

АЛЬМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

45 (1) • Январь-февраль 2017

ISSN 2072-0505

Анализ эффективности применения
томосинтеза при диагностике
остеохондропатии головки бедренной
кости (болезнь Легга – Кальве –
Пертеса)

*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydo-
phila pneumoniae, Pneumocystis jirovecii*
и герпесвирусные инфекции у детей
с повторными респираторными
заболеваниями

Иглистый ихтиоз или веррукозный
эпидермальный невус
(ретроспективный анализ 20-летнего
наблюдения)

Функциональная диспепсия
у подростков: особенности этиологии,
преморбидного фона, комплексный
подход к лечению

Бокавирусная инфекция у детей
с острым гастроэнтеритом

Этиологическая структура респираторных
вирусных инфекций у детей первого года
жизни с внебольничными пневмониями

Непрерывное мониторирование
гликемии у детей с гликогенозами

Синдром Протея у ребенка
14 лет 11 месяцев

ТЕМА НОМЕРА:

ПЕДИАТРИЯ

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 45 • № 1 • Январь-февраль 2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор,
директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор,
заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аляев Юрий Геннадьевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор,
заведующая отделением гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, профессор,
заведующий отделом трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Герасименко Марина Юрьевна, д-р мед. наук, профессор,
директор ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор,
руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук,
директор НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук,
руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор,
первый заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Егоров Виктор Иванович, д-р мед. наук,
заведующий оториноларингологическим отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор,
директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор,
директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук,
заведующий отделением анестезиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Потапов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, профессор,
заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГБУ «ННЦЗД» Минздрава России (Москва, Россия)

Рогаткин Дмитрий Алексеевич, д-р техн. наук,
заведующий лабораторией медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Научный редактор выпуска

Урсова Наталия Игоревна, д-р мед. наук, профессор,
заведующая педиатрическим отделением ФГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич

д-р мед. наук,
руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Сюч Наталия Иосифовна, д-р мед. наук, профессор,
заведующая лабораторным отделением ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» (Москва, Россия)

Урсова Наталия Игоревна, д-р мед. наук, профессор,
заведующая педиатрическим отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель: Палеев Николай Романович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Александрова Оксана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор,
декан факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, доктор медицины, председатель научного комитета Европейского общества анестезиологии,
профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор,
директор ГБУЗ МО МОНИИАГ (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор,
заведующий лабораторией клинической биохимии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Майр Йоханнес, доктор медицины, профессор,
консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Райниш Уолтер, доктор медицины,
профессор кафедры внутренних болезней Университета МакМастера (Гамильтон, Канада)

Шабалин Владимир Николаевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор,
заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИОПТ» (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук,
ведущий научный сотрудник ИПФ РАН (Нижний Новгород, Россия)

Янг Чи, доктор медицины, профессор,
руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Медицинская школа Шанхайского университета Цзяотун (Шанхай, Китай)

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2017 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных тех-
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г.
входит в перечень журналов Высшей аттеста-
ционной комиссии (Перечень ведущих российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

ТЕМА НОМЕРА:

ПЕДИАТРИЯ

Альманах клинической медицины.

2017 Январь-февраль; 45 (1)

Содержание

Оригинальные статьи

*Богданова А.В., Самодова О.В., Бугаева О.С.,
Турабова А.Л., Пятлина Т.В., Конюхов А.Ю.,
Волкова И.И., Данилогорская Е.В.*

**Этиологическая структура респираторных
вирусных инфекций у детей первого года
жизни с внебольничными пневмониями 2**

Хадисова М.К., Феклисова Л.В., Мескина Е.Р.

***Mycoplasma pneumoniae, Chlamydo-
phila pneumoniae, Pneumocystis jirovecii*
и герпесвирусные инфекции у детей
с повторными респираторными
заболеваниями 8**

Васильев А.Ю., Карпов С.С.

**Анализ эффективности применения
томосинтеза при диагностике
остеохондропатии головки бедренной кости
(болезнь Легга – Кальве – Пертеса) 14**

*Строкова Т.В., Прохорова И.В., Сурков А.Г.,
Багаева М.Э., Павловская Е.В., Таран Н.Н.,
Зубович А.И.*

**Непрерывное мониторирование гликемии
у детей с гликогенозами 23**

*Мигачева Н.Б., Печкуров Д.В., Каганова Т.И.,
Сушкова Т.В.*

**Влияние приема синбиотического комплекса,
содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG*
и фруктоолигосахариды, на динамику уровня
фекального кальпротектина у детей первого
года жизни 33**

Обзор, лекция

*Краснова Е.И., Тюменцев А.И., Тикунова Н.В.,
Хохлова Н.И., Проворова В.В.*

**Бокавирусная инфекция у детей с острым
гастроэнтеритом 40**

Печкуров Д.В., Романова А.А.

**Функциональная диспепсия у подростков:
особенности этиологии, преморбидного фона,
комплексный подход к лечению 48**

Клинические наблюдения

*Елизарова Т.В., Зрячкин Н.И., Хмилевская С.А.,
Зайцева Г.В., Кузнецова М.А., Авдонченкова Н.С.*

Синдром Протея у ребенка 14 лет 11 месяцев 56

*Елькин В.Д., Седова Т.Г., Плотникова Е.В.,
Кузнецов И.Д., Новоселова М.Ю.*

**Иглистый ихтиоз или веррукозный
эпидермальный невус (ретроспективный
анализ 20-летнего наблюдения) 62**

*Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Хмилевская С.А.,
Бучкова Т.Н., Безверхова М.А.*

**Кавернозная гемангиома мочевого пузыря
у ребенка 6 лет 11 месяцев 68**

Юбилей

**Академик Российской академии наук
Юрий Леонидович Шевченко
(к 70-летию со дня рождения) 74**

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 45 • Number 1 • January-February 2017

EDITOR-IN-CHIEF

Filipp N. Paleev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Director of MONIKI (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof.,
Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Yuri G. Alyaev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Head of Chair of Urology, The First MSMU (Moscow, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Prof.,
Head of Department of Gastroenterology, MONIKI (Moscow, Russia)

Iuri A. Vasiuk, MD, PhD, Prof.,
Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

Andrey V. Vatazin, MD, PhD, Prof.,
Head of Department of Transplantology, Nephrology and Surgical Hemocorrection, MONIKI (Moscow, Russia)

Marina Yu. Gerasimenko, MD, PhD, Prof.,
Director of Russian Scientist Center for Medical Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Head of Department of Non-invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD,
Director of Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD,
Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
First Deputy Director on Science and Clinical Work, FSI NRCPM Minzdrav of Russia (Moscow, Russia)

Viktor I. Egorov, MD, PhD,
Head of Department of Otorhinolaryngology, MONIKI (Moscow, Russia)

Galina A. Melnichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Vladimir V. Neroev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Director of Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Aleksey M. Ovezov, MD, PhD,
Head of Department of Anaesthesiology, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr S. Potapov, MD, PhD, Prof.,
Head of Gastroenterology Department with Hepatology Group, FSAI "SCCH" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Science Editor

Nataliya I. Ursova, MD, PhD, Prof.,
Head of Department of Pediatrics, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Dmitriy A. Rogatkin, PhD (in Engineering),
Head of Laboratory of Medical and Physics Research, MONIKI (Moscow, Russia)

Yuri S. Romanko, MD, PhD,
Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia)

Nataliya I. Siuch, MD, PhD, Prof.,
Head of Laboratory Department of P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Nataliya I. Ursova, MD, PhD, Prof.,
Head of Department of Pediatrics, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Chair: Nikolay R. Paleev, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Oksana Yu. Aleksandrova, MD, PhD, Prof.,
Dean of Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PhD, Prof.,
Chair of ESA Scientific Committee, Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, University of Ghent (Ghent, Belgium)

Vladislav I. Krasnopol'skiy, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Director of MONIAG (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Johannes Mayr, MD, PhD, Prof.,
Consultant, Department of Pediatric Surgery, UKBB (Base, Switzerland)

Walter Reinish, MD, PhD, Prof.,
Department of Internal Medicine, McMaster University (Hamilton, Canada)

Vladimir N. Shabalin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Deputy Director on Science, NIOPP (Moscow, Russia)

Nataliya M. Shakhova, MD, PhD,
Leading Research Fellow, IAP RAS (Nizhniy Novgorod, Russia)

Chi Yang, MD, PhD, Professor,
Director of Department of Oral Surgery, Shanghai 9th People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Shanghai, China)

Subscription index 81988

in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2017 MONIKI

www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

TOPIC OF THE ISSUE:

PEDIATRICS

Almanac of Clinical Medicine.
2017 January-February; 45 (1)

Content

Articles

*Bogdanova A.V., Samodova O.V., Bugaeva O.S.,
Turabova A.L., Pyatlina T.V., Konyukhov A.Yu.,
Volkova I.I., Danilogorskaya E.V.*

**The etiology of viral respiratory infections in
infants with community-acquired pneumonia** ... 2

Khadisova M.K., Feklisova L.V., Meskina E.R.

***Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila
pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* and herpes
infection in children with recurrent respiratory
diseases** 8

Vasil'ev A.Yu., Karpov S.S.

**Efficacy analysis of tomosynthesis in the diagnosis
of the femoral head osteochondropathy (Legg-
Calvé-Perthes disease)** 14

*Strokova T.V., Prokhorova I.V., Surkov A.G.,
Bagaeva M.E., Pavlovskaya E.V., Taran N.N.,
Zubovich A.I.*

**Continuous glucose monitoring in children with
glycogenosis** 23

*Migacheva N.B., Pechkurov D.V., Kaganova T.I.,
Sushkova T.V.*

**Effect of a synbiotic containing *Lactobacillus
rhamnosus* GG and fructooligosaccharides on
the dynamics of the level of fecal calprotectin in
children of first year of life** 33

Review, lecture

*Krasnova E.I., Tyumentsev A.I., Tikunova N.V.,
Khokhlova N.I., Provorova V.V.*

**Bocavirus infection in children with acute
gastroenteritis** 40

Pechkurov D.V., Romanova A.A.

**Functional dyspepsia in adolescents: particulars
of its etiology, premorbid background, and
a comprehensive treatment approach** 48

Clinical cases

*Elizarova T.V., Zryachkin N.I., Khmilevskaya S.A.,
Zaytseva G.V., Kuznetsova M.A., Avdonchenkova N.S.*

**Proteus syndrome in a child aged 14 years and
11 months** 56

*El'kin V.D., Sedova T.G., Plotnikova E.V.,
Kuznetsov I.D., Novoselova M.Yu.*

**Ichthyosis hystrix disease or verrucous epidermal
nevus (a retrospective analysis of 20-year
observation)** 62

*Zryachkin N.I., Chebotareva G.I., Khmilevskaya S.A.,
Buchkova T.N., Bezverkhova M.A.*

**Cavernous hemangioma of the bladder in a child
of 6 years and 11 months** 68

Anniversary

**Yuriy L. Shevchenko, Member of the Russian
Academy of Sciences
(on the 70th anniversary)** 74

Дорогие читатели!



Настоящий выпуск журнала «Альманах клинической медицины» посвящен вопросам педиатрии. В последние годы большое значение придается определению этиологической роли вирусов при респираторных инфекциях у детей. Мы публикуем результаты двух исследований, в которых проводилась качественная верификация возбудителей. В одном оценивалась этиологическая роль респираторных вирусов при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста, во втором показано, что наиболее частыми возбудителями повторных респираторных заболеваний становятся микоплазмы, пневмоцисты и герпесвирусы. Хорошо спланированные исследования убеждают в необходимости этиологического скрининга для своевременного назначения этиотропной терапии респираторных заболеваний, связанных с повышенным риском возникновения бактериальных осложнений.

Интересной с практической точки зрения представляется обзорная статья, отражающая современное состояние проблемы бокавирусной инфекции у детей. Еще в одном обзоре рассматриваются спорные вопросы функциональной диспепсии у детей и подростков, акцент делается на возрастной эпидемиологии, анализе симптомов естественного течения функциональных нарушений, прогнозе и эффективности лечения.

Два материала номера посвящены малоизученным аспектам диагностики остеохондропатии головки бедренной кости и гипогликемии у пациентов с гликогенозами. Из этих оригинальных статей врачу будет небезынтересно узнать, что методика томосинтеза превосходит по точности, специфичности, чувствительности стандартную цифровую рентгенографию головки бедренной кости, а для формирования индивидуальных рекомендаций по диетотерапии больным с гликогенозами необходимо использовать данные непрерывного мониторинга гликемии.

Мы также публикуем описания клинических случаев из практики, которые можно смело назвать мини-лекциями. Один из них посвящен редчайшему генетическому заболеванию – синдрому Протея, второй – ретроспективному анализу двадцатилетнего наблюдения иглистого ихтиоза, а третий – кавернозной гемангиоме мочевого пузыря у ребенка 6 лет. Проблема редких заболеваний весьма актуальна для педиатрии и требует нестандартных решений в проведении дифференциального диагноза и лечения.

В заключение хотелось бы пожелать вам интересного, вдумчивого чтения и активного применения новых технологий диагностики и лечения на практике.

Главный редактор журнала
«Альманах клинической медицины»

Директор ГБУЗ МО МНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Ф.Н. Палеев



Этиологическая структура респираторных вирусных инфекций у детей первого года жизни с внебольничными пневмониями

Богданова А.В.¹ • Самодова О.В.¹ • Бугаева О.С.¹ • Турабова А.Л.² • Пятлина Т.В.² • Конюхов А.Ю.² • Волкова И.И.² • Данилогорская Е.В.²

Богданова Александра Васильевна – аспирант кафедры инфекционных болезней¹

✉ 163000, г. Архангельск, проспект Троицкий, 51, Российская Федерация. Тел.: +7 (921) 077 56 84. E-mail: alessandra.bogdanova@yandex.ru

Самодова Ольга Викторовна – д-р мед. наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней¹

Бугаева Ольга Сергеевна – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней¹

Турабова Анна Леонидовна – заведующая отделением клинической лабораторной диагностики²

Пятлина Татьяна Витальевна – врач отделения клинической лабораторной диагностики²

Конюхов Андрей Юрьевич – врач инфекционного отделения²

Волкова Ирина Ивановна – заведующая инфекционным отделением²

Данилогорская Елена Викторовна – врач инфекционного отделения²

Актуальность. В качестве этиологических факторов внебольничной пневмонии могут выступать как бактериальные патогены, так и вирусные. Дифференциальный диагноз на основании только клинических данных не всегда возможен. Определение С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина может дать дополнительную информацию, позволяющую выбрать терапевтическую тактику. **Цель** – оценить структуру и частоту выделения вирусных патогенов при внебольничной пневмонии и изменения СРБ и прокальцитонина у госпитализированных детей первого года жизни. **Материал и методы.** В исследование были включены 75 детей в возрасте до 11 месяцев 29 дней, госпитализированные в стационар с рентгенологически подтвержденной внебольничной пневмонией в период с марта 2015 по февраль 2016 г. Определяли СРБ, прокальцитонин. Детекцию респираторных вирусов в мазках из носоглотки выполняли методом полимеразной цепной

реакции в реальном времени. **Результаты.** Нуклеиновые кислоты респираторных вирусов выявлены у 72% (54 из 75) детей. Наиболее частыми патогенами были респираторно-синциальный вирус – 70,4% (38 из 54) и риновирус – 16,6% (9 из 54). Медиана уровня лейкоцитов при пневмонии, ассоциированной с респираторными вирусами, составила $10,95 (9; 14,1) \times 10^9/л$; СРБ – $1,95 (0,5; 7) мг/л$; прокальцитонина – $0,087 (0,067; 0,17) нг/мл$. **Заключение.** Исследование показало высокую частоту обнаружения респираторных вирусов при внебольничной пневмонии у детей первого года жизни. При пневмонии, ассоциированной с респираторными вирусами, СРБ и прокальцитонин не повышались.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, респираторные вирусы, С-реактивный белок, прокальцитонин

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-2-7

¹ ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава России; 163000, г. Архангельск, проспект Троицкий, 51, Российская Федерация

² ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова»; 163002, г. Архангельск, проспект Обводный канал, 7, Российская Федерация



Пневмония остается одной из ведущих причин детской смертности в мире, при этом наибольшую значимость эта медико-социальная проблема имеет в группе детей до 5 лет [1]. В качестве этиологических факторов пневмонии могут выступать различные инфекционные агенты. Среди основных возбудителей внебольничной пневмонии выделяют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* [2]. Использование вакцин против данных патогенов может привести к снижению их роли [3] и повышению значимости вирусов, которые сегодня рассматриваются не только как ко-патогены внебольничной пневмонии бактериальной этиологии, но и как непосредственные возбудители. Считается, что с внебольничной пневмонией могут быть связаны более 25 видов вирусов [3]. Особую роль в установлении ее этиологии играет улучшение лабораторной диагностики. Так, использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет выявлять респираторные вирусы, диагностика которых ранее представляла определенные трудности. У детей как развитых, так и развивающихся стран среди респираторных вирусов чаще определяются респираторно-синцитиальный (РС) вирус, риновирус, вирусы парагриппа, аденовирус, человеческий метапневмовирус и человеческий бокавирус [3–5].

