINAL INTERVENTIONS

Aim of the present study was to optimize the anesthesia aid for endoscopic manipulations based on the determination of the patient's functional change index (IFI).

Materials and methods. We examined 34 patients who underwent colonoscopy with polypectomy or biopsy, the average age was 45.7 ± 5.9 years, the degree of anesthetic risk was consistent with ASA I-II, the duration of the procedure was 20.3 ± 7.1 minutes. IFI (in conventional units-points) was calculated immediately before endoscopic manipulation. To calculate it, we determined the pulse rate (PE), blood pressure (ADp-systolic, ADp-diastolic), height (P), body weight (MT) and age (B): $IFI = 0.011PE + 0.014ADp + 0.008ADp + 0.014B + 0.009MT - 0.009P - 0.27$.

During the anesthesia support, the opinion of not only the doctor who conducted the study, but also the patients about the comfort during the EVPV was taken into account.

Results. Based on the obtained index value, each subject was assigned to one of four groups according to the degree of adaptation: satisfactory adaptation (IFI less than 2.59), stress of adaptation mechanisms (IFI from 2.6 to 3.09), unsatisfactory adaptation (IFI from 3.1 to 3.49), failure of adaptation (IFI more than 3.5).

In the first group of patients, dexmedetomidine sedation was sufficient to achieve comfortable conditions for both the patient and the endoscopist. In the second group, the recommended dosages of dexmedetomidine were insufficient, which required additional administration of propofol. At the same time, there was a decrease in the average blood pressure below 70 mm hg. In this regard, the second group was divided into two subgroups: patients who were sedated with dexmedetomidine in combination with propofol ($n = 10$) and patients ($n = 10$) who were sedated only with propofol, which allowed them to achieve the necessary level of sedation for high-quality manipulation without significant arterial hypotension.

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-99-102

Ануфриева Н.А., Каменева Е.А., Каменев А.А., Самоделькин В.С., Гудзовский С.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. Анестезия при эндоскопических внутриполостных вмешательствах // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 99-102.

Conclusion. The calculation of the IFI and the determination of the patient's adaptive potential before endoscopic intervention allows us to optimize the anesthetic manual and make a rational choice of the drug for sedation. Thus, when the adaptation mechanisms are stressed, it is sufficient to achieve the required level of dexmedetomidine sedation in the recommended dosages. When identifying a state of unsatisfactory adaptation, the drug of choice is propofol.

Key words: anesthesia; endoscopic intracavitary interventions; colonoscopy

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к росту численности как воспалительных, так и онкологических заболеваний кишечника, несмотря на развитие современных технологий и прогресс в области медицины. В своевременной диагностике воспалительных и онкологических заболеваний эндоскопические методы стоят на первом месте. В частности, ранняя и точная диагностика позволяет провести малоинвазивное и органосохраняющее лечение. Кроме этого, выявление и удаление полипов кишечника позволяет снизить риск их перерождения в злокачественный процесс. Эндоскопические внутрипросветные вмешательства (ЭВПВ) — это манипуляции, которые не сопровождаются сильной болью, скорее дискомфорт от легкого до выраженного, но, несмотря на это, у пациентов остается негативное отношение к таким манипуляциям. Иногда применение местных анестетиков при ЭВПВ не обеспечивает достаточной комфортности, поэтому в последнее время отдают предпочтение методам общей анестезии. Наиболее оптимальным анестезиологическим обеспечением при проведении ЭВПВ, в настоящее время, является седация. Седация — это контролируемый уровень медикаментозной депрессии сознания, при котором сохранены защитные рефлексы, обеспечивается адекватное дыхание, и имеются ответы на физические стимулы или вербальные команды [1-3].

В общенациональном исследовании, проведенном в США в 2006 г., при проведении колоноскопии и гастроскопии анестезиологическое обеспечение проводилось более чем в 98 % случаев. При этом в 74,3 % случаев пациентам использовали наркотик + бензодиазепин, в то время как пропофол предпочитали в 25,7 % случаев. В настоящее время пропофол для седации при эндоскопических вмешательствах используется приблизительно в одной четверти всех эндоскопий в США [4-7].

В Греции анестезиологическое обеспечение является стандартом при эндоскопических исследованиях желудочно-кишечного тракта. По данным исследования, проведенного в 2009 году, седация используется в 100 % случаев эндоскопической сонографии, в 100 % ретроградной холангиопанкреатографии, в 64 % при эзофагогастродуоденоскопии и в 78 % при колоноскопии [8-10].

Другая группа авторов в обзоре проводила сравнение двух групп пациентов (с седацией и без седации) по таким критериям, как удовлетворенность (дискомфорт во время манипуляции, согласие на повторное исследование при необходимости), а также по оценке мнения врача, проводившего исследование (влияние на качество осмотра и адекватность глубины седации). По результатам 36 исследований, в которые суммарно вошли 3918 пациентов, группа авторов пришла к выводу, что седация

улучшает качество эндоскопических вмешательств [11-13].

Таким образом, целью анестезиологического обеспечения является устранение эмоционального дискомфорта у пациентов во время проведения эндоскопического исследования, а также обеспечение оптимальных условий врачу для качественного обследования. При этом в литературе нет данных о влиянии психоэмоционального стресса, который испытывают пациенты перед проведением манипуляции и анестезии, на расход анестетика, пробуждение и готовность к двигательной и умственной активности.