В 2009–2013 гг. в разных странах мира проведено 13 крупных исследований, в которых оценивалась роль вирусов в возникновении внебольничной пневмонии. В целом вирусы были выявлены у 41,3% пациентов (от 17,9 до 73,5% в зависимости от исследования) [4].

По данным S. Jain и соавт. [1], нуклеиновые кислоты респираторных вирусов при внебольничных пневмониях у детей выявляли в 66% случаев, тогда как бактериальные патогены обнаружены только у 8% детей. Наиболее часто среди респираторных вирусов определялся РС-вирус (28% среди всех детей, включенных в исследование), риновирус (27%), человеческий метапневмовирус (13%). При этом чем младше возраст детей, тем чаще выявляли РС-вирус, наиболее часто – в группе детей до 5 лет (37 против 8% в старших возрастных группах).

В настоящее время нет алгоритма, который бы позволял проводить дифференциальную диагностику вирусных и бактериальных пневмоний на основании клинических или рентгенологических данных. Однако определение С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина может дать дополнительную информацию [3, 6]. По мнению O. Ruuskanen и соавт. [3], можно говорить о предположительно вирусной этиологии пневмонии

при уровне СРБ менее 20 мг/л, уровне прокальцитонина менее 0,1 нг/мл и уровне лейкоцитов менее 10×10^9 /л. Бактериальная этиология пневмонии более вероятна при уровне лейкоцитов выше 15×10^9 /л, уровне СРБ более 60 мг/л, уровне прокальцитонина более 0,5 нг/мл. При этом изменение уровня прокальцитонина имеет большую прогностическую значимость.

В Российской Федерации исследования, посвященные выделению вирусов при внебольничной пневмонии у детей, немногочисленны [7–10]. Во-первых, в повседневной клинической практике чаще проводится обследование на наличие вирусов гриппа во время сезонного подъема заболеваемости. Во-вторых, судить об этиологии пневмонии на основании выявления только генетического материала вирусов невозможно, поскольку они могут выступать в качестве как предшественников бактериальной инфекции, так и основного этиологического фактора пневмонии. В этом случае для дифференциальной диагностики дополнительную информацию может дать определение СРБ и прокальцитонина.

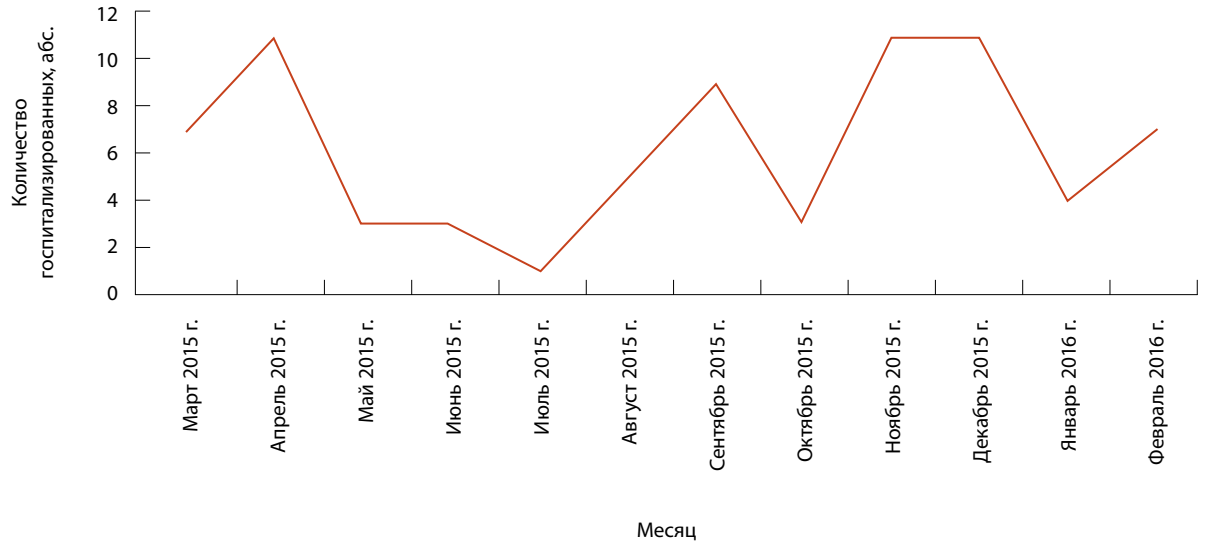
Цель исследования – оценить структуру и частоту выделения нуклеиновых кислот вирусов и уровень СРБ и прокальцитонина при внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов первого года жизни.

Материал и методы

Исследование проведено в период с марта 2015 по февраль 2016 г. на базе инфекционных отделений ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова». В исследование были включены все дети в возрасте до 11 месяцев 29 дней, госпитализированные в стационар с подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии. Критерием исключения был отказ родителей от участия в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава России (протокол № 02/04-15 от 08.04.15).

В течение 72 часов от момента поступления ребенка в стационар проводился забор крови для определения СРБ и прокальцитонина. В первые сутки госпитализации проводился забор мазка из носоглотки для определения респираторных вирусов методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL». Выявляли следующие респираторные вирусы: РС, метапневмовирус, вирусы парагриппа, коронавирусы, риновирусы, аденовирусы и бокавирус.

Рис. 1. Колебания количества детей первого года жизни, госпитализированных в стационар с установленным диагнозом внебольничной пневмонии



Оценка изменений общего анализа крови проводилась в соответствии с нормативными показателями для данной возрастной группы [11]. На основании лейкоцитарной формулы рассчитан лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле, предложенной Я.Я. Кальф-Калифом и модифицированной В.К. Островским: $ЛИИ = \frac{\text{сегментоядерные} + \text{палочкоядерные} + \text{юные} + \text{миелоциты} + \text{плазматические клетки}}{\text{моноциты} + \text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}}$. В норме показатель находится в пределах 0,5–1,6 [12].

С-реактивный белок определяли количественно иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Olympus AU-400 (Olympus, Япония). Прокальцитонин исследовали электрохемилюминесцентным количественным методом с помощью набора реактивов Elecsys BRAHMS PCT на анализаторе cobas e411 (Roche, Швейцария); диапазон измерения 0,02–100 нг/мл.

При представлении результатов качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей. Хи-квадрат Пирсона использовался для сравнения частот. Для сравнения количественных данных в двух группах применяли критерий Манна – Уитни. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS версия 17.0.

Результаты

За период с марта 2015 по февраль 2016 г. в инфекционные отделения ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова» было госпитализировано

75 детей с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония». Количество госпитализированных в стационар детей по поводу внебольничной пневмонии колебалось в течение года. Можно условно выделить два пика: первый пришелся на апрель 2015 г., второй – на ноябрь, декабрь 2015 г. (рис. 1).

Медиана возраста детей, включенных в исследование, составила 5 (1,7; 8) месяцев, большинство (44 из 75, 58,7%) были мальчики. Госпитализация в стационар происходила на 4-е (3; 7) сутки болезни, медиана длительности госпитализации составила 10 (9; 12) дней.

У 34,7% (26 из 75) пациентов имелся отягощенный преморбидный фон, в основном за счет регистрации гемодинамически значимого врожденного порока сердца (72%), 14,7% (11) были недоношенными. При выяснении эпидемиологического анамнеза оказалось, что 58,7% (44) госпитализированных детей имели контакт в семье со старшими детьми, больными острыми респираторными заболеваниями.

При поступлении у 24% (18 из 75) пациентов состояние было оценено как тяжелое за счет выраженной дыхательной недостаточности. Шестеро (8%) были госпитализированы в отделение анестезиологии и реанимации. При этом дети с отягощенным преморбидным фоном статистически значимо чаще госпитализировались в тяжелом состоянии (42,8 против 16% в группе детей без отягощенного преморбидного фона, $\chi^2 = 6,891$, $p = 0,009$).

Тяжесть состояния детей определялась выраженностью дыхательной недостаточности. Аускультативная картина была представлена



влажными мелкопузырчатыми хрипами, которые выслушивались над всей поверхностью легких, локальные хрипы определялись лишь у единичных пациентов. У 27,8% детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с респираторными вирусами, отсутствовала лихорадка, у остальных ее длительность составила 4 (2; 6) дня.

Рентгенологическая картина характеризовалась выраженным усилением легочного рисунка и наличием у всех включенных в исследование пациентов очаговых инфильтративных изменений средней или слабой интенсивности, без четких границ.

Нуклеиновые кислоты респираторных вирусов выявлены у 72% (54 из 75) детей с установленным диагнозом внебольничной пневмонии. Из них у 81% (44 из 54) определялись нуклеиновые кислоты одного вируса, у 17% (9 из 54) – двух вирусов, а в 1 случае (2%) выявлено три патогена. Чаще определялись нуклеиновые кислоты РС-вируса – 70,4% (38 из 54). РС-вирус выявлялся и как один из ко-патогенов при всех микст-инфекциях. Риновирус обнаружили в 16,6% (9 из 54) случаев и в 4% случаев в виде микст-инфекции с другими вирусами, РНК парагриппа – в 6,6%, аденовирусы и бокавирусы – в 4% случаев каждый. Коронавирусы и метапневмовирусы определялись только у одного ребенка каждый, при этом коронавирус был выявлен в виде микст-инфекции с РС-вирусом (рис. 2). У одного ребенка обнаружено сочетание трех респираторных вирусов: РС-вируса, бокавируса и риновируса.

Анализ лабораторных показателей позволил установить, что при пневмониях, ассоциированных с респираторными вирусами, лейкоцитоз наблюдался у 20,4% пациентов, в 25,3% случаев отмечено снижение количества лейкоцитов ниже возрастной нормы, у остальных пациентов количество лейкоцитов периферической крови оставалось в пределах возрастной нормы. Медиана уровня лейкоцитов составила $10,95 (9; 14,1) \times 10^9/\text{л}$. Абсолютное количество нейтрофилов было $3,49 (2,05; 4,92) \times 10^9/\text{л}$. Повышение скорости оседания эритроцитов отмечено у 46,3% пациентов (медиана – $10 (5; 17) \text{ мм/ч}$). ЛИИ как один из показателей выраженности эндогенной интоксикации и остроты воспаления повышался более 1,6 только в 5 (6,7%) наблюдениях.

Уровень СРБ в группе с установленной этиологией вирусной инфекции составлял $2,1 (0,5; 6,75) \text{ мг/л}$, в группе с отрицательной ПЦР – $3,05 (0,88; 10,1) \text{ мг/л}$. Статистически значимая разница данного показателя в этих группах отсутствовала ($U = 309, p = 0,323$). Повышение СРБ более



Рис. 2. Частота выявления нуклеиновых кислот респираторных вирусов у пациентов первого года жизни с внебольничной пневмонией

30 мг/л в группе с подтвержденной вирусной инфекцией имело место только у 3 (5,6%) пациентов. Повышение уровня прокальцитонина – маркера вероятной бактериальной инфекции – более 0,5 нг/мл зарегистрировано у 1 пациента (0,732 нг/мл). Медиана уровня прокальцитонина в группе с установленной вирусной инфекцией составила $0,081 (0,065; 0,16) \text{ нг/мл}$, в группе с отрицательной ПЦР – $0,073 (0,064; 0,095) \text{ нг/мл}$ (различия не достигли уровня статистической значимости: $U = 152,5, p = 0,647$).

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало высокую частоту выявления респираторных вирусов у пациентов, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, – 72%. Наиболее часто среди респираторных вирусов определяли нуклеиновые кислоты РС-вируса, что согласуется с данными других исследователей [1, 3, 13]. С этим сопряжены колебания количества госпитализированных в стационар пациентов. Они совпадают с циркуляцией РС-вируса, которая достигает максимума в апреле и ноябре-декабре. Второе место в структуре респираторных вирусов в нашем исследовании занимает риновирус, что также совпадает с ранее полученными данными [1, 3, 13]. Тем не менее его роль в поражении нижних дыхательных путей и развитии пневмонии обсуждается и подвергается сомнениям, так как во многих исследованиях он обнаруживается у практически здоровых детей контрольной группы. По данным зарубежных авторов [4, 6], человеческий метапневмовирус и бокавирус занимают одну из ведущих позиций среди респираторных вирусов,

выявляемых при пневмонии. Их частота колеблется от 10 до 44%. Но в нашей работе нуклеиновые кислоты этих вирусов определялись в единичных случаях, возможно, в связи с тем, что в исследовании были включены только дети первого года жизни, а данные вирусы преобладают в более старших возрастных группах.

Что касается частоты микст-вирусных инфекций, полученные нами результаты совпадают с данными литературы [1, 3]. Однако в нашем исследовании одним из патогенов при микст-инфекциях всегда выступал РС-вирус. На основании этого можно предположить его ведущую роль в развитии инфекций нижних дыхательных путей у детей раннего возраста.

При анализе эпидемиологических данных установлено, что наиболее часто предполагаемыми источниками инфекции становятся старшие дети в семье, которые переносят острое респираторное заболевание, как правило, в более легкой форме. Изучение преморбидного фона показало: более чем у трети детей, госпитализированных по поводу пневмонии, отмечено наличие гемодинамически значимых врожденных пороков сердца – фактора риска тяжелого течения респираторных инфекций.

Согласно полученным данным, в большинстве случаев при пневмонии, ассоциированной с вирусами, не происходило повышения СРБ

и прокальцитонина, что свидетельствует об отсутствии значительной воспалительной реакции, которую вызывают бактериальные возбудители. Конечно, наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшой объем выборки. Во-вторых, определение нуклеиновых кислот респираторных вирусов из материала, полученного из верхних дыхательных путей, позволяет лишь косвенно судить о роли данных вирусов в поражении нижних дыхательных путей. Тем не менее, несмотря на некоторые ограничения исследования, нам удалось показать значимость РС-вируса у детей первого года жизни с внебольничной пневмонией, у которых в большинстве случаев отсутствует повышение уровней СРБ и прокальцитонина.