На базе КОКБ выполняются все современные методы эндоскопических вмешательств, как с диагностической, так и лечебной целью (удаление полипов, лечение язв, клипирование сосудов, удаление камней и др.): эзофагогастроскопия (ЭГС), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия (КС), ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ), бронхоскопия (БС), эндосонография (ЭСГ). Анестезиологическое сопровождение за 2019 год составило: при проведении ЭГС и ЭГДС 15 % случаев, при КС — 35 %, при БС — менее 1 %, при РХПГ и ЭСГ — 100 %.

При выборе анестезиологического пособия учитывается: стационарный или амбулаторный больной, возраст, наличие сопутствующей патологии, ожирение, оценивается риск трудной интубации, характер и длительность эндоскопического вмешательства. Кроме этого, сложностями в проведении анестезиологического обеспечения при эндоскопических манипуляциях являются: риск регургитации с аспирацией при проведении ЭГДС, положение пациента, а также частая необходимость менять положение пациента во время манипуляции (КС). При анализе данных амбулаторные манипуляции составили 69,7 %, стационарные манипуляции — 40,3 %. Основной вид анестезиологического обеспечения — это контролируемая седация дексмететомидином или пропофолом, а на РХПГ — эндотрахеальный наркоз с применением ингаляционных анестетиков (севофлюран). Обязательным условием перед проведением седации является предоперационный осмотр анестезиологом, задачами которого являются: сбор анамнеза, оценка соматического статуса и сопутствующей патологии, лабораторных и инструментальных методов обследований, осмотр пациента. Информированное согласие пациента является обязательным условием при анестезиологическом обеспечении всех ЭВПВ. Оценка риска проведения анестезиологического пособия оценивали по ASA (Американская ассоциация анестезиологов).

Приоритетной задачей при проведении анестезиологического обеспечения является безопасность пациента, поэтому во время седации осуществляется мониторинг жизненно важных функций организма:

неинвазивное измерение АД, ЧСС, SpO₂, ЭКГ, термометрия, а также оценка глубины седации по BIS-мониторингу.

Цель настоящего исследования – оптимизация анестезиологического пособия при эндоскопических манипуляциях на основании определения индекса функциональных изменений (ИФИ) пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 34 пациента, которым проводилась колноскопия с полипэктомией или биопсией, средний возраст составил $45,7 \pm 5,9$ лет, степень анестезиологического риска соответствовала по ASA I-II, длительность процедуры $20,3 \pm 7,1$ мин. ИФИ (в условных единицах-баллах) рассчитывали непосредственно перед эндоскопической манипуляцией. Для его вычисления определяли частоту пульса (ЧП), артериальное давление (АДс – систолическое, АДд – диастолическое), рост (Р), массу тела (МТ) и возраст (В): $ИФИ = 0,011ЧП + 0,014АДс + 0,008АДд + 0,014В + 0,009МТ - 0,009Р - 0,27$.

Во время проведения анестезиологического обеспечения учитывалось мнение не только врача, проводившего исследование, но и пациентов о комфорте при проведении ЭВПВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученного значения индекса каждый обследуемый был отнесен к одной из четырех групп по степени адаптации: удовлетворительная адаптация (ИФИ менее 2,59), напряжение механизмов адаптации (ИФИ от 2,6 до 3,09), неудовлетворительная адаптация (ИФИ от 3,1 до 3,49), срыв адаптации (ИФИ более 3,5). Удовлетворительной адаптации не было выявлено ни у кого, напряжение механизмов адаптации – у 13 пациентов (первая группа), неудовлетворительная адаптация – у 20 пациентов (вторая группа) и только у одного был выявлен срыв адаптации, который в дальнейшем был исключен из исследования в виду малой численности в группе. Всем пациентам начинали проводить седацию с в/в введения дексмететомидина в рекомендованной нагрузочной дозе 1 мкг/кг в течение 10 минут до достижения уровня 70-75 по BIS-

монитору, в дальнейшем при необходимости для поддержания седации продолжали инфузию препарата в дозе 0,01-0,017 мкг/кг/мин. В первой группе пациентов дексмететомидина в выше указанных дозировках было достаточно для достижения комфортных условий, как для пациента (что подтверждалось стабилизацией гемодинамических показателей), так и для врача-эндоскописта, для выполнения качественного исследования и вмешательства. Во второй группе рекомендуемых дозировок дексмететомидина было недостаточно: сохранялась двигательная активность, уровень седации по BIS-монитору составлял $83,6 \pm 8,5$, что потребовало дополнительного введения пропофола в дозе 0,5-1,0 мг/кг с последующей инфузией 0,08-0,11 мг/кг/мин. При этом отмечалось снижение среднего артериального давления ниже 70 мм рт. ст. В связи с этим, вторая группа была разделена на две подгруппы: пациенты, которым седация проводилась дексмететомидином в сочетании с пропофолом ($n = 10$) и пациенты ($n = 10$), которым для седации использовался только пропофол в нагрузочной дозе $2,01 \pm 0,44$ мг/кг с последующей инфузией 0,08-0,25 мг/кг/мин, что позволило достичь необходимого уровня седации для качественного выполнения манипуляции без значимой артериальной гипотонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расчет ИФИ и определение адаптационного потенциала пациента перед проведением эндоскопического вмешательства позволяет оптимизировать анестезиологическое пособие и сделать рациональный выбор препарата для седации. Так, при напряжении механизмов адаптации для достижения необходимого уровня седации достаточно дексмететомидина в рекомендуемых дозировках. При выявлении состояния неудовлетворительной адаптации препаратом выбора является пропофол.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Sedation in the intensive care unit: clinical recommendations. М., 2015. 33 p. Russian (Седация в палате интенсивной терапии: клинические рекомендации. М., 2015. 33 с.).
2. Paspatis GA, Manolaraki MM, Tribonias G, Theodoropoulou A, Vardas E, Konstantinidis K, et al. Endoscopic sedation in Greece: results from a nationwide survey for the Hellenic Foundation of gastroenterology and nutrition. *Dig Liver Dis*. 2009; 41(11): 807-811. doi: 10.1016/j.dld.2009.03.003
3. Kazantsev DA, Popov AS, Ekstrem AV. Objectification of pain syndrome for the purpose of creating an individual protocol of postoperative analgesia in anesthesiology and resuscitation. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; (4). Russian (Казанцев Д.А., Попов А.С., Экстрем А.В. Объективизация болевого синдрома с целью создания индивидуального протокола послеоперационного обезболивания в анестезиологии и реаниматологии // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4.) URL: www.science-education.ru/127-20898
4. Elgina SI, Ushakova GA, Nikulina EN. The reproductive system of full-term and premature newborn girls. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016; 1(1): 39-45. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А., Никулина Е.Н. Репродуктивная система

- доношенных и недоношенных новорожденных девочек //Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 1. С. 39-45.)
5. Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN, Benson AA, Miller KM, Durkalski V, et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(5): 967-974. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00500.x
 6. Kazantsev DA, Ekstrem AV, Popov AS. Implementation of protocols for the treatment of postoperative pain in the Volgograd region. *Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2010; (1): 67-69. Russian (Казанцев Д.А., Экстрем А.В., Попов А.С. Внедрение протоколов лечения послеоперационной боли в Волгоградской области //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010. № 1. С. 67-69.)
 7. Kitiashvili IZ, Vlasov AS, Parfenov L.L, Minkovetsky VD, Zaklyakov KK. Influence of various methods of anesthesia on the endocrine-metabolic link of the surgical stress response in hysterectomy. *Regional Anesthesia and Treatment of Acute Pain.* 2010; 4(3): 18-26. Russian (Китиашвили И.З., Власов А.С., Парфенов Л.Л., Миньковецкий В.Д., Закляков К.К. Влияние различных методов анестезии на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа при гистерэктомии //Региональная анестезия и лечение острой боли. 2010. Т. 4, № 3. С. 18-26.)
 8. Eligna SI. The reproductive system of girls at the time of birth and prevention of violations of its formation in the postnatal period: Abstr. dis. ... doct. med. sciences. Omsk, 2009. Russian (Елгина С.И. Репродуктивная система девочек на момент рождения и профилактика нарушений ее становления в постнатальном периоде: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Омск, 2009.)
 9. Mc Quaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(6): 910-923. doi: 10.1016/j.gie.2007.12.046
 10. Popov AS, Ekstrem AV, Kazantsev DA. Postoperative pain management in a complex of anaesthesia care based on perioperative pain evaluation. *Fundamental Research.* 2015; (1-9): 1907-1910. Russian (Попов А.С., Экстрем А.В., Казанцев Д.А. Послеоперационная анальгезия в комплексе анестезиологического пособия на основе объективизации периоперационной оценки боли //Фундаментальные исследования. 2015. № 1-9. С. 1907-1910.)
 11. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012; 307(11): 1151-1160. doi: 10.1001/jama.2012.304
 12. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009; 35(2): 282-290. doi: 10.1007/s00134-008-1296-0
 13. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth.* 2002; 88(5): 669-675. doi: 10.1093/bja/88.5.669

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России,
Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

АНУФРИЕВА Наталья Александровна, врач анестезиолог-реаниматолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	ANUFRIEVA Natalya Aleksandrovna, anesthesiologist-resuscitator, Kuzbass clinical hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
КАМЕНЕВА Евгения Александровна, доктор мед. наук, зав. отделением реанимации, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	KAMENEVA Evgeniya Aleksandrovna, doctor of medical sciences, head of the intensive care unit, Kuzbass clinical hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
КАМЕНЕВ Андрей Анатольевич, врач анестезиолог-реаниматолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	KAMENEV Andrey Anatolyevich, anesthesiologist-resuscitator, Kuzbass clinical hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
САМОДЕЛКИН Виталий Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	SAMODELKIN Vitaly Sergeevich, anesthesiologist-resuscitator, Kuzbass clinical hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ГУДЗОВСКИЙ Сергей Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	GUDZOVSKY Sergey Alexandrovich, anesthesiologist-resuscitator, Kuzbass clinical hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru	ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru
МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru	MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru
РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru	RUDAIEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent, of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaevae@mail.ru

Статья поступила в редакцию 4.07.2021 г.

Ерошенко К.П., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В.

ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

УДВОЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Удвоение пищеварительной трубки – редкий порок развития, при котором ее часть представляет собой полостное образование, расположенное рядом с сегментом дегистивного тракта, покрытое общей мышечной оболочкой и имеющее общее с ним кровоснабжение. Впервые данные по удвоениям пищеварительного тракта привел E.L. Potter в 1961 году: 2 случая на 900 фетальных и неонатальных аутопсий. Удвоение тонкой кишки встречается в 47 % всех интраабдоминальных удвоений, из них 33 % приходится на удвоение подвздошной кишки.

В представленной статье описан клинический случай врожденного порока развития в виде удвоения желудочно-кишечного тракта у ребенка с благоприятным исходом на момент выписки из хирургического стационара.