Выводы

1. У детей первого года жизни, госпитализированных в стационар с внебольничной пневмонией, в 72% случаев в мазках из носоглотки определяли нуклеиновые кислоты респираторных вирусов.
2. Среди всех респираторных вирусов чаще всего обнаруживался РС-вирус, его доля составила 70,4%.
3. В 94,4% случаев при пневмонии, ассоциированной с респираторными вирусами, у детей первого года жизни повышения СРБ и прокальцитонина не отмечено. ☺

Литература

1. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835–45. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
2. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax.* 2002;57(5):438–41. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.5.438>.
3. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet.* 2011;377(9773):1264–75. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
4. Rohde GU. The role of viruses in CAP. In: Chalmers J, Pletz M, Aliberti S, editors. *European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia.* Norwich: Page Bros Ltd; 2014. p. 74–87.
5. Wang M, Cai F, Wu X, Wu T, Su X, Shi Y. Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respirology.* 2015;20(3):405–12. doi: 10.1111/resp.12472.
6. Figueiredo LT. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):899–906. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000900012>.
7. Кожевникова ЕН, Горелов АВ. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение РС-вирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни.* 2007;(4):15–21.
8. Патрушева ЮС, Бакарадзе МД. Этиологическая структура и факторы риска развития острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей раннего возраста. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012;4(3):45–51.
9. Ровный ВБ, Лобзин ЮВ, Бабаченко ИВ, Ибрагимова ОМ, Романова ЕС. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста. *Журнал инфектологии.* 2013;5(2):76–81. doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-2-76-81.
10. Львов НИ, Писарева ММ, Мальцев ОВ, Бузицкая ЖВ, Афанасьева ВС, Михайлова МА, Го А, Янина МА, Резниченко НА, Грудинин МП, Жданов КВ, Лобзин ЮВ. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. *Журнал инфектологии.* 2014;6(3):62–70. doi: 10.22625/2072-6732-2014-6-3-62-70.
11. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory test and procedures. In: *Nelson text book of pediatrics.* 17th edition. Philadelphia: Saunders's Elsevier Publishers; 2004. p. 2399.
12. Алексеева ЛА, Ибрагимова ОМ, Бабаченко ИВ, Бессонова ТВ, Головачева НН. Значение гематологических показателей при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Журнал инфектологии.* 2013;5(3):43–9. doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-3-43-49.
13. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, Fossali E, Pelucchi C, Principi N. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(1):18–26. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00340.x.



References

- Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–45. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
- Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002;57(5):438–41. doi: http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.5.438.
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264–75. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
- Rohde GU. The role of viruses in CAP. In: Chalmers J, Pletz M, Aliberti S, editors. *European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia*. Norwich: Page Bros Ltd; 2014. p. 74–87.
- Wang M, Cai F, Wu X, Wu T, Su X, Shi Y. Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respirology*. 2015;20(3):405–12. doi: 10.1111/resp.12472.
- Figueiredo LT. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):899–906. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000900012.
- Kozhevnikova EN, Gorelov AV. Clinicoepidemiological specificities and management of RS virus infection in children. *Infectious Diseases*. 2007;(4):15–21. Russian.
- Patrusheva YS, Bakradze MD. Etiology and risk factors of acute viral lower respiratory tract infections in young children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2012;4(3):45–51. Russian.
- Rovniy VB, Lobzin YuV, Babachenko IV, Ibragimova OM, Romanova ES. Clinical and epidemiological features of respiratory syncytial infection in children of different age. *Journal Infectology*. 2013;5(2):76–81. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-2-76-81.
- Lvov NI, Pisareva MM, Maltsev OV, Buzitskaya JV, Afanasieva VS, Mikhailova MA, Go A, Yanina MA, Reznichenko NA, Grudinina MP, Zhdanov KV, Lobzin YV. The features of ARVD etiological structure in different age and professional population groups in Saint-Petersburg during 2013–2014 epidemic season. *Journal Infectology*. 2014;6(3):62–70. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2014-6-3-62-70.
- Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory test and procedures. In: *Nelson text book of pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: Saunders's Elsevier Publishers; 2004. p. 2399.
- Alekseeva LA, Ibragimova OM, Babachenko IV, Bessonova TV, Golovacheva NN. The importance of hematological parameters in acute respiratory viral infections in children. *Journal Infectology*. 2013;5(3):43–9. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-3-43-49.
- Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, Fossali E, Pelucchi C, Principi N. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(1):18–26. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00340.x.

The etiology of viral respiratory infections in infants with community-acquired pneumonia

Bogdanova A.V.¹ • Samodova O.V.¹ • Bugaeva O.S.¹ •
Turabova A.L.² • Pyatlina T.V.² • Konyukhov A.Yu.² •
Volkova I.I.² • Danilogorskaya E.V.²

Background: Community-acquired pneumonia can be caused by both bacterial and viral pathogens. The differential diagnosis based only on clinical data is not always feasible. The use of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin might give some additional information for treatment decision-making. **Aim:** To evaluate the structure and rates of viral isolation in community-acquired pneumonia in hospitalized infants and changes in CRP and procalcitonin levels. **Materials and methods:** Seventy five infants at the age of up to 11 months and 29 days, who were hospitalized with community-acquired pneumonia confirmed by chest X-ray from March 2015 till February 2016, were included into the study. CRP and procalcitonin levels were measured. Detection of viruses in nasopharyngeal swabs was performed by a real-time polymerase chain reaction. **Results:** Nucleic acids of respiratory

viruses were isolated in 72% (54/75) of infants. The most common were respiratory syncytial virus (in 70.4%, 38/54) and human rhinovirus (in 16.6%, 9/54). Median of white blood cell count in pneumonia associated with respiratory viruses was 10.95 (9; 14.1) × 10⁹/L, CRP level, 1.95 (0.5; 7) mg/L, procalcitonin level, 0.087 (0.067; 0.17) ng/mL. **Conclusion:** The study showed a high prevalence of respiratory viruses in community-acquired pneumonia in infants. There was no increase in CRP and procalcitonin levels in pneumonia associated with respiratory viruses.

Key words: infants, community-acquired pneumonia, respiratory viruses, C-reactive protein, procalcitonin

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-2-7

Bogdanova Aleksandra V. – MD, Postgraduate Student, Chair of Infectious Diseases¹

✉ 51 Troitskiy prospekt, Arkhangel'sk, 163000, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 077 56 84. E-mail: alessandra.bogdanova@yandex.ru

Samodova O'ga V. – MD, PhD, Head of the Chair of Infectious Diseases¹

Bugaeva Ol'ga S. – Resident, Chair of Infectious Diseases¹

Turabova Anna L. – MD, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics²

Pyatlina Tat'yana V. – MD, Physician, Department of Clinical Laboratory Diagnostics²

Konyukhov Andrey Yu. – MD, Physician, Department of Infectious Diseases²

Volkova Irina I. – MD, Head of the Department of Infectious Diseases²

Danilogorskaya Elena V. – MD, Physician, Department of Infectious Diseases²

¹ Northern State Medical University; 51 Troitskiy prospekt, Arkhangel'sk, 163000, Russian Federation

² Arkhangel'sk Regional Children's Clinical Hospital; 7 Obvodnyy kanal prospekt, Arkhangel'sk, 163002, Russian Federation



Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydophila pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* и герпесвирусные инфекции у детей с повторными респираторными заболеваниями

Хадисова М.К.¹ • Феклисова Л.В.¹ • Мескина Е.Р.¹

Актуальность. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) имеют наибольший удельный вес в структуре инфекционной патологии у детей. Несмотря на то что серологическая диагностика *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, вируса простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) доступна многие годы, до сих пор существуют объективные ограничения, не позволяющие убедительно различить носительство, ранее перенесенную или текущую инфекцию. Нет общепринятых руководящих принципов, которые бы предлагали единую тактику диагностики и, что принципиально важно, терапевтического вмешательства в конкретных случаях. Недооценка бремени этих инфекций у детей с длительным кашлем и повторными ОРЗ, а также необходимость дальнейшей разработки тактики диагностики и управления заболеванием послужили основанием для проведения настоящего исследования. **Цель** – определить этиологическую роль *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*,

ВПГ-1, -2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 у детей с повторными ОРЗ, госпитализированных в стационар. **Материал и методы.** Обследованы 50 детей с повторными ОРЗ в возрасте от 1 года до 7 лет, госпитализированных в стационар в остром периоде респираторной инфекции. Лабораторное исследование включало определение маркеров инфекций, вызванных *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, ВПГ-1, -2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, методами полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, непрямой реакции иммунофлюоресценции. **Результаты.** В 84% (42 из 50) случаев обнаружены маркеры микоплазма, хламидофилеза, пневмоцистоза и ВПГ-1, -2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6. У 38% (19 из 50) пациентов выявлены признаки активности инфекционного процесса (острого или активного персистирующего). Наибольший удельный вес имела пневмоцистная инфекция, которая выявлялась у 12 (24%) больных, у каждого пятого встречалась микоплазменная – в 10 (20%) случаях, еще реже герпетическая и хламидофилезная инфекции – в 4 (8%) и 1 (2%) наблюдении соответственно. Заболевание протекало в виде моноинфекции

у 12 (24%) пациентов, в остальных случаях – как микст-инфекция. **Заключение.** У детей с повторными ОРЗ и длительным кашлем в анамнезе, обследованных в остром периоде респираторного заболевания, подтверждена возможность течения сочетанной *M. pneumoniae*/*P. jirovecii* инфекции (8%), что важно для оценки эффективности этиотропной терапии. Определение сывороточных титров специфических иммуноглобулинов классов М и G в сочетании с ДНК/антигенами возбудителей может быть достаточным для выбора специфического антибактериального лечения обструктивного бронхита и пневмонии у детей с указаниями в анамнезе на длительный кашель, повторные бронхообструкции.

Ключевые слова: *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, вирус простого герпеса 1-го типа, вирус простого герпеса 2-го типа, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа, дети, повторные острые респираторные заболевания

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-8-13

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) остаются одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии. В 60–80% случаев их возникновение связывают с инфицированием различными вирусами [1]. С прогрессом в области этиологической диагностики появились многочисленные доказательства роли других, ассоциированных с респираторной патологией, возбудителей – *Mycoplasma pneumoniae* (MP), *Chlamydophila pneumoniae* (CP), *Pneumocystis jirovecii* (PJ). В общей структуре ОРЗ на долю MP и CP приходится от 2 до 29–35% случаев в зависимости от уровня поражения респираторного тракта [2–5].

Инфицированность PJ детей (как иммунокомпрометированных, так и иммунокомпетентных) чрезвычайно высока (к четырем годам специфические антитела имеют 83% детей), будучи значительно выше, чем у взрослых, а в некоторых регионах мира может достигать 100% [6]. Частота инфицированности MP, CP и PJ зависит от целого ряда условий – климатической зоны, сезона года, естественных 3–5-годичных колебаний заболеваемости, социально-экономических условий [3]. При циркуляции возбудителя в семье у детей с осложненным течением или повторными ОРЗ, длительным кашлем, хроническими бронхолегочными заболеваниями



его этиологическая роль может возрастать до 40% и более [6–9]. Описано также сочетанное течение инфекций МР, СР и РЈ [8, 10].

Несмотря на то что серологическая диагностика доступна многие годы, до сих пор существуют объективные ограничения, не позволяющие убедительно различить носительство, ранее перенесенную или текущую инфекцию. Это объясняется недостатками стандартизации тест-систем, возможным отсутствием сероконверсии у детей раннего возраста или при реактивации персистирующей инфекции, высокой вероятностью вирусных суперинфекций, длительной персистенцией возбудителя без каких-либо клинических признаков. Именно поэтому пока нет общепринятых руководящих принципов, которые бы предлагали единую тактику диагностики и, что принципиально важно, терапевтического вмешательства в конкретных случаях.

Значительные трудности представляет также решение вопроса о необходимости проведения диагностики и выбора объема последующего лечения у детей с герпетическими инфекциями, учитывая их широкую распространенность, зависимость реализации клинических проявлений от иммунного ответа, возможность сочетанного течения с МР, СР и РЈ [8, 10, 11].

Недооценка бремени вышеуказанных инфекций у детей с длительным кашлем и повторными ОРЗ, а также необходимость дальнейшей разработки тактики диагностики и управления заболеванием послужили основанием для проведения настоящего исследования. Цель исследования – определить этиологическую роль МР, СР и РЈ, вируса простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у детей с повторными ОРЗ, госпитализированных в стационар.

Материал и методы

В исследование включены 50 детей от 1 года до 7 лет, госпитализированных в стационар в остром периоде ОРЗ на 2–3-й день болезни. Критериями включения были среднетяжелые формы респираторной инфекции верхних и нижних дыхательных путей, указание в анамнезе на повторные ОРЗ (с поправкой на возраст от 4 до 8 и более заболеваний в год), в том числе обструктивные бронхиты, длительный кашель (1 месяц и более) в сочетании с субфебрильной температурой или без таковой, неэффективное лечение длительного кашля (включая использование аминопенициллинов и цефалоспоринов). В исследование не включались

Хадисова Марима Касумовна – канд. мед. наук, науч. сотр. детского инфекционного отделения¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (926) 264 93 30.
 E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

Феклисова Людмила Владимировна – д-р мед. наук, профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей¹

Мескина Елена Руслановна – д-р мед. наук, руководитель детского инфекционного отделения¹

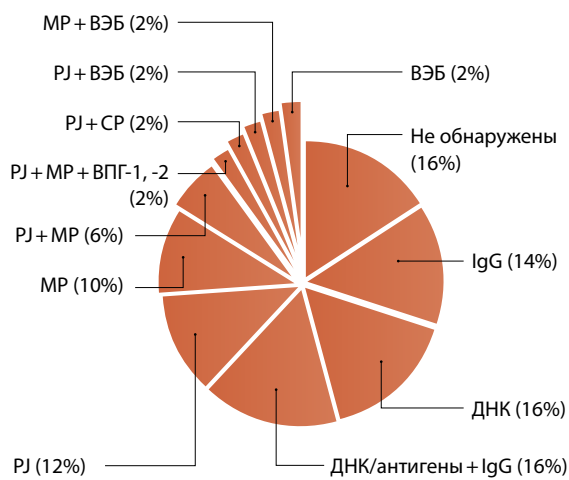
не привитые по Национальному календарю профилактических прививок, имеющие указания в анамнезе на аллергические заболевания (в том числе бронхиальную астму), гастроэнтерологическую патологию и хронические заболевания ЛОР-органов, получавшие макролиды в течение месяца, предшествующего госпитализации.

Среди включенных в исследование диагноз инфекции верхних дыхательных путей был установлен у 32% (16 из 50) пациентов, нижних – у 68% (34), в том числе обструктивный бронхит – у 58% (29), внебольничная пневмония – у 10% (5).

В исследовании использованы полимеразная цепная реакция (ПЦР) для обнаружения ДНК возбудителей, непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) – их антигенов, иммуноферментный анализ (ИФА) – специфических антител иммуноглобулинов (Ig) классов М (IgM) и G (IgG). Материалом для лабораторного исследования служили мазки с задней стенки глотки (ПЦР, НРИФ) и сыворотка крови (ИФА). Для диагностики МР, СР и герпетических инфекций применялись ПЦР (мазки с задней стенки глотки) и ИФА (сыворотка крови), РЈ инфекции – НРИФ (мазки с задней стенки глотки) и ИФА (сыворотка крови). Для подтверждения вирусной инфекции ВЭБ определяли антитела IgM к капсидному антигену ВЭБ (анти-EBV VCA-IgM), антитела IgG к ранним белкам ВЭБ (анти-EBV EA-IgG) и антитела IgG к ядерному антигену вируса (анти-EBV NA-IgG). В связи с недоступностью коммерческой тест-системы для определения антител к ВГЧ-6 класса IgM определяли только анти-ВГЧ-6 IgG. В исследовании использованы следующие ИФА тест-системы: “*Mycoplasma pneumoniae* – IgM, IgA, IgG” компании “Savyon” (Израиль), «*Chlamydomphila pneumoniae* – IgM, IgG – ИФА – Бест» (Россия), «ПневмоцистоСтрип» (Россия), «ВектоВПГ – IgM, ВектоВПГ – IgG, ВектоВЭБ-VCA-IgM, ВектоВЭБ-EA-IgG, ВектоВЭБ-NA-IgG, ВектоЦМВ-IgM, ВектоЦМВ-IgG; ВектоННВ-6-IgG» (Россия); для НРИФ – «ПневмоцистоФлюоАГ диагностика» (Россия). Забор материала для исследования проводился в 1–2-й дни госпитализации. Исследования проведены в лабораториях ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Этиологический диагноз устанавливался по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных, на основании обнаружения ДНК или антигена возбудителя, специфических антител IgM, IgA и/или IgG в диагностических

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Частота (%) обнаружения маркеров *Pneumocystis jirovecii* (PJ), *Mycoplasma pneumoniae* (MP), *Chlamydia pneumoniae* (CP), вируса простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у обследованных детей (n = 50)

титрах. Наличие только специфических IgG в отсутствие ДНК или антигена возбудителя расценивалось как анамнестическое инфицирование. Диагноз острой или реактивации персистирующей инфекции устанавливался на основании обнаружения IgM в сочетании с ДНК (антигеном) и/или IgG или без такового (для ВЭБ-инфекции: IgM и/или анти-EBV EA-IgG в сочетании с ДНК/IgG или без них).

В случае подтверждения течения микоплазмоза, хламидофилеза или пневмоцистоза назначалась специфическая антибактериальная терапия внутрь: для лечения микоплазмоза – азитромицин 10 мг/кг (в сутки) в 1-й день и 5 мг/кг со 2-го дня, кларитромицин 15 мг/кг, джозамицин 30–50 мг/кг; для лечения пневмоцистоза – сульфаметоксазол/триметоприм 10 мг/кг по триметоприму. Курс лечения в зависимости от тяжести и клинического варианта заболевания составил при обструктивном бронхите 5–7 дней, при пневмонии 10–14 дней. Получившие специфическую антибактериальную терапию наблюдались в течение 3 месяцев для оценки ее эффективности.

Обследование на респираторные вирусы (аденовирус, респираторно-синцициальный вирус, грипп, парагрипп, риновирус) не проводилось.

Результаты

В целом диагностические маркеры MP, CP, PJ и герпесвирусных инфекций 1-, 2-, 4-, 5- и 6-го типов были верифицированы у 42 (84%) обследованных пациентов. Анамнестические титры IgG были выявлены у 7 (14%) детей, в том числе по 1 (2%) случаю – к ВПГ-1, -2, ВЭБ и ВГЧ-6 и по 2 (4%) случая – к ВГЧ-6+ВЭБ и к PJ. ДНК без серологического ответа обнаружена у 8 (16%) пациентов: у 4 (8%) из них – ВЭБ, у 3 (6%) – ВГЧ-6, у 1 (2%) – ВЭБ+ВГЧ-6. В 8 (16%) наблюдениях

ДНК герпесвирусов сочеталась с IgG: ВЭБ – 3 (6%) случая, ВГЧ-6 – 5 (10%). Изолированно специфические IgG к MP и CP, свидетельствующие о перенесенной в анамнезе инфекции, не регистрировались.

У 19 (38%) пациентов выявлены признаки активности инфекционного процесса (острого или активно персистирующего).

Диагноз пневмоцистоза был установлен у 12 (24%) пациентов, в том числе на основании обнаружения IgM – у 6 (12%), IgM+антигена – 2 (4%), IgM+IgG+антигена – у 4 (8%). Во всех случаях выделение антигенов PJ в НРИФ сочеталось с диагностическими титрами IgM. Пневмоцистоз в виде моно- или микст-инфекции протекал у равного числа пациентов – по 6 (12%).

Микоплазмоз диагностирован у 10 (20%) детей (при обнаружении диагностических титров IgM – у 8 (16%) и IgM+IgG – у 2 (4%)), протекающий в виде моно- и микст-инфекции также у равного числа пациентов – по 5 (по 10%). В данном исследовании ДНК возбудителя в мазках из ротоглотки и сывороточные IgA к MP не были найдены ни в одном наблюдении.

Хламидофилез в виде микст-инфекции был подтвержден лишь у 1 (2%) ребенка на основании выделение диагностических титров IgM.

Лабораторные доказательства продуктивных герпетических инфекций получены в 8% случаев, в том числе у одного ребенка была подтверждена острая ВПГ-инфекция в сочетании с PJ и MP. У остальных детей обнаруживалось сочетание IgM+IgG – в 3 (6%) наблюдениях без обнаружения ДНК возбудителя и у 4 (8%) в сочетании с PJ и/или MP.

В целом микст-инфекции, ассоциированные с 2–3 возбудителями, регистрировались в 14% (у 7 пациентов) наблюдений. В их числе встречались варианты PJ+MP (3 пациента) и по 1 случаю PJ+MP+ВПГ-1, -2; PJ+CP; PJ+ВЭБ; MP+ВЭБ.

Клинически значимые варианты результатов обследования обобщены на рисунке. Анализ клинических данных показал, что у детей, госпитализированных по поводу стенозирующего ларинготрахеита, маркеры продуктивных MP, CP, PJ и герпесвирусных инфекций не встречались. Среди больных с инфекциями верхних дыхательных путей во всех случаях (5 подтвержденных инфекций) участвовал только один возбудитель, а обструктивный бронхит или пневмония с равной частотой ассоциировались либо с моно-, либо с микст-инфекцией (по 7 случаев).

Этиотропная антибактериальная терапия была назначена 18 детям, в том числе 4 пациентам



с поражением верхних дыхательных путей и 14 – нижних дыхательных путей. У 3 из 4 пациентов с поражением верхних дыхательных путей была диагностирована пневмоцистная инфекция (назначен сульфаметоксазол/триметоприм), и у 1 – микоплазменная (получал макролид). У 4 из 14 пациентов с респираторными инфекциями нижних дыхательных путей был диагностирован пневмоцистоз, у 5 – микоплазмоз, у 4 – смешанная пневмоцистная / микоплазменная инфекция, у 1 – пневмоцистная / хламидофилезная. Специфическая антибактериальная терапия была назначена соответственно этиологическому диагнозу. При сочетанной PJ + MP инфекции (4 пациента) в качестве стартового лечения использованы макролиды, а при недостаточной их эффективности (2 пациента) последовательно после применения макролидов был назначен сульфаметоксазол/триметоприм. Во всех наблюдениях антибактериальная терапия была эффективной. В среднем ликвидация всех симптомов заболевания, в том числе кашля, наступила на 7-й [6–8] день лечения. В течение 3 месяцев катamnестического наблюдения пациенты не предъявляли жалоб на кашель, повторных респираторных заболеваний не зафиксировано, включая детей с активно персистирующей герпесвирусной инфекцией.

Обсуждение

Стандартом диагностики течения острой или реактивации персистирующей инфекции является 4-кратное и выше нарастание титров IgG при двукратном исследовании с интервалом 2–3 недели [12–14]. Однако ранняя диагностика имеет принципиальное значение, так как эффективное управление инфекцией зависит от своевременного начала лечения. В этой связи результаты ПЦР и/или определение серологического ответа в классе IgM и/или IgA в сочетании с клинической картиной заболевания могут быть использованы в качестве основы для выбора этиотропной терапии [12–16]. В настоящем исследовании положительные результаты ПЦР-диагностики MP-инфекции не встречались, не выявлено также специфических IgA. Однако эти данные могут быть обусловлены вероятностью ложноотрицательных ответов на ранней стадии заболевания [12, 17] или чувствительностью использованных тест-систем. Обращает внимание то, что обнаружение антигенов PJ в мазках из ротоглотки всегда сочеталось с диагностическими титрами IgM в сыворотке крови. В последнее время определение антигенов PJ рассматривается как перспективное направление диагностики этой инфекции [6, 14].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России Н.В. Каражас, М.Ю. Калугиной и Т.Н. Рыбалкиной за техническую помощь.

Изолированное (без серологического ответа) выделение ДНК возбудителя или сочетание ДНК + IgG встречалось только при герпесвирусных инфекциях. Трактовка этих данных затруднительна и не позволяет однозначно отличить носительство от заболевания (ДНК вирусов в крови методом ПЦР не исследовали). Невозможно также определенно судить и о стадии MP, CP и PJ инфекций в случаях сочетанного обнаружения IgM + IgG антител (без изучения авидности IgG). Тем не менее на ранних сроках заболевания определение признаков продуктивной (острой или активно персистирующей) инфекции имеет весомое клиническое значение, поскольку является основанием для выбора этиотропной терапии в лечении инфекций нижних дыхательных путей, особенно у детей с длительным кашлем (более месяца) и повторными obstructивными бронхитами.

Интересными представляются данные о том, что поражение нижних дыхательных путей чаще ассоциировалось с микст-инфекциями (все диагностированные случаи). Клинически значимой следует признать высокую частоту MP + PJ микст-инфекций, принимая во внимание аналогичные результаты других авторов [10]. Неэффективность макролидов, назначенных для санации MP, может быть обусловлено персистенцией PJ, так как их ассоциация была выявлена в 8% наблюдений. Обращает внимание, что назначение антибиотиков было эффективным для купирования длительного кашля у всех пациентов, включая детей с активно персистирующей герпесвирусной инфекцией. На наш взгляд, это – в сочетании с более высоким, чем в среднем по популяции, удельным весом маркеров MP и PJ [7] – может косвенно свидетельствовать об этиологической значимости именно MP и PJ.

Представляется, что выбор в пользу использования этиотропной терапии для лечения obstructивного бронхита или пневмонии MP и PJ этиологии у детей с повторными ОРЗ и длительным кашлем вполне обоснован. Польза ее назначения при инфекциях верхних дыхательных путей должна быть установлена, так как высока вероятность вирусной суперинфекции на фоне носительства MP и PJ [3, 4, 6]. Однако обязательно следует принимать во внимание анамнестические данные пациентов.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлена высокая частота (38%) микоплазмоза, пневмоцистоза и герпетических инфекций в виде моно-инфекций и различных сочетаний



микст-инфекций (14%) у детей с повторными ОРЗ и длительным кашлем в анамнезе, обследованных в остром периоде респираторного заболевания. Нами также подтверждена возможность течения сочетанной МР/РJ инфекции (8%), что важно для оценки эффективности этиотропной терапии. Определение сывороточных титров специфических IgM и IgG в сочетании с ДНК/антигенами возбудителей может быть достаточным

для выбора специфического антибактериального лечения обструктивного бронхита и пневмонии у детей с указаниями в анамнезе на длительный кашель, повторные бронхообструкции. Назначение макролидов или сульфаметоксазола/триметоприма для лечения микоплазмоза, хламидофилеза и пневмоцистоза соответственно имело достаточно высокую эффективность в течение трех последующих месяцев. ☺

Литература

1. Wishaupt JO, van der Ploeg T, de Groot R, Versteegh FG, Hartwig NG. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):62. doi: 10.1186/s12879-016-2118-6.
2. Савенкова МС, Савенков МП, Самитова ЭР, Буллик АВ, Журавлева ИА, Якубов ДВ, Кузнецова ЕС. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(6):108–14.
3. Parrott GL, Kinjo T, Fujita J. A Compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2016;7:513. doi: 10.3389/fmicb.2016.00513.
4. Zirakishvili D, Chkhaidze I, Barnabishvili N. *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in hospitalized children with bronchiolitis. *Georgian Med News.* 2015;(240):73–8.
5. Галкина ЛА, Целипанова ЕЕ. Маркеры герпесвирусных инфекций у детей с острыми респираторными заболеваниями и персонала инфекционного отделения. *Лечение и профилактика.* 2015;(4):77–80.
6. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):297–317. doi: 10.1128/CMR.00013-12.
7. Мелехина ЕВ, Чугунова ОЛ, Горелов АВ, Музыка АД, Усенко ДВ, Каражас НВ, Калугина МЮ, Рыбалкина ТН, Бошьян РЕ. Тактика ведения детей с затяжным кашлем. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(1):110–20. doi: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-110-120>.
8. Бабаченко ИВ, Левина АС, Седенко ОВ, Власюк ВВ, Мурина ЕА, Осипова ЗА, Птичникова НН. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2010;9(3):7–9.
9. Корниенко МН, Каражас НВ, Рыбалкина ТН, Феклисова ЛВ, Савицкая НА. Роль оппортунистических инфекций в этиологии острых респираторных заболеваний с осложненным течением у часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2012;11(3):54–6.
10. Харламова ФС, Шамшева ОВ, Воробьева ДА, Романова ЮВ, Вальц НЛ, Денисова АВ. Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия. *Детские инфекции.* 2016;15(3):50–7. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-3-50-57.
11. Le-Trilling VT, Trilling M. Attack, parry and riposte: molecular fencing between the innate immune system and human herpesviruses. *Tissue Antigens.* 2015;86(1):1–13. doi: 10.1111/tan.12594.
12. Lee WJ, Huang EY, Tsai CM, Kuo KC, Huang YC, Hsieh KS, Niu CK, Yu HR. Role of serum *Mycoplasma pneumoniae* IgA, IgM, and IgG in the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*-related pneumonia in school-age children and adolescents. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(1). pii: e00471-16. doi: 10.1128/CVI.00471-16.
13. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(9):1055–69. doi: 10.1007/s10096-010-0975-2.
14. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent advances in the diagnosis of *Pneumocystis pneumoniae*. *Med Mycol J.* 2016;57(4):E111–6. doi: 10.3314/mmj.16-00019.
15. Loens K, Ieven M. *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on nucleic acid amplification techniques and serological diagnostics. *Front Microbiol.* 2016;7:448. doi: 10.3389/fmicb.2016.00448.
16. Kumar S, Saigal SR, Sethi GR, Kumar S. Application of serology and nested polymerase chain reaction for identifying *Chlamydia pneumoniae* in community-acquired lower respiratory tract infections in children. *Indian J Pathol Microbiol.* 2016;59(4):499–503. doi: 10.4103/0377-4929.191803.
17. Lee SC, Youn YS, Rhim JW, Kang JH, Lee KY. Early Serologic Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia: An Observational Study on Changes in Titers of Specific-IgM Antibodies and Cold Agglutinins. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3605. doi: 10.1097/MD.0000000000003605.
4. Zirakishvili D, Chkhaidze I, Barnabishvili N. *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in hospitalized children with bronchiolitis. *Georgian Med News.* 2015;(240):73–8.
5. Галкина ЛА, Тselipanova ЕЕ. The markers of herpes viral infections in children with acute respiratory infections and personnel of infection department. *Treatment and Prevention.* 2015;(4):77–80. Russian.
6. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):297–317. doi: 10.1128/CMR.00013-12.
7. Melekhina EV, Chugunova OL, Gorelov AV, Muzyka AD, Usenko DV, Karazhas NV, Kalugina MYu, Rybalkina TN, Boshian RE. Management tactics for children with persistent cough. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(1):110–20. doi: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-110-120>. Russian.
8. Babachenko IV, Levina AS, Sedenko OV, Vlasjuk VV, Murina EA, Osipova ZA, Ptichnikova NN. Age-related peculiarities and optimization of diagnostics of chronic herpesvirus infections in sickly children. *Children Infections.* 2010;9(3):7–9. Russian.