Ключевые слова: врожденный порок развития; удвоение желудочно-кишечного тракта

Eroshenko K.P., Bolgova I.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

DOUBLING OF THE GASTROINTESTINAL TRACT (CLINICAL CASE)

Doubling of the digestive tube is a rare malformation, in which its part is a cavity formation located next to a segment of the digestive tract, covered with a common muscle shell and having a common blood supply with it. For the first time, E. L. Potter gave data on the doubling of the digestive tract in 1961: 2 cases per 900 fetal and neonatal autopsies. Doubling of the small intestine occurs in 47 % of all intraabdominal doublings, of which 33 % is for doubling of the ileum. This article describes a clinical case of a congenital malformation of the doubling of the gastrointestinal tract in a child with a favorable outcome at the time of discharge from a surgical hospital.

Key words: congenital malformation; doubling of the gastrointestinal tract

Удвоение пищеварительной трубки – редкий порок развития, при котором ее часть представляет собой полостное образование, расположенное рядом с сегментом дегистивного тракта, покрытое общей мышечной оболочкой и имеющее общее с ним кровоснабжение. С возрастом в ткани удвоенного участка могут развиваться патологические процессы, такие как воспаление, изъязвление, малигнизация. Точная статистика встречаемости порока неизвестна. В современной литературе присутствуют описания единичных наблюдений. Впервые данные по удвоениям пищеварительного тракта привел E.L. Potter в 1961 г: 2 случая на 900 фетальных и неонатальных аутопсий [1]. Частота встречаемости данного заболевания составляет 1 : 4500 новорождённых [2, 3]. Половых различий нет. Удвоение тонкой кишки встречается в 47 % всех интраабдоминальных удвоений, из них 33 % – на удвоение подвздошной кишки [4-6]. Тонкокишечные удвоения хорошо визуализируются при УЗИ: характерны специфические эхографические признаки – гиперэхогенный внутренний слой, соответствующий слизистой оболочке и относительно гипоехогенный наружный слой, образующийся гладкой мускулатурой [7-9]. Кистозные дубликатуры тонкой кишки хорошо определяются антенатально [10-12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ребенок А., находился на лечении в хирургическом отделении ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева с удвоением желудочно-кишечного тракта.

Ребенку выполнено оперативное лечение в объеме резекция участка подвздошной кишки, несущей удвоение, тонко-тонкокишечный анастомоз конец в конец, лапаростома, с последующим ее закрытием. Исход оперативного лечения благоприятный на момент выписки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок от 2-й беременности. Роды 2, протекавшие на фоне хронической никотиновой интоксикации, анемии легкой степени. Роды при сроке 31 неделя, самостоятельные. Вес при рождении 1600 г, рост 40 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности. На 25-й минуте ребенок переведен в реанимационное отделение в транспортном кювезе на фоне дыхательной поддержки (пСРАР). В динамике дыхательная недостаточность нарастала, ребенок переведен на неинвазивную ИВЛ: ЧД 50 в мин.

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-103-106

Ерошенко К.П., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. Удвоение желудочно-кишечного тракта (клинический случай) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 103-106.

С 1-х суток получал энтеральное питание, усваивал, стул был самостоятельный. Со вторых суток на самостоятельном дыхании. Гемодинамика стабильная. На 2-е сутки при проведении УЗИ органов брюшной полости определены эхопризнаки кисты в брюшной полости, не исключался ограниченный перитонит. На рентгенограмме органов брюшной полости в прямой в вертикальном положении: пневматизация кишечника равномерная, петли кишечника не расширены. Объемные образования не визуализируются, свободного газа в брюшной полости нет. Данных за перфорацию полого органа и кишечную непроходимость нет.

Заподозрено объемное образование брюшной полости (удвоение желудочно-кишечного тракта), возможно киста сальника. Учитывая отсутствие острой клинической картины со стороны живота, стабильное состояние, данные ультразвукового исследования, оперативное лечение в экстренном порядке не показано. На 6-е сутки отмечается ухудшение общего состояния за счет нарушения пассажа по желудочно-кишечному тракту, вздутие живота, обильное срыгивание. Ребенок консультирован детским хирургом, переведен для дальнейшего наблюдения и лечения в отделение реанимации новорожденных. Отменено энтеральное питание, проведена декомпрессия желудка, начата антибактериальная терапия (имипинем 40 мг/кг/сутки, ванкомицин 30 мг/кг/сутки внутривенно).

По УЗИ органов брюшной полости в динамике эхопризнаки диффузных изменений паренхимы печени, кисты в брюшной полости, диффузных изменений стенок толстого кишечника, свободной жидкости в брюшной полости. Рентгенологически — пневматизация нижних отделов желудочно-кишечного тракта снижена, свободного газа в брюшной полости нет. По анализу крови — компенсированный смешанный ацидоз. Фебрильная лихорадка. В общем анализе крови лейкоциты $7,11 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,74 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 167 г/л, тромбоциты 199×10^9 /л, п/я — 1 %; с/я — 5 %; лимфоциты — 31 %, моноциты — 13 %; эозинофилы — 1 %. Прокальцитонин 10 нг/мл, СРБ 19,5 г/л.