References



9. Kornienko MN, Karajas NV, Ribalkina TN, Feklisova LV, Savitskaya NA. The role of opportunistic infections in the etiology of acute respiratory infections with a complicated course in sickly children. *Children Infections*. 2012;11(3): 54–6. Russian.
10. Harlamova FS, Shamsheva OV, Vorobyeva DA, Romanova JV, Valts NL, Denisova AV. Mycoplasma infection in children: current diagnosis and treatment. *Children Infections*. 2016;15(3):50–7. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-3-50-57. Russian.
11. Le-Trilling VT, Trilling M. Attack, parry and riposte: molecular fencing between the innate immune system and human herpesviruses. *Tissue Antigens*. 2015;86(1):1–13. doi: 10.1111/tan.12594.
12. Lee WJ, Huang EY, Tsai CM, Kuo KC, Huang YC, Hsieh KS, Niu CK, Yu HR. Role of serum Mycoplasma pneumoniae IgA, IgM, and IgG in the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae-related pneumonia in school-age children and adolescents. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(1). pii: e00471-16. doi: 10.1128/CVI.00471-16.
13. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to Mycoplasma pneumoniae: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(9):1055–69. doi: 10.1007/s10096-010-0975-2.
14. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent advances in the diagnosis of Pneumocystis pneumonia. *Med Mycol J*. 2016;57(4):E11–6. doi: 10.3314/mmj.16-00019.
15. Loens K, Ieven M. Mycoplasma pneumoniae: current knowledge on nucleic acid amplification techniques and serological diagnostics. *Front Microbiol*. 2016;7:448. doi: 10.3389/fmicb.2016.00448.
16. Kumar S, Saigal SR, Sethi GR, Kumar S. Application of serology and nested polymerase chain reaction for identifying Chlamydia pneumoniae in community-acquired lower respiratory tract infections in children. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016;59(4):499–503. doi: 10.4103/0377-4929.191803.
17. Lee SC, Youn YS, Rhim JW, Kang JH, Lee KY. Early Serologic Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia: An Observational Study on Changes in Titers of Specific-IgM Antibodies and Cold Agglutinins. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3605. doi: 10.1097/MD.0000000000003605.

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* and herpes infection in children with recurrent respiratory diseases

Khadisova M.K.¹ • Feklisova L.V.¹ • Meskina E.R.¹

Rationale: Acute respiratory disorders (ARD) have the highest proportion among infectious disease in children. Despite the fact that serological diagnostics of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus type 6 (HHV-6) has been available for many years, up to now some objective limitations exist that hinder reliable differentiation between the viral carriage, past or current infection. There are no widely accepted guidelines that would suggest unified strategies for diagnosis and what is of utmost importance, for therapeutic intervention on a case-to-case basis. The rationale for this study was based on underestimation of the burden of these infections in children with prolonged periods of cough and recurrent ARDs, as well as the necessity to further develop diagnostic and management strategies. **Aim:** To determine causative role of *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, HSV-1, -2, EBV, CMV, HHV-6 in children with recurrent ARDs hospitalized to an in-patient unit. **Materials and methods:** We examined 50 children with recurrent ARDs aged from 1 to 7 years who were hospitalized with an acute respiratory infection. Laboratory assessments included determination of the markers of infections caused by *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, HSV-1, -2, EBV, CMV, HHV-6 by means of polymerase chain reaction, immunoenzyme analysis, and

indirect immunofluorescence reaction. **Results:** Markers of mycoplasma, chlamydial, pneumocystic infection, as well as HSV-1, -2, EBV, CMV, HHV-6 were found in 84% (42/50) cases. Active infection (acute or active persistent) was found in 38% (19/50) patients. The most prevalent was pneumocystic infection diagnosed in 12 (24%) patients; one fifth of all patients had mycoplasma (in 10 (20%) of cases), whereas herpetic and chlamydial infections were less frequent (4 (8%) and 1 (2%) of cases, respectively). Twelve (24%) patients had a single infection, while the others had mixed infections. **Conclusion:** We were able to confirm the possibility of combined *M. pneumoniae* / *P. jirovecii* infection (8%) in children with recurrent ARDs and history of longstanding cough; this is important for an assessment of efficacy of causative treatment. Measurement of serum titers of specific immunoglobulins M and G along with DNA/antigens of potential causative organisms can be sufficient to choose specific antibacterial treatment of obstructive bronchitis and pneumonia in children with the history of longstanding cough and recurrent bronchial obstruction.

Key words: *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus type 6, children, recurrent acute respiratory disorders

Khadisova Marima K. – MD, PhD, Research Fellow, Pediatric Infection Disease Department¹
 ✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 264 93 30.
 E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

Feklisova Lyudmila V. – MD, PhD, Professor, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

Meskina Elena R. – MD, PhD, Head of Pediatric Infection Disease Department¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Анализ эффективности применения томосинтеза при диагностике остеохондропатии головки бедренной кости (болезнь Легга – Кальве – Пертеса)

Васильев А.Ю.¹ • Карпов С.С.²

Актуальность. Несмотря на то что на долю остеохондропатии головки бедренной кости приходится 2,9% от всех заболеваний костно-мышечной системы и 25% патологии тазобедренного сустава, эта проблема требует особого внимания, так как несвоевременная диагностика приводит к инвалидизации пациента. **Цель** – сравнение и уточнение рентгенологической семиотики болезни Легга – Кальве – Пертеса при стандартной цифровой рентгенографии и томосинтезе. **Материал и методы.** Восемьдесят шесть пациентов в возрасте от 5 до 12 лет с остеохондропатией головки бедренной кости были распределены в две группы: 43 пациентам из первой группы выполнялась стандартная цифровая рентгенография в двух проекциях (в прямой и по Лаунштейну) и 43 из второй – только томосинтез в прямой проекции. Исследование проведено на рентгенодиагностическом аппарате FDR AcSelerate 200 (Fujifilm, Япония) с функцией томосинтеза. Рентгенологические признаки патологии оценивали по группам, выделенным в зависимости от стадии заболевания: у 24 пациентов была диагностирована I стадия, у 20 – II, у 20 – III и у 22 – IV и V. **Результаты.** При I стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса стандартная цифровая рентгенография не

выявила патологических изменений костной ткани ни в одном случае ($n_1=12$, 100%). Однако при использовании томосинтеза у всех пациентов группы ($n_2=12$, 100%) отмечалось минимальное уплотнение костной структуры на стороне поражения. Еще в 9 (75%) случаях методикой томосинтеза обнаружено изменение субхондрального отдела головки пораженного бедра в виде кистоподобной перестройки костно-трабекулярной структуры, а у 2 (17%) пациентов визуализировалось уплощение внутреннего полюса эпифиза. Во II стадии заболевания в ходе стандартной цифровой рентгенографии в 8 (80%) случаях определялось сдавление головки и расширение суставной щели, в 6 (60%) – отсутствие субхондрального просветления и в 4 (40%) – уплотнение структуры головки бедра. При использовании методики томосинтеза у всех пациентов ($n_2=10$, 100%) визуализировались признаки внутрисуставного выпота, в 6 (60%) наблюдениях выявлены участки остеонекроза, в 8 (80%) определялось нарушение конгруэнтности края головки бедра и вертлужной впадины. В III стадии заболевания у всех пациентов, которым была выполнена стандартная рентгенография ($n_1=10$, 100%), отмечалось гомогенное затемнение головки бедренной кости с отсутствием ее костного

рисунка, в 6 (60%) случаях визуализировалось укорочение шейки. При использовании томосинтеза у всех пациентов ($n_2=10$, 100%) отмечался внутрисуставной выпот, у 9 (90%) – фрагментация головки, у 7 (70%) – укорочение и утолщение шейки бедренной кости. У пациентов обеих групп с IV и V стадиями заболевания выявлено одинаковое количество встречающихся признаков, за исключением подвывиха головки бедра кнаружи (при стандартной цифровой рентгенографии – 63,6%, при томосинтезе – 81,8%). Точность, чувствительность и специфичность при стандартной рентгенографии составили 73,3, 70,3 и 71,2%, а при томосинтезе – 91,8, 92,4 и 93,1% соответственно. **Заключение.** Методика томосинтеза превосходит по точности, чувствительности, специфичности и прогностичности положительного и отрицательного результатов стандартную цифровую рентгенографию. Можно рекомендовать использование томосинтеза в качестве метода выбора в диагностике остеохондропатии головки бедренной кости.

Ключевые слова: томосинтез, рентгенография, дети и подростки, остеохондропатия, болезнь Легга – Кальве – Пертеса

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-14-22



По данным официальной статистики, в структуре общей патологии населения Российской Федерации болезни костно-мышечной системы занимают третье место, при этом в 2014 г. заболеваемость составила 13562,9 на 100 тыс. населения, а темп прироста за пятилетний период – 8,5% [1].

Несмотря на то что на долю остеохондропатии головки бедренной кости приходится 2,9% от всех заболеваний костно-мышечной системы и 25% патологии тазобедренного сустава, эта проблема требует особого внимания, поскольку несвоевременная диагностика приводит к инвалидизации пациента [2].

Болезнь Легга – Кальве – Пертеса – патология головки бедренной кости, патогенез которой заключается в нарушении кровоснабжения хряща бедренной кости с постепенным развитием некроза эпифиза. В разное время в качестве причин ее возникновения рассматривали нарушение симпатической иннервации внутрикостных сосудов головки, наличие триггерного инфекционного агента и ряд других, однако все выдвигавшиеся гипотезы были опровергнуты, не найдя практического подтверждения. Сегодня предполагается полиэтиологичность процесса [3].

Наиболее часто клинические проявления болезни Легга – Кальве – Пертеса отмечаются в возрастном периоде с 4 до 8 лет [4].

К одному из существенных факторов, влияющих на характер и исход лечения, а также прогноз заболевания, относят полную и своевременную диагностику. Особенно важно выявление заболевания на ранних стадиях – именно в этом случае при назначении адекватной терапии можно достичь наиболее полного восстановления костных структур у большинства пациентов и избежать инвалидизации. Ранняя диагностика заболеваний костно-суставной системы у детей и подростков представляет еще большие трудности, чем у взрослых пациентов. Это связано с возрастными особенностями строения суставов, а также незавершенным процессом оссификации [5].

Рентгенологическое исследование в двух проекциях остается одним из наиболее востребованных методов визуализации, поскольку выполняет роль первичной диагностики. Однако нередко ограничения метода преобладают над диагностической ценностью. Сложности вызывает интерпретация изображения объемного объекта вследствие суммационного эффекта, что требует использования дополнительных укладок и прицельных снимков и ведет к увеличению дозы облучения [6, 7].

Преодолеть суммационный эффект позволяет новая рентгеновская методика томосинтеза, представляющая собой развитие линейной томографии, где вместо рентгеновской пленки используется плоская панель-детектор, фиксирующая низкодозовые экспозиции, которые математически обрабатываются в серию тонких срезов, благодаря чему четко визуализируется структура ткани [8]. Сегодня применение методики томосинтеза в ортопедии у детей и подростков весьма ограничено, вероятнее всего, вследствие недостатка теоретических аспектов и алгоритмов ее использования [9].

Цель – уточнение рентгеновской семиотики болезни Легга – Кальве – Пертеса при стандартной цифровой рентгенографии и томосинтезе на разных стадиях заболевания, а также сравнение диагностической эффективности методик.

Материал и методы

Обследованы 86 пациентов в возрасте от 5 до 12 лет с остеохондропатией головки бедренной кости в различных стадиях болезни Легга – Кальве – Пертеса. Стадии заболевания – с I по V – были выставлены клинически на основании подробно собранного анамнеза, жалоб, клинического осмотра и данных рентгенологического исследования. Большинство были мальчики – 65 (76%), девочек была 21 (24%). По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: I стадия диагностирована у 24, II – у 20, III – у 20, IV и V стадии – у 22 больных.

Пациенты были разделены на две равные по численности группы ($n_1=43$, $n_2=43$). Детям из первой группы были сделаны стандартные рентгеновские снимки в двух проекциях (в прямой и по Лаунштейну), а из второй выполнен томосинтез в прямой проекции. Исследование проведено на рентгенодиагностическом аппарате FDR AcSelerate 200 (Fujifilm, Япония) с функцией томосинтеза. Укладка и исследование пациентов при стандартной рентгенографии и томосинтезе выполнены в соответствии с разработанным общепринятым международным стандартом этических норм и качества научных исследований. Проведение исследования одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 10-14 от 27.11.2014). Родителями всех пациентов подписано информированное согласие на проведение исследования.

Использованы следующие физико-технические параметры съемки:

- расстояние облучения (SID) – расстояние сканирования от трубки до плоской панели – 100 см;

Васильев Александр Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, генеральный директор¹

Карпов Сергей Сергеевич – аспирант кафедры лучевой диагностики²
✉ 121108, г. Москва, ул. Пивченкова, 3/1–6, Российская Федерация. Тел.: +7 (906) 747 76 31. E-mail: sergey.s.karpov@gmail.com

¹ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики»; 109431, г. Москва, ул. Авиаконструктора Миля, 15/1, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

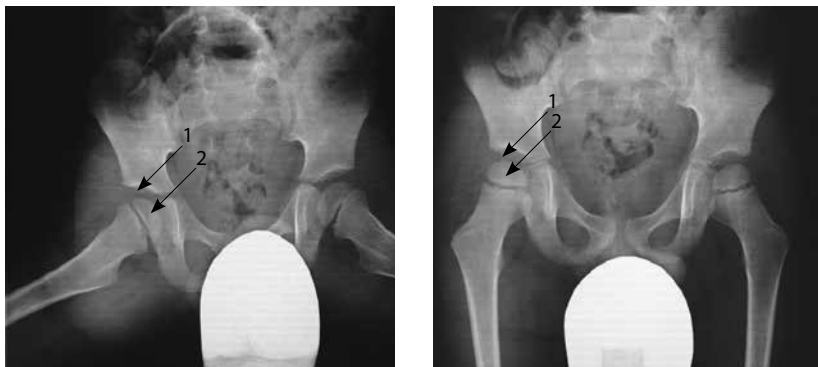


Рис. 1. Рентгенологические признаки I стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса; 1 – минимальное расширение суставной рентгеновской щели, 2 – сохранение формы головки бедренной кости



Рис. 2. Признаки I стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса, выявленные с помощью методики томосинтеза; 1 – минимальное уплотнение головки правой бедренной кости, 2 – уплощение внутреннего полюса эпифиза правой бедренной кости

- угол отклонения трубки – 35 градусов;
- расстояние центрального среза (мм) – в зависимости от возраста пациента;
- высота сканируемого объекта (мм) – в зависимости от возраста пациента;
- интервал между срезами – толщина среза – 4 мм;
- ток рентгеновской трубки при стандартной рентгенографии – 170 мА, при томосинтезе – 200 мА;
- напряжение при использовании стандартной рентгенографии и томосинтезе – 81 кВ;
- размер кадра (раскрытие коллиматорной щели) – 18 × 20 см.

Подсчет всех статистических показателей выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics v22. Для качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (в %) значения. Оценку информативности различных методов исследования у больных с верифицированным диагнозом проводили по следующим показателям: чувствительность, специфичность, точность, а также прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

Результаты

При поступлении все дети с I стадией болезни Легга – Кальве – Пертеса ($n_1 = 12$, $n_2 = 12$) предъявляли жалобы на непостоянную боль в области тазобедренного сустава и периодическую хромоту. У 6 из них дополнительно при опросе выявлены жалобы на боль в области коленного сустава.

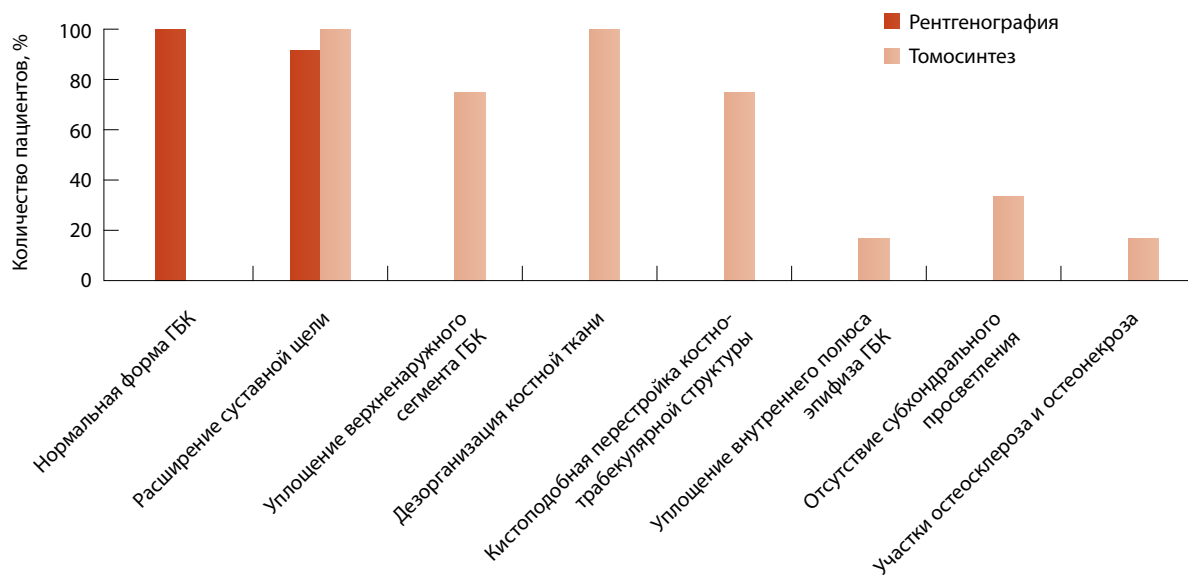


Рис. 3. Частота выявления изменений бедренной кости у пациентов с I стадией болезни Легга – Кальве – Пертеса с помощью стандартной цифровой рентгенографии и томосинтеза; ГБК – головка бедренной кости



Во всех случаях наблюдались умеренные болезненные ощущения при пальпации и перкуссии в проекции головки бедренной кости, а также большого вертела. Объем движений в тазобедренном суставе у всех пациентов данной группы был умеренно ограничен за счет отведения и внутренней ротации.

При оценке рентгенограмм патологические изменения костной ткани не обнаружены. Во всех случаях форма головки бедренной кости сохранялась в пределах нормы. При этом у большинства пациентов (91,7%) отмечено минимальное расширение рентгеновской суставной щели вследствие наличия выпота (рис. 1).

На снимках, полученных с помощью методики томосинтеза, у всех детей с I стадией болезни Легга – Кальве – Пертеса визуализировалось минимальное уплотнение костной структуры на стороне поражения в субхондральном отделе головки бедренной кости. У 9 пациентов наблюдалась кистоподобная перестройка костно-трабекулярной структуры. В 2 случаях отмечалось уплощение внутреннего полюса эпифиза и увеличение суставной щели до 3 мм, что указывало на начало «проседания» головки бедра. В 8 наблюдениях на снимке в прямой проекции отсутствовало субхондральное просветление. Кроме того, у 2 детей определялись четкие участки остеосклероза и мелкие участки остеонекроза в головке и шейке бедренной кости. Конгруэнтность суставных поверхностей во всех случаях была сохранена. Выпот в суставной

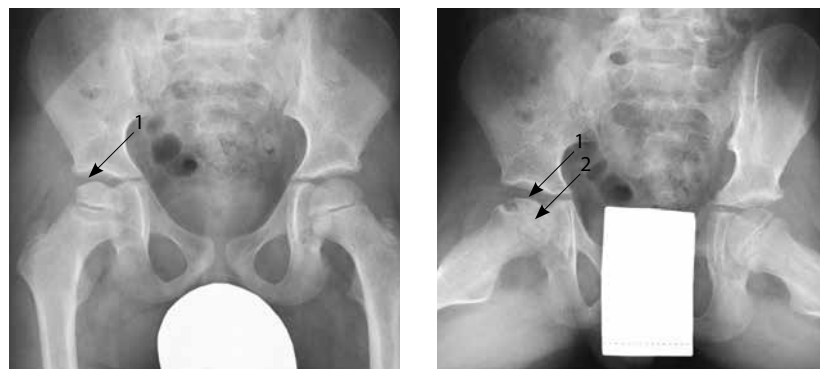


Рис. 4. Рентгенологические признаки II стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса; 1 – расширение суставной щели, 2 – снижение высоты головки бедренной кости (только в проекции по Лаунштейну)



Рис. 5. Признаки II стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса, выявленные с помощью методики томосинтеза; 1 – участки остеосклероза, 2 – снижение объема костной ткани головки бедренной кости, 3 – участки остеонекроза

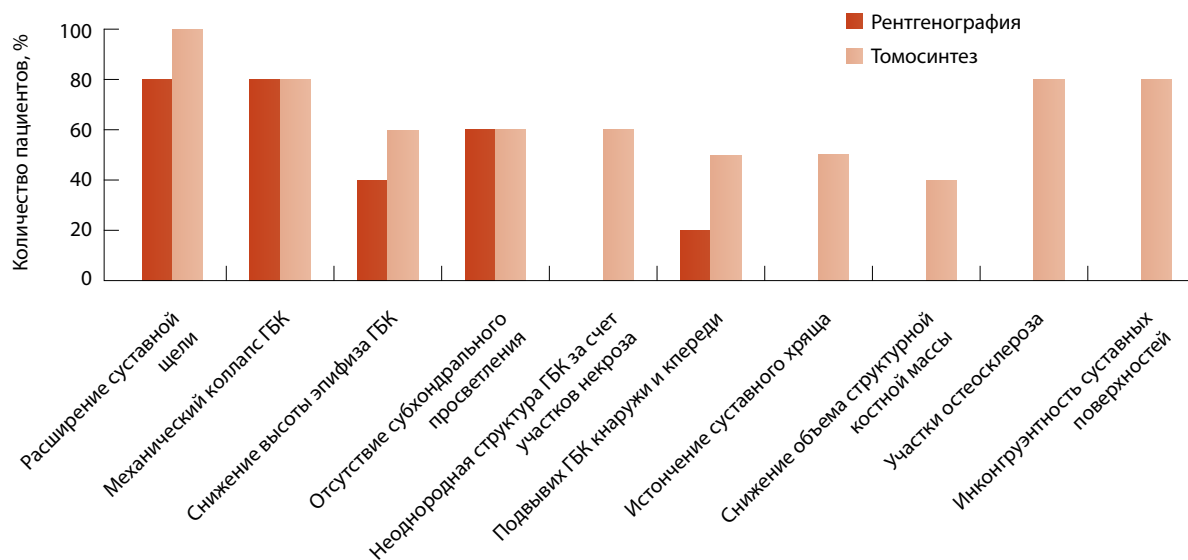


Рис. 6. Частота выявления изменений тазобедренного сустава у пациентов со II стадией болезни Легга – Кальве – Пертеса с помощью стандартной цифровой рентгенографии и томосинтеза; ГБК – головка бедренной кости

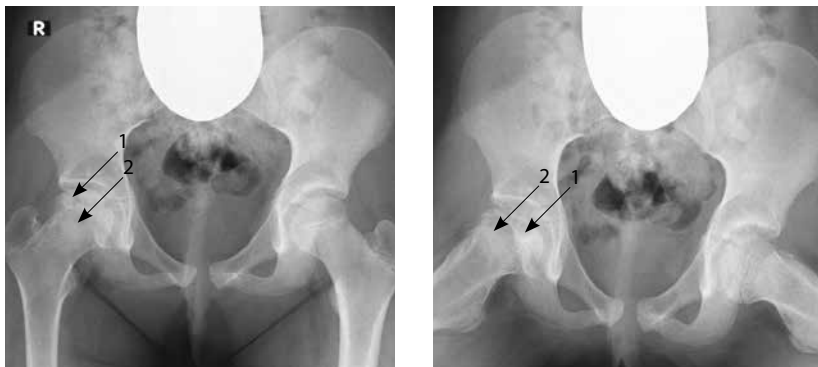


Рис. 7. Рентгенологические признаки III стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса; 1 – участки просветления в головке правой бедренной кости, 2 – минимальное расширение и укорочение шейки бедра



Рис. 8. Признаки III стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса, выявленные с помощью методики томосинтеза; 1 – фрагментация головки левой бедренной кости, 2 – выпот в полости сустава

капсуле и, соответственно, расширение суставной щели определены у всех пациентов данной группы (рис. 2).

Мы сопоставили частоту выявления изменений бедренной кости в I стадию заболевания с помощью различных методов диагностики (рис. 3). Оказалось, что патологические изменения тазобедренного сустава в большинстве случаев обнаружены с помощью методики томосинтеза, а метод рентгенографии был малоэффективным, поскольку позволял лишь по косвенным признакам заподозрить наличие выпота в суставе.

Пациенты со II стадией асептического некроза головки бедренной кости ($n_1=10, n_2=10$) предъявляли жалобы на постоянную боль в тазобедренном суставе (беспокоила в течение 3–6 месяцев), интенсивность которой возрастала при физической нагрузке ($n_1=8, n_2=8$). У 6 детей была боль, иррадиирующая в коленный сустав. При осмотре у 3 пациентов была выявлена гипотрофия мышц бедра. Пальпация и перкуссия в проекции головки бедра и большого вертела вызывали боль у всех детей этой группы. Кроме того, во всех наблюдениях отмечалось ограничение подвижности в пораженном суставе, при этом чаще выявлялось ограничение внутренней ротации ($n_1=8, n_2=8$).

При анализе рентгенограмм больных со II стадией заболевания (рис. 4) в 8 наблюдениях определялось сдавление головки бедренной кости и расширение суставной щели. Более чем

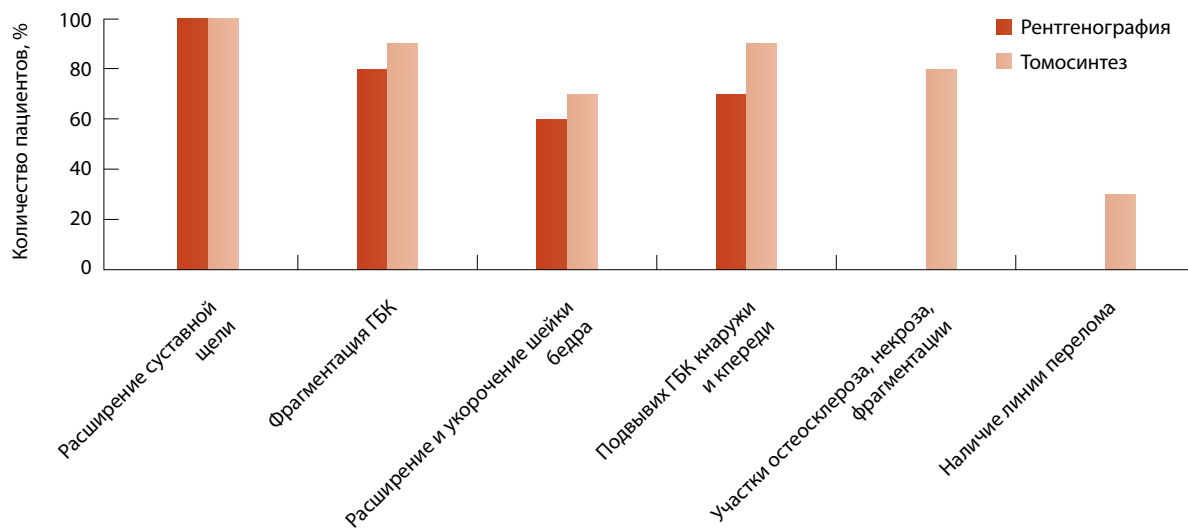


Рис. 9. Частота выявления изменений тазобедренного сустава у пациентов с III стадией болезни Легга – Кальве – Пертеса с помощью стандартной цифровой рентгенографии и томосинтеза; ГБК – головка бедренной кости

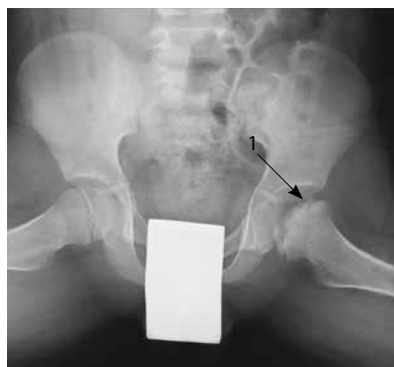


Рис. 10. Рентгенологические признаки IV стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса; 1 – грибовидная деформация головки левой бедренной кости, 2 – расширение и укорочение шейки бедра

Рис. 11. Рентгенологические признаки V стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса; 1 – грибовидная деформация головки левой бедренной кости, 2 – расширение и укорочение шейки бедра

в половине случаев ($n_1=6$, $n_2=6$) визуализировалось отсутствие субхондрального просветления. Снижение высоты эпифиза и уплотнение структуры головки бедра наблюдалось у 4 детей. Вместе с тем в 2 случаях на рентгеновских снимках в прямой проекции патологические изменения не визуализировались.

На снимках, полученных с использованием методики томосинтеза, отмечалось значительное (до 40%) снижение объема костной ткани (в сравнении с интактным участком). У всех пациентов ($n_2=10$) визуализировались признаки внутрисуставного выпота, а в 8 случаях – участки остеосклероза. Кроме того, у 6 детей были выявлены мелкие участки остеонекроза в головке бедра. Нарушение конгруэнтности края головки бедра и вертлужной впадины обнаружено у 8 пациентов данной группы (рис. 5).

Анализ показал: с помощью стандартной рентгенографии расширение суставной щели и снижение высоты эпифиза бедренной кости выявлялись чаще, чем с помощью томосинтеза (рис. 6).

При обследовании детей с III стадией остеохондропатии головки бедренной кости установлено, что все они ($n_1=10$, $n_2=10$) предъявляли жалобы на боль в тазобедренном суставе и непостоянную хромоту. Во время объективного осмотра у всех пациентов данной группы была выявлена выраженная гипотрофия мышц пораженной конечности, боль при пальпации и перкуссии в проекции тазобедренного сустава и большого вертела. Объем движений в пораженном суставе во всех случаях был значительно ограничен – в положении сгибания до 90° угол отведения не превышал 45° , внутренняя ротация обычно ограничивалась 15° , а разгибание бедра

ограничено до 10° . Следует также отметить, что все движения в пораженном суставе были весьма болезненны.