На 7-е сутки состояние с отрицательной динамикой, нарастает вздутие живота. По УЗИ органов брюшной полости: свободная жидкость справа в межпетлевом пространстве и по периметру кисты жидкостное содержимое с мелкодисперстной взвесью толщиной до 8 мм. Газ в брюшной полости. Перистальтика вялая, стенки кишечника средней эхогенности. В брюшной полости под правой долей печени тонкостенное образование $50 \times 27 \times 46$ мм, заполненное анэхогенным содержимым с мелкодисперстной взвесью и пристеночным гипоэхогенным неоднородным включением $30 \times 11 \times 31$ мм. **Заключение:** Эхопризнаки диффузных изменений паренхимы печени. Эхопризнаки неоднородного содержимого в желчном пузыре. Эхопризнаки кисты в брюшной полости. Эхопризнаки перфорации полого органа.

На рентгенограмме органов брюшной полости: в брюшной полости определяется свободный газ (рис. 1 и 2).

В *диагноз* вынесен — неспецифический язвенный колит. Перфорация полого органа. Объемное образование брюшной полости (удвоение желудочно-кишечного тракта).

После предоперационной подготовки проведено оперативное лечение — верхне-срединная лапаротомия с обходом пупка слева, послойно вскрыта брюшная полость. После вскрытия брюшины выделилось большое количество соломенно-желтого выпота с примесью каловых масс. Петли кишечника перераздуты. На 30 см от связки Трейца обнаружено объемное образование $5 \times 4 \times 3$ мм светло-желтого цвета мягко-эластической консистенции, интимно прилежащего к подвздошной кишке. При попытке выделить образование обнаружена единая стенка с кишкой. Принято решение о резекции участка подвздошной кишки, несущей удвоение. Выполнен тонко-тонкокишечный анастомоз конец в конец. При дальнейшей ревизии, в левом боковом кармане обнаружен инфильтрат, состоящий из петель подвздошной кишки, при разделении выяв-

Рисунок 1
Рентгенограмма ребенка А. с удвоением
желудочно-кишечного тракта

Figure 2
X-ray of child A. with a doubling of the
gastrointestinal tract

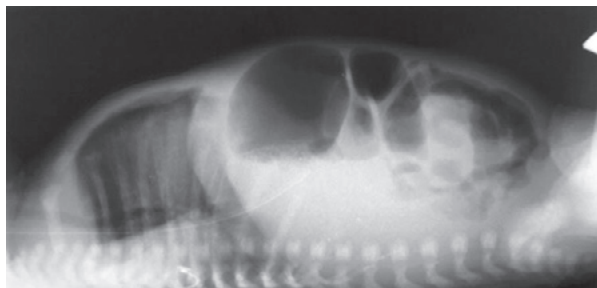
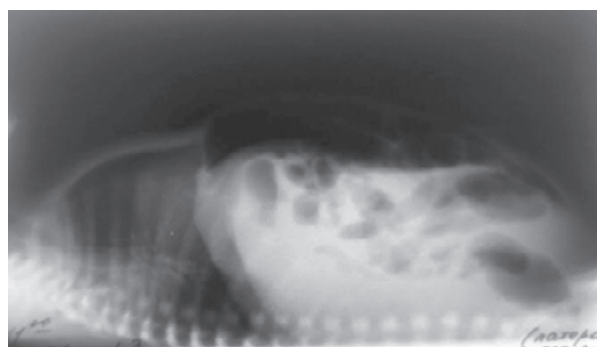


Рисунок 2
Рентгенограмма ребенка А. с удвоением
желудочно-кишечного тракта

Figure 2
X-ray of child A. with a doubling of the
gastrointestinal tract



лены 3 участка перфорации на расстоянии 0,5-1 см друг от друга, выполнена резекция подвздошной кишки с участком, несущим перфорации, выполнен тонко-тонкокишечный анастомоз конец в конец. Туалет брюшной полости, лапаростома (рис. 3 и 4).

Формулировка *операционного диагноза*: Неспецифический язвенный колит, перфорация подвздошной кишки, разлитой каловый перитонит. Врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта, полное удвоение подвздошной кишки. Состояние после лапаротомии, резекции участка подвздошной кишки, несущей перфорацию, наложения прямого тонко-тонкокишечного анастомоза конец в конец, резекции участка удвоенной подвздошной кишки, наложения прямого тонко-тонкокишечного анастомоза конец в конец, лапаротомии.

Через сутки после операции проведено закрытие лапаростомы, зона анастомозов состоятельна. Послеоперационный период протекал гладко, на 10-е сутки после оперативного вмешательства начато энтеральное питание с постепенным расширением объема, усваивал. Стул отходил самостоятельно, регулярный. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии через месяц после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной статье описан клинический случай врожденного порока развития в виде удвоения желудочно-кишечного тракта у ребенка с благоприятным исходом на момент выписки из хирургического стационара.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Pal K. A treatise on intestinal duplication. *Saudi J. Med. Med. Sci.* 2015; 3(1): 8-15. doi: 10.4103/1658-631X.149651.
2. Grigovich IN. Rare surgical diseases of the digestive tract in children. Leningrad: Meditsina, 1985. 42 p. Russian (Григович И.Н. Редкие хирургические заболевания пищеварительного тракта у детей. Ленинград: Медицина, 1985. 42 с.)
3. Azzie G, Beasley S. Diagnosis and treatment of foregut of duplications. *Semin. Pediatr. Surg.* 2003; 12(1): 46-54. doi: 10.1053/spsu.2003.50000.
4. Macpherson RI. Gastrointestinal tract duplications: clinical, pathologic, etiologic, and radiologic considerations. *Radiographics.* 1993; 13(2): 1063-1080. doi: 10.1148/radiographics.13.5.8210590.
5. Kozlov YuA, Podkamenev VV, Novozhilov VA. Obstruction of the gastrointestinal tract in children. М.: GEOTAR-media, 2017. P. 341-381. Russian (Козлов Ю.А., Подкаменев В.В., Новожилов В.А. Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей. М.: ГЭОТАР-медиа, 2017. С. 341-381.)
6. Elgina SI. The reproductive system of girls at the time of birth and prevention of violations of its formation in the postnatal period: Abstr. dis. ... doct. med. sciences. Omsk, 2009. 39 p. Russian (Елгина С.И. Репродуктивная система девочек на момент рождения и профилактика нарушений ее становления в постнатальном периоде: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Омск, 2009. 39 с.)
7. Apykhtina NA, Elgina SI. Reproductive health of adolescent girls of the Kemerovo region. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2016; (2): 30-31. Russian (Апыхтина Н.А., Елгина С.И. Репродуктивное здоровье девочек-подростков Кемеровской области //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 2. С. 30-31.)

Рисунок 3

Интраоперационные находки у ребенка А. с удвоением желудочно-кишечного тракта

Figure 3

Intraoperative findings in child A. with a doubling of the gastrointestinal tract



Рисунок 4

Интраоперационные находки у ребенка А. с удвоением желудочно-кишечного тракта

Figure 4

Intraoperative findings in child A. with a doubling of the gastrointestinal tract



8. Nikolaeva LB, Ushakova GA, Elgina SI. Forecast of population reproduction and reproductive health of Kuzbass girls. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2010; (1): 19-27. Russian (Николаева Л.Б., Ушакова Г.А. Елгина С.И. Прогноз воспроизводства населения и репродуктивное здоровье девочек Кузбасса //Мать и Дитя в Кузбассе. 2010. № 1. С. 19-27.)
9. Sokolov YuYu, Zykin AP, Donskoy DV, O'khova EB, Tumanyan GT, Shuvalov ME, et al. Diagnosis and surgical correction of digestive tract doubling in children. *Pediatric Surgery*. 2017; 21(3): 121-127. Russian (Соколов Ю.Ю., Зыкин А.П., Донской Д.В., Ольхова Е.Б., Туманян Г.Т., Шувалов М.Э. и др. Диагностика и хирургическая коррекция удвоений пищеварительного тракта у детей //Детская хирургия. 2017. Т. 21, № 3. С. 121-127.) doi: 10.18821/1560-9510-2017-21-3-121-127
10. Novellis P, Graffeo M, Sparano L, Sanchez AM, Lovera M, Tonti C, et al. Endoultrasonography (EUS) examination of the esophagus in the diagnosis of esophageal duplication: a case report and a review of a literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(16): 3041-3045.
11. Bataev SKhM, Pupyshv ML, Ryndin VD. Duplication of the stomach cyst in a 3-year-old child. *Surgery*. 2013; (9): 63-65. Russian (Батаев С.Х.М., Пупышев М.Л., Рындин В.Д. Дупликационная киста желудка у ребенка 3 лет //Хирургия. 2013. № 9. С. 63-65.)
12. Kapoor K, Jajoo M, Dublish S, Mohta A. A rare cause of wheezing in an infant: esophageal duplication cyst. *Indian J Crit Care Med*. 2014; 18(7): 464-466. doi: 10.4103/0972-5229.136077

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЕРОШЕНКО Карина Петровна, детский хирург, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	EROSHENKO Karina Petrovna, pediatric surgeon, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's polyclinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru	ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru
МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru	MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru
РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru	RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaevae@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.05.2021 г.

**Рыбников С.В., Неретин А.К., Рудаева Е.В., Пачгин И.В., Мозес В.Г., Елгина С.И.,
Ошлыкова А.М.**

*Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского,
г. Кемерово, Россия*

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ПРОЛАБИРОВАНИЕМ ПЛОДНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ИСТМИКО- ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

По данным различных авторов, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) встречается в 40 % сверхранных и ранних преждевременных родов. Эффективность различных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности широко обсуждается. Используется микронизированный прогестерон, акушерский пессарий, хирургическая коррекция ИЦН. Хирургическая методика коррекции обладает более чем полувековой историей с неоднозначными результатами. По данным различных авторов, при пролабировании плодного пузыря у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью хирургическая коррекция позволяет пролонгировать беременность на 10 недель и более в сравнении с консервативными методиками лечения.

Ключевые слова: невынашивание беременности; истмико-цервикальная недостаточность; пролабирование плодного пузыря; хирургическая коррекция

Rybnikov S.V., Neretin A.K., Rudaeva E.V., Moses V.G., Elgina S.I., Pachgin I.V., Oshlykova A.M.

Kemerovo State Medical University,
Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia

MANAGEMENT OF A PATIENT WITH FRUIT BLADDER IN ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY (CLINICAL CASE)

According to various authors, isthmic-cervical insufficiency (ICI) occurs in 40 % of very early and early preterm births. The effectiveness of various methods for correcting ischemic-cervical insufficiency is widely discussed. Micronized progesterone, obstetric pessary, surgical correction of ICI are used. The surgical technique of correction has more than half a century of history with mixed results. According to various authors, when the fetal bladder prolapses in patients with isthmic-cervical insufficiency, surgical correction allows the pregnancy to be prolonged by 10 weeks or more in comparison with conservative treatment methods.