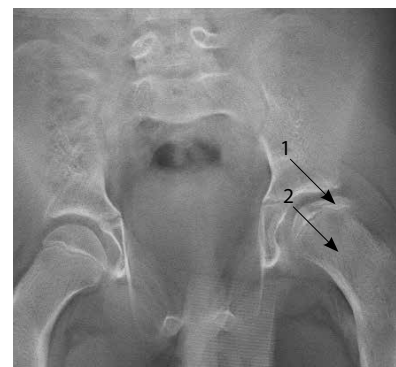


Рис. 12. Признаки IV стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса, выявленные с помощью методики томосинтеза; 1 – однородная структура сниженной по высоте грибовидно деформированной головки бедренной кости, 2 – укорочение и расширение шейки бедренной кости



Рис. 13. Признаки V стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса, выявленные с помощью методики томосинтеза; 1 – однородная структура сниженной по высоте грибовидно деформированной головки бедренной кости, 2 – укорочение и расширение шейки бедренной кости

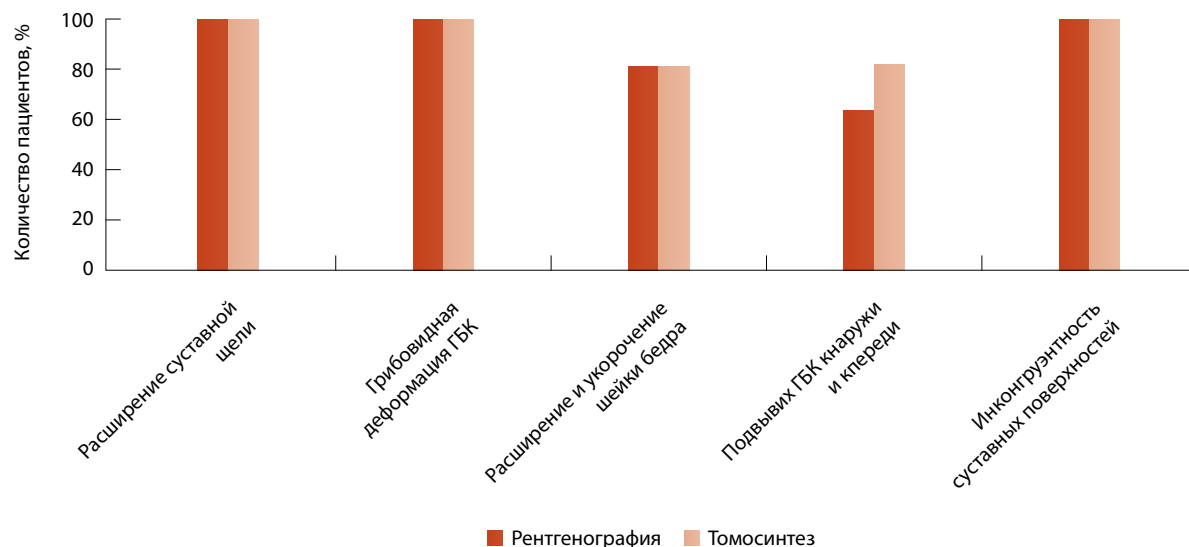


Рис. 14. Частота выявления признаков IV и V стадии болезни Легга – Кальве – Пертеса с помощью стандартной цифровой рентгенографии и томосинтеза; ГБК – головка бедренной кости

На рентгенограммах у всех пациентов головка бедренной кости была равномерно гомогенно затемнена, а ее костный рисунок не визуализировался. При этом в 80% случаев отмечалось снижение высоты головки бедра. Суставная щель была расширена у всех пациентов. В 60% наблюдений помимо «проседания» головки бедренной кости на снимках выявлялось укорочение ее шейки (рис. 7).

Согласно результатам анализа снимков, полученных с применением методики томосинтеза, у всех детей имелся внутрисуставной выпот и расширение суставной щели. В 90% случаев отмечалась фрагментация головки бедра на несколько бесструктурных изолированных фрагментов неправильной формы. Контуры этих участков были резко отграничены и неровны, особенно со стороны шейки. Затемнения на

снимке соответствовали разрастаниям соединительной ткани. У 70% пациентов выявлено утолщение и укорочение шейки бедра (рис. 8).

Как видно из данных рис. 9, частота выявления симптомов болезни Легга – Кальве – Пертеса (фрагментация головки бедренной кости, расширение и укорочение шейки бедра, а также подвывих головки бедра) с помощью рентгенографии была меньше, чем при использовании томосинтеза.

С IV и V стадиями заболевания обследованы 22 пациента ($n_1 = 11$, $n_2 = 11$). Все они при поступлении предъявляли жалобы на боль и ограничение подвижности в тазобедренном суставе, хромоту. При объективном осмотре отмечено ограничение внутренней ротации у 8, отведения бедра – у 9 пациентов. Кроме того, у большинства пациентов данной группы ($n_1 = 7$, $n_2 = 7$) выявлена гипотрофия мышц пораженной конечности.

При анализе рентгенограмм у всех детей определялся выпот в полость сустава и деформация головки бедренной кости. Остальные рентгенологические признаки заболевания наблюдались реже, однако остеохондропатия головки бедра в IV и V стадиях была диагностирована во всех случаях (рис. 10 и 11), так же как и при исследовании с помощью методики томосинтеза (рис. 12 и 13). Частота выявления всех признаков заболевания в данную стадию с помощью различных методов лучевой диагностики была сопоставимой (рис. 14). Следовательно, исходом асептического некроза головки бедра

Сравнительный анализ эффективности использованных методик лучевой диагностики болезни Легга – Кальве – Пертеса

Показатель, %	Рентгенография	Томосинтез
Чувствительность	70,3	92,4
Специфичность	71,2	93,1
Точность	73,3	91,8
Прогностичность положительного результата	75,2	87,2
Прогностичность отрицательного результата	55,6	79,2



становится ее грибовидная деформация, подвывих кнаружи и кпереди, что убедительно доказывают результаты рентгенографии, а данные томосинтеза дополняют исследование.

Что касается эффективности использованных методик визуализации, по всем анализируемым параметрам томосинтез продемонстрировал большую чувствительность, специфичность и точность, а также прогностическую ценность в отношении положительных и отрицательных результатов (таблица).

По данным зарубежных авторов, методика томосинтеза в диагностике патологии суставов сопоставима по информативности с компьютерной томографией, которая считается «золотым стандартом» в диагностике патологии костной структуры. Однако использование томосинтеза имеет важное преимущество: исследование выполняется на том же рентгенодиагностическом

аппарате, то есть оно быстрее и безопаснее для пациента, так как дозовая нагрузка, благодаря оптимизации физико-технических параметров, снижается до 25 раз по сравнению с компьютерной томографией [10–12].

Заключение

Томосинтез превосходит стандартную цифровую рентгенографию по всем показателям информативности и обладает существенным преимуществом перед стандартной рентгенографией – с его помощью можно получать большее количество томограмм без суммационного эффекта, при этом визуализируются как передняя, так и задняя поверхности эпифиза бедренной кости. Это позволяет рекомендовать методу томосинтеза в качестве метода выбора при диагностике остеохондропатии головки бедренной кости. ©

Финансирование исследования и конфликт интересов

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Литература

1. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/doklad-o-sostoyanii-zdorovya-naseleniya-i-organizatsii-zdravoohraneniya-po-itogam-deyatelnosti-organov-ispolnitelnoy-vlasti-subektov-rossiyskoy-federatsii-za-2014-god> (дата обращения: 06.01.2017).
2. Выборнов ДЮ, Гуревич АИ, Тихоненко ТИ, Лозова ЯЮ, Гуревич АБ. Динамическая ультрасонография в комплексной диагностике и лечении болезни Пертеса у детей. *Детская хирургия*. 2010;(6):6–8.
3. Крутикова НЮ, Виноградова АГ. Болезнь Легга – Кальве – Пертеса. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(5):548–52. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1437.
4. Loder RT, Skopelja EN. The epidemiology and demographics of legg-calvé-perthes' disease. *ISRN Orthop*. 2011;2011:504393. doi: 10.5402/2011/504393.
5. Дрантусова НС. Комплексная лучевая диагностика диспластического коксартроза у детей. *Врач-аспирант*. 2010;40(3.1):151–5.
6. Боголепова НН, Ростовцев МВ. Опыт использования томосинтеза в детском лечебном учреждении. *Медицинская визуализация*. 2010;(2):67–72.
7. Солодкий ВА, Рожкова НИ, Мазо МЛ. Новейшие технологии в диагностике заболеваний молочной железы. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология и радиология*. 2012;(4):8–11.
8. Баранов ВА. Нелинейные структурно-ориентированные методы обработки изображений для неразрушающего контроля. Дис. ... д-ра техн. наук. Томск; 2014. 288 с.
9. Карпов СС. Возможности методики томосинтеза в исследовании костей и суставов у детей и подростков (обзор литературы). *Радиология – практика*. 2015;(4):42–9.
10. Simoni P, Gérard L, Kaiser MJ, Ribbens C, Rinkin C, Malaise O, Malaise M. Use of tomosynthesis for detection of bone erosions of the foot in patients with established rheumatoid arthritis: comparison with radiography and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(2):364–70. doi: 10.2214/AJR.14.14120.
11. Xia W, Yin XR, Wu JT, Wu HT. Comparative study of DTS and CT in the skeletal trauma imaging diagnosis evaluation and radiation dose. *Eur J Radiol*. 2013;82(2):e76–80. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.09.008.
12. Ha AS, Lee AY, Hippe DS, Chou SH, Chew FS. Digital Tomosynthesis to Evaluate Fracture Healing: Prospective Comparison With Radiography and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(1):136–41. doi: 10.2214/AJR.14.13833.

References

1. The report on populational health and health-care system organization based on the results of activities by the executive bodies of the subjects of the Russian Federation in 2014 [Internet]. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/doklad-o-sostoyanii-zdorovya-naseleniya-i-organizatsii-zdravoohraneniya-po-itogam-deyatelnosti-organov-ispolnitelnoy-vlasti-subektov-rossiyskoy-federatsii-za-2014-god> (Date of access: 06.01.2017). Russian.
2. Vybornov DYU, Gurevich AI, Tikhonenko TI, Lozovaya Yul, Gurevich AB. The use of dynamic ultrasonography for combined diagnostics and treatment of Legg-Calvé-Perthes disease in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2010;(6):6–8. Russian.
3. Krutikova NYu, Vinogradova AG. Legg-Calvé-Perthes disease. *Current Pediatrics*. 2015;14(5):548–52. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1437.
4. Loder RT, Skopelja EN. The epidemiology and demographics of legg-calvé-perthes' disease. *ISRN Orthop*. 2011;2011:504393. doi: 10.5402/2011/504393.
5. Drantusova NS. Complex beam diagnostics of children dysplastic coxarthrosis. *Postgraduate Doctor*. 2010;40(3.1):151–5. Russian.
6. Bogolepova NN, Rostovtsev MV. Experience of using tomosynthesis in the children's institution. *Medical Visualization*. 2010;(2):67–72. Russian.
7. Solodkiy VA, Rozhkova NI, Mazo ML. The newest technologies in diagnosis of breast disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya*. 2012;(4):8–11. Russian.
8. Baranov VA. Non-linear structure-oriented methods of image processing for non-destructive control [dissertation]. Tomsk; 2014. 288 p. Russian.



9. Karpov SS. Tomosynthesis in the study of the musculoskeletal system in children and adolescents (a review of the literature). *Radiology – Practice*. 2015;(4):42–9.
10. Simoni P, Gérard L, Kaiser MJ, Ribbens C, Rinkin C, Malaise O, Malaise M. Use of tomosynthesis for detection of bone erosions of the foot in patients with established rheumatoid arthritis: comparison with radiography and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(2):364–70. doi: 10.2214/AJR.14.14120.
11. Xia W, Yin XR, Wu JT, Wu HT. Comparative study of DTS and CT in the skeletal trauma imaging diagnosis evaluation and radiation dose. *Eur J Radiol*. 2013;82(2):e76–80. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.09.008.
12. Ha AS, Lee AY, Hippe DS, Chou SH, Chew FS. Digital Tomosynthesis to Evaluate Fracture Healing: Prospective Comparison With Radiography and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(1):136–41. doi: 10.2214/AJR.14.13833.

Efficacy analysis of tomosynthesis in the diagnosis of the femoral head osteochondropathy (Legg-Calvé-Perthes disease)

Vasil'ev A.Yu.¹ • Karpov S.S.²

Background: Despite the fact that the prevalence of the femoral head osteochondropathy is 2.9% of all bone and muscle disorders and 25% of the disorders of the hip joint, this problem demands special attention, while late diagnosis could lead to disability of the patient. **Aim:** To compare and clarify X-ray symptomatology of Legg-Calvé-Perthes disease found by standard digital radiography and by tomosynthesis. **Materials and methods:** Eighty six patients aged from 5 to 12 years with the femoral head osteochondropathy were allocated into two groups: 43 patients from the group 1 were assessed by standard two-plane digital radiography (frontal and Lauenstein projections), whereas 43 patients from the group 2 were assessed by direct plane tomosynthesis only. The investigations were performed with the X-ray machine FDR AcSelerate 200 (Fujifilm, Japan) with the function of tomosynthesis. Radiographic symptoms of the disease were assessed in the subgroups that were identified depending on the disease stage: 24 patients had stage I, 20 – stage II, 20 – stage III, and 22 – stages IV and V. **Results:** Standard radiography could not detect any bone abnormalities in any patient with stage I of Legg-Calvé-Perthes disease ($n_1 = 12$, 100%); however, by means of tomosynthesis, all patients from this subgroup ($n_2 = 12$, 100%) had minimally increased density on the affected side. In 9 (75%) patients, tomosynthesis showed cystiform remodeling of trabecular structure in subchondral parts of the femoral head of the affected hip, and in 2 (17%) patients, flattening of the inner epiphysis pole was visualized. At stage II of the disease standard radiography showed femoral

head compression with widening of the joint space in 8 (80%) patients, absence of subchondral lucency in 6 (60%), and increased density of the femoral head in 4 (40%). In all these patients ($n_2 = 10$, 100%) tomosynthesis showed signs of intra-articular effusion, in 6 (60%) cases there were areas of osteonecrosis, and in 8 (80%) cases, non-congruent edge of the femoral head and acetabulum. At stage III of the disease, all patients in whom standard radiography was performed ($n_1 = 10$, 100%) had homogeneous blurring of the femoral head with loss of its bony structure, and with the femoral neck shortening in 6 (60%) of them. With the use of tomosynthesis, all these patients ($n_2 = 10$, 100%) displayed synovial effusion, in 9 (90%) of cases, head fragmentation, and 7 (70%) patients had shortening and thickening of the femoral neck. Patients with stages IV and V had similar number of symptoms, excluding lateral subluxation of the femoral head (in 63.6% by standard radiography and in 81.8% by tomosynthesis). Accuracy, sensitivity and specificity of standard radiography were 73.3, 70.3, and 71.2%, whereas those of tomosynthesis 91.8, 92.4, and 93.1%. **Conclusion:** Tomosynthesis is more accurate, sensitive, and specific and has better positive and negative prognostic values, compared to standard digital radiography. Tomosynthesis can be recommended as a method of choice for diagnosis of the femoral head osteochondropathy.