Key words: miscarriage; ischemic-cervical insufficiency; prolapse of the fetal bladder; surgical correction

Состояние шейки матки – один из важных факторов для нормального течения беременности и родов. Несостоятельность шейки матки во втором триместре беременности, проявляющаяся ее укорочением и размягчением, является значимым диагностическим критерием и клинической проблемой [1-3].

По данным различных авторов, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) встречается в 40 % сверхранных и ранних преждевременных родов. Если предыдущие беременности прервались в сроке 23-27 недель гестации, последующие беременности, без проведения своевременной коррекции, не будут пролонгированы свыше 28 недель. При потерях беременности во II триместре в анамнезе, риск преждевременного прерывания последующей беременности увеличивается в десятки раз [1-6].

Эффективность различных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности широко

обсуждается. Используются микронизированный прогестерон, акушерский пессарий, хирургическая коррекция ИЦН. Хирургическая методика коррекции обладает более чем полувековой историей с неоднозначными результатами. В феврале 2014 г., согласно рекомендациям Американского общества акушеров-гинекологов, именно хирургическая коррекция ИЦН была признана терапией выбора у женщин с преждевременными родами в анамнезе и динамическим изменением длины шейки матки и внутреннего зева по данным трансвагинального ультразвукового исследования. По данным различных авторов, при пролабировании плодного пузыря у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью хирургическая коррекция позволяет пролонгировать беременность на 10 недель и более в сравнении с консервативными методиками лечения. В связи с чем, данная тактика ведения была признана предпочтительной [7-12].

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-107-110

Рыбников С.В., Неретин А.К., Рудаева Е.В., Пачгин И.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Ошлыкова А.М. Ведение пациентки с пролабированием плодного пузыря при истмико-цервикальной недостаточности (клинический случай) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 107-110.

Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря считается более травматичной и сопровождается неблагоприятными исходами при пролонгировании беременности. Прогноз зависит от техники хирургического вмешательства, наличия или отсутствия хориоамнионита, сократительной активности матки. В связи с чем, немаловажно проведение дооперационного обследования и правильное послеоперационное ведение [7-9].

Измерение длины шейки матки трансвагинальным ультразвуковым датчиком рекомендовано всем беременным женщинам в ходе ультразвукового скрининга второго триместра. Рутинный трансвагинальный скрининг в обязательном порядке следует проводить у женщин с одноплодной беременностью и предшествующими спонтанными преждевременными родами в анамнезе. У пациенток группы риска истмико-цервикальной недостаточности целесообразно проведение трансвагинального ультразвукового исследования в период с 11-13 недели и в сроке 16-24 недели беременности.

Длину шейки матки трехкратно измеряют при опорожненном мочевом пузыре с документированием в виде фотографий. Определяют внутренний и наружный зев, измеряют длину закрытой части шейки матки. Для пациенток группы риска обязательно определяют исходную длину шейки матки при первом ультразвуковом скрининге. При трансвагинальном сканировании шейки матки можно визуализировать ее укорочение, изменение структуры и анатомические особенности внутреннего зева, расширение цервикального канала, пролабирование плодных оболочек. В зависимости от типа расширения внутреннего зева, описаны различные его формы: Т-, Y-, V- и U-образная. При Т-образном расширении зева говорят об отсутствии воронки, Y-образное соответствует первой стадии воронки, U- и V- — о расширении воронки. При V-образном типе плодные оболочки пролабируют в цервикальный канал с образованием воронки треугольной формы. При U-образном типе полюс пролабирующих оболочек имеет округлую форму [13-17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В феврале 2021 года пациентка Н., 29 лет, обратилась в гинекологическое отделение № 2 ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского с жалобами на периодические тянущие боли в нижних отделах живота.

Из анамнеза: беременность вторая, желанная, прегравидарная подготовка не проводилась. Первая беременность закончилась преждевременными оперативными родами в сроке 24 недели гестации на фоне истмико-цервикальной недостаточности, зарегистрированной акушерским пессарием Dr. Arabin, родового излития околоплодных вод.

В женской консультации пациентка наблюдалась регулярно. С ранних сроков принимала микродо-

зированный прогестерон 400 мг в сутки. Течение беременности осложнилось угрожающим самопроизвольным поздним выкидышем в сроке 17 недель гестации.

При поступлении в стационар общее состояние удовлетворительное. В сознании, активна. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Отеков нет. Дыхание через нос не затруднено. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 72 удара в минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул в норме.

При исследовании акушерского статуса: матка увеличена соответственно 21-й неделе беременности, правильной овоидной формы, с четкими ровными контурами, в нормальном тоне, безболезненная при пальпации. Сердцебиение плода четко не выслушивается.

В асептических условиях проведено влагалищное исследование. Наружные половые органы сформированы правильно. Оволосение по женскому типу. Слизистая вульвы бледно-розовая, чистая. Уретра, парауретральные и бартолиновые железы не изменены. Шейка матки расположена по оси таза, длиной до 0,5 см, размягчена. Во влагалище пролабирует напряженный плодный пузырь. Выделения из половых путей светлые, слизистые.

При поступлении выставлен **основной диагноз:** Беременность 21 неделя. Истмико-цервикальная недостаточность. **Осложнение:** Начавшийся самопроизвольный поздний выкидыш.

По данным ультразвукового исследования, выявлены признаки истмико-цервикальной недостаточности. Цервикальный канал расширен на всем протяжении до 23 мм, во влагалище пролабирует плодный пузырь с ножками плода. Количество околоплодных вод в норме. АИ 12. Размеры плода соответствуют 21-й неделе беременности. Сердцебиение плода определяется, ритмичное, с частотой 143 удара в минуту. Двигательная активность плода удовлетворительная.

По данным лабораторных методов исследования, патология не выявлена.

Выполнена экстренная хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности: наложение П-образных швов на шейку матки по методу Любимовой А.И. в модификации Мамедалиевой Н.М. Назначен микродозированный прогестерон 600 мг в сутки, антибактериальная терапия.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На седьмые сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с прогрессирующей беременностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, соблюдение условий, учет противопоказаний, рациональное ведение послеопера-

ционного периода при хирургической коррекции ровамием плодного пузыря позволяют достичь хоро- ших результатов — рождения доношенных детей.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. South Australian Maternal, Neonatal and Gynecology Community of Practice. 14.11.2017.
2. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Dodd JM, Barrett J, Saito S, Beyene J, McDonald SD. The More, the Better? Combining Interventions to Prevent Preterm Birth in Women at Risk: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017; 39(12): 1192-1202.
3. Koullali B, Westervelt AR, Myers KM, House MD. Prevention of preterm birth: Novel interventions for the cervix. *Semin Perinatol.* 2017; 41(8): 505-510. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.009
4. Zakharov IS, Moses VG, Fetishcheva LE, Rudaeva EV, Dodonov MV. Orphan forms of ectopic pregnancy. *Siberian Medical Review.* 2018; 3(111): 105-108. Russian (Захаров И.С., Мозес В.Г., Фетищева Л.Е., Рудаева Е.В., Додонов М.В. Орфанные формы внематочной беременности //Сибирское медицинское обозрение. 2018; 3(111): 105-108).
5. Elgina SI, Zakharov IS, Rudaeva EV. Reproductive health of women and features of eating behavior. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4(3): 48-53. Russian (Елгина С.И., Захаров И.С., Рудаева Е.В. Репродуктивное здоровье женщин и особенности пищевого поведения //Фундаментальная и клиническая медицина. 2019; 4(3): 48-53.)
6. Rudaeva EV, Mozes VG, Kashtalap VV, Zakharov IS, Yelgina SI, Rudaeva EG. Congenital heart disease and pregnancy. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4(3): 102-112. Russian (Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Кашталап В.В., Захаров И.С., Елгина С.И., Рудаева Е.Г. Врожденные пороки сердца и беременность //Фундаментальная и клиническая медицина. 2019; 4(3): 102-112.)
7. Ishioka S, Kim M, Mizugaki Y, Kon S, et al. Transabdominal cerclage (TAC) for patients with ultra-short uterine cervix after uterine cervix surgery and its impact on pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 9. doi: 10.1111/1/jog.13487
8. Vousden NJ, Carter J, Seed PT, Shennan AH. What is the impact of preconception abdominal cerclage on fertility: evidence from a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(5): 543-546.
9. Jarde A, et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2017; 124(8): 1176-1189.
10. Madar H, Mattuizzi A, Sentilhes L. Cervical pessary combined with vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth: is the evidence sufficient? *J Perinat Med.* 2018; 46(6): 691. doi: 10.1515/jpm-2017-0300 11
11. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2017; 36(8): 1535-1543.
12. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1): 3.e1-9.
13. Diagnosis and Management of Cervical Insufficiency. *Canterbury District Health Board*, April, 2017.
14. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(1): 100.e1.
15. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult #40: The role of routine cervical length screening in selected high- and low- risk women for preterm birth prevention. April 2016. DOI: 10.1016/j.jag.2016.04.027
16. Elgina SI, Zolotarevskaya OS, Zakharov IS, Moses VG, Rudaeva EV, Razumova VA, Kratovsky AYU. Cytological screening in the diagnosis of cervical cancer. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2019; 3(78): 37-40. Russian (Елгина С.И., Золоторевская О.С., Захаров И.С., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки //Мать и Дитя в Кузбассе. 2019; 3(78): 37-40.)
17. Measurement of cervical length for prediction of preterm birth. *RANZCOG College Statement: C-Obs 27.* July 2015.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-46-00 E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

РЫБНИКОВ Сергей Валерьевич, доктор мед. наук, зам. главного врача по гинекологии, ГАУЗ ККБ СМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: rsvdok@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

RYBNIKOV Sergey Valerevich, doctor of medical sciences, deputy chief physician for gynecology, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: rsvdok@mail.ru

<p>НЕРЕТИН Артем Константинович, зав. гинекологическим отделением № 2, ГАУЗ ККБ СМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: art-neretin81@yandex.ru</p>	<p>NERETIN Artem Konstantinovich, head of the gynecological department N 2, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: art-neretin81@yandex.ru</p>
<p>РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru</p>	<p>RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru</p>
<p>ПАЧГИН Игорь Вадимович, канд. мед. наук, главный врач, ГАУЗ ККБ СМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: rsvdok@mail.ru</p>	<p>PACHGIN Igor Vadimovich, candidate of medical sciences, chief physician, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: rsvdok@mail.ru</p>
<p>МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru</p>	<p>MOSES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru</p>
<p>ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru</p>	<p>ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru</p>
<p>ОШЛЫКОВА Анастасия Михайловна, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: anastasiadukova3336@gmail.ru</p>	<p>OSHLIKOVA Anastasia Mikhailovna, clinical resident, G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: anastasiadukova3336@gmail.ru</p>