Key words: tomosynthesis, radiography, children and adolescents, osteochondropathy, Legg-Calvé-Perthes disease

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-14-22

Vasil'ev Aleksandr Yu. – MD, PhD, Professor, Head¹
Karpov Sergey S. – MD, Postgraduate Student, Chair of Radiology²
✉ 3/1–6 Pivchenkova ul., Moscow, 121108, Russian Federation. Tel.: +7 (906) 747 76 31.
E-mail: sergey.s.karpov@gmail.com

¹ Central Radiology Institute; 15/1 Aviakonstruktora Milya ul., Moscow, 109431, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation



Непрерывное мониторирование гликемии у детей с гликогенозами

Строкова Т.В.^{1,2} • Прохорова И.В.¹ • Сурков А.Г.¹ • Багаева М.Э.^{1,2} • Павловская Е.В.¹ • Таран Н.Н.^{1,2} • Зубович А.И.¹

Строкова Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии¹, заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии²

Прохорова Ирина Владимировна – аспирант¹
✉ 115446, г. Москва, Каширское шоссе, 21, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 613 71 01.
E-mail: irinav_m@bk.ru

Сурков Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии¹

Багаева Мадлена Энверовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии¹, ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии²

Павловская Елена Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии¹

Таран Наталия Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии¹, ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии²

Зубович Андрей Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии¹

Актуальность. Болезни накопления гликогена (гликогеновые болезни – ГБ, гликогенозы) – группа наследственных болезней углеводного обмена, характеризующихся избыточным накоплением гликогена в различных органах и тканях вследствие недостаточности или отсутствия ферментов, участвующих в процессах его расщепления. При установлении диагноза ГБ важна оценка тяжести состояния больного, степени тяжести и частоты гипогликемий, а также определение тактики диетологической поддержки для их предотвращения. **Цель** – оценка эффективности непрерывного мониторирования гликемии (НМГ) как нового метода диагностики гипогликемий у детей с печеночными формами ГБ и роли данного метода исследования для индивидуализации режима питания при этой патологии.

Материал и методы. Под наблюдением находился 51 ребенок с подтвержденным диагнозом ГБ в возрасте $6,9 \pm 0,7$ года, из них мальчиков – 36, девочек – 15. Среди пациентов с ГБ 33% имели I тип заболевания, 22% – III тип, 45% – VI и IX типы. Всем пациентам проводилось определение уровня гликемии путем оценки гликемического профиля и перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), НМГ в режиме реального времени. Анализ полученных результатов был проведен как в общей группе больных, так и в группах детей с различными типами ГБ. **Результаты.** Исследование гликемического профиля у детей с ГБ в дневные часы не выявило значимых отклонений от нормы. Быстрее в ходе ПГТТ уровень глюкозы снижали дети раннего возраста, а также пациенты с I типом заболевания, однако различия не достигли уровня статистической

значимости (у 11 пациентов (65% случаев) на 180-й минуте исследования зарегистрированы самые низкие показатели – $3,1 \pm 0,3$ ммоль/л, $p > 0,05$). Гипогликемия натощак в ходе ПГТТ выявлена у 4 (24%) детей с I типом ГБ и у 3 (13%) с VI, IX типами. Конечная гипогликемия наблюдалась у 13 (76%) пациентов с I типом, у 3 (27%) – с III типом, у 12 (55%) – с VI, IX типами ГБ. При НМГ гипергликемия ($10,2 \pm 0,3$ ммоль/л) наблюдалась в течение 1–1,5 часов после еды. Эпизоды гипогликемии зарегистрированы в ночные часы у 48 (94,1%) детей, что свидетельствует о необходимости организации дополнительных ночных кормлений. Максимальная суммарная длительность сниженных показателей глюкозы зарегистрирована при I типе болезни ($10,2 \pm 2,4$ часа). Анализ данных НМГ в зависимости от типа ГБ продемонстрировал: несмотря на сопоставимые показатели уровня глюкозы более тяжелые изменения выявляются при ГБ I типа (доля времени гипергликемии составила $10,2 \pm 2,3\%$, длительность $6,9 \pm 1,8$ часа, $p < 0,05$; доля времени гипогликемии – $13,5 \pm 2,6\%$, длительность $10,2 \pm 2,4$ часа). **Заключение.** Полученные данные отражают необходимость использования НМГ у всех пациентов с ГБ с целью выявления и профилактики гипогликемических состояний, что послужит основанием для формирования индивидуальных рекомендаций по диетотерапии.

Ключевые слова: гликогеновая болезнь, гипогликемия, непрерывное мониторирование глюкозы, глюкозотолерантный тест, гликемический профиль, дети

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

К болезням обмена веществ, протекающим с поражением печени, относится обширная группа наследственных заболеваний, возникающих в результате мутации структурных генов, под контролем которых осуществляется синтез различных функциональных белков организма. Клинические проявления генетических болезней печени чаще всего обусловлены накоплением, отсутствием или недостаточным синтезом в организме одного или нескольких метаболитов.

Болезни накопления гликогена (гликогеновые болезни – ГБ, гликогенозы) – группа наследственных болезней углеводного обмена, характеризующихся избыточным накоплением гликогена в различных органах и тканях вследствие недостаточности или отсутствия ферментов, участвующих в процессах его расщепления. Гликоген – высокомолекулярный полисахарид, основной источник энергии и резервуар углеводов в организме. Строение гликогена в виде открытой разветвленной структуры делает его легкодоступным для ферментов, которые осуществляют присоединение и отщепление мономеров и контролируют последовательность распада и синтеза гликогена [1]. При гликогенозах нарушена одна из важнейших функций печени – поддержание нормального уровня глюкозы в крови по причине отсутствия того или иного фермента, блокирующего распад гликогена до глюкозы. В зависимости от имеющегося дефекта фермента выделяют несколько типов заболеваний. К гликогенозам, протекающим с преимущественным поражением печени, относятся I, III, VI и IX типы.

Среди ГБ I типа (фон Гирке болезнь, нефромегалический гликогеноз, Гирке – Ван Кревьельда синдром, Гирке – Ван Кревьельда болезнь) выделяют несколько подтипов. В клинической практике чаще встречаются подтипы Ia и Ib, существование подтипов Ic и Id также постулируется [2–5]. Гликогеновую болезнь Ia типа вызывают мутации гена *G6PC*, кодирующего глюкозо-6-фосфатазу. Вследствие недостаточности данного фермента в печени, почках, слизистой оболочке кишечника [2, 6], а также, по некоторым данным, в островках β -клеток поджелудочной железы и желчном пузыре [7], гликоген не расщепляется, а накапливается в этих органах. Причиной возникновения ГБ Ib типа становятся мутации гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к его дефициту в печени, почках, слизистой оболочке кишечника [8].

Гликогеновая болезнь III типа, болезнь Кори, возникает в результате мутаций гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который имеет две каталитические единицы: амило-1,6-глюкозидазу и 4-альфа-глюканотрансферазу. В зависимости от экспрессии фермента в различных тканях выделяют два подтипа: у большинства больных диагностируют подтип IIIa, у них отмечается дефицит этого фермента в печени, мышцах, эритроцитах; у 15% пациентов встречается подтип IIIb, при котором дефицит гликоген-деветвящего фермента имеется только в печени [9–12]. При недостаточности этого фермента возможно расщепление гликогена лишь до ближайшей точки ветвления, но дальнейшего его распада не происходит. Это приводит к нарушению гликогенолиза и накоплению в клетках гликогена аномальной формы с укороченными наружными цепями.

Гликогеновая болезнь VI типа (болезнь Герса) обусловлена мутацией гена *PYGL*, кодирующего фосфорилазу в печени, эритроцитах и фибробластах [13, 14]. При недостаточности фосфорилазного комплекса замедляются процессы гликогенолиза и происходит накопление гликогена в тканях и клетках.

Гликогеновая болезнь IX типа развивается на фоне мутаций в генах *PHKA2* – подтипы IXa1 и IXa2, *PHKAB* – подтип IXb [15, 16], что ведет к недостаточности фермента фосфорилакиназы и, как следствие, к замедлению процесса распада гликогена и накоплению его в печени.

Клинически ГБ проявляются гипогликемией, задержкой роста, остеопорозом, поздним половым созреванием, увеличением живота, увеличением печени [7]. В ряде случаев происходит образование аденом печени.

Терапия больных ГБ зависит от степени ферментного нарушения и уровня гликемии, определяемых тяжестью течения. Патогенетическое лечение для данной группы заболеваний в настоящее время не разработано. Целью терапии служит устранение или уменьшение клинических проявлений и биохимических нарушений путем поддержания уровня глюкозы крови, улучшения функции печени, коррекции осложнений и сопутствующих заболеваний. В основе лечения лежит специфическая диетотерапия, включающая назначение сырого кукурузного крахмала. Данный вид крахмала медленно и непрерывно расщепляется до глюкозы под действием панкреатической липазы, что обеспечивает поддержание нормогликемии в течение более длительного интервала времени. Из рациона пациентов с ГБ



исключаются сахароза, фруктоза и галактоза. Строго ограничиваются фрукты, содержащие сахар. Вследствие нарушения обменных процессов нагрузка этими сахарами приводит к лактат-ацидозу, что еще более усугубляет течение заболевания.

Долгое время режим питания детей с ГБ определялся показателями перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Однако проведение ПГТТ имеет ограничения в связи с необходимостью как минимум 5–7-часового интервала в приеме пищи, что у данной группы пациентов невозможно из-за высокого риска развития гипогликемий. У взрослых пациентов в отношении контроля гликемии наиболее убедительны и многочисленны доказательства эффективности непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) в режиме реального времени (Continuous Glucose Monitoring in Real-Time – CGM-RT). В 2012 г. от имени Европейской ассоциации детских эндокринологов (European Society for Pediatric Endocrinology), Общества детских эндокринологов (Pediatric Endocrine Society) и Международной ассоциации по изучению диабета у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) опубликован консенсус по применению НМГ у детей и подростков [17, 18]. Авторы данного документа рекомендуют длительное использование НМГ у всех пациентов независимо от возраста. Для пациентов с ГБ НМГ представляется важным диагностическим и лечебным инструментом, который позволяет получать адекватную информацию об уровне гликемии, в первую очередь для определения режима питания. НМГ является методом оптимизации гликемического контроля во многих клинических ситуациях, особенно в случаях бессимптомной гипогликемии, высокой вариабельности гликемии, ночной гипогликемии и др. [19].

В России отсутствуют принятые на государственном уровне стандарты проведения НМГ в рамках оказания медицинской помощи населению. В США и Европе такие показания сформированы и базируются преимущественно на доказательствах эффективности и безопасности каждого из методов [18]. Метод признается всеми экспертами как «золотой стандарт» диагностики скрытых гипогликемий, верификации нарушения распознавания гипогликемии, а также определения истинной вариабельности гликемии в ходе клинических исследований [17].

Целью данной работы было мониторингирование уровня гликемии для индивидуализации режима

питания у детей с гликогенозами. Основные задачи включали определение динамики уровня гликемии у детей с ГБ при исследовании гликемического профиля, ПГТТ и НМГ; оценку значимости используемых методов у пациентов с данной патологией; разработку критериев режима питания детей с гликогенозами.

Материал и методы

В исследование включен 51 ребенок с подтвержденным диагнозом ГБ в возрасте $6,9 \pm 0,7$ года, из них мальчиков – 36, девочек – 15. Масса тела детей составила $25,3 \pm 2,5$ кг, рост – $113,1 \pm 4,2$ см.

Исследование проведено в соответствии со стандартами GCP (Good Clinical Practice) – одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 17 от 04.12.2015), получено информированное согласие законных представителей детей.

Обследованная группа детей разделена на три подгруппы в зависимости от типа ГБ (табл. 1).

Всем детям проводилось исследование гликемического профиля: определение уровня периферической глюкозы с использованием глюкометра OneTouch Ultra перед каждым приемом пищи до 22:00.

Пероральный глюкозотолерантный тест был выполнен также при использовании глюкометра OneTouch Ultra. Исследование проводилось натощак. После первого определения уровня глюкозы натощак больному давали выпить раствор глюкозы из расчета 1,75 г/кг веса (не более 50 г), после чего в течение 180 минут с частотой каждые 30 минут проводилось определение гликемии. Исследование могло быть прервано при резком снижении гликемии (менее 2 ммоль/л) или в случае появления клинических проявлений гипогликемии при более высоких показателях уровня глюкозы.

Таблица 1. Характеристика обследованной группы детей с гликогеновой болезнью (n = 51)

Показатель	Тип гликогеновой болезни		
	I	III	VI, IX
Количество пациентов, абс. (%)	17 (33)	11 (22)	23 (45)
Пол: М/Д	7/10	7/4	22/1
Возраст, годы	$6,3 \pm 1,07$	$8,5 \pm 1,8$	$6,6 \pm 1,1$
Вес, кг	$23,8 \pm 4,4$	$27,2 \pm 5,8$	$25,4 \pm 3,9$
Рост, см	$108,2 \pm 5,9$	$119,4 \pm 9,7$	$113,8 \pm 6,9$

М – мальчики, Д – девочки

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего (M ± m)

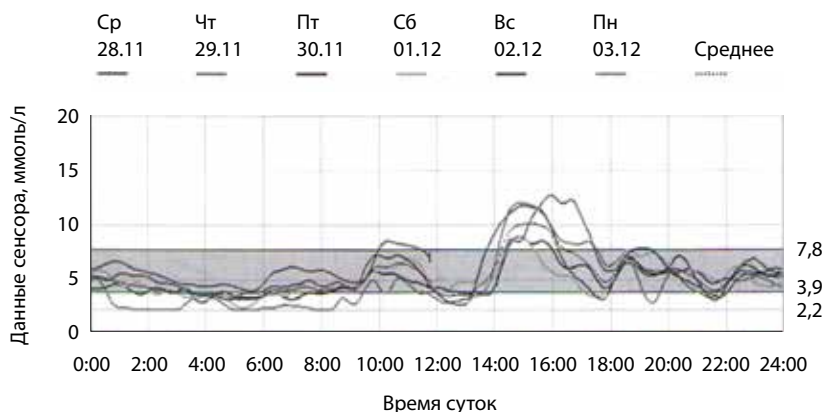


Рис. 1. Возможности анализа метода суточного мониторинга глюкозы при использовании устройства iPro2 CGM

Непрерывное мониторирование глюкозы в режиме реального времени осуществлялось при использовании устройства фирмы Medtronic iPro2 CGM (четвертое поколение приборов для CGMS)¹, Guardian Real-Time. Механизм действия прибора мониторирования основан на том, что сила тока «на сенсоре» устойчиво коррелирует с концентрацией глюкозы в капиллярной крови (в условиях стабильной гликемии изменения концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости могут опережать или отставать от изменений в капиллярной крови на 5–15 минут). Оценка результатов исследования проводится с использованием специального программного обеспечения. После внесения врачом данных дневника самоконтроля программа автоматически формирует несколько видов отчетов.

Метод расшифровки исследования позволяет провести анализ суточной гликемии при помощи отчета «Ежедневная сводка», определить уровень стандартного отклонения при помощи отчета «Совмещение ежедневных графиков» (рис. 1), провести анализ гликемии на фоне приемов пищи, дозированной физической нагрузки при получении отчета «Совмещение графиков во время приема пищи».

¹ <http://www.professional.medtronicdiabetes.com/iPro2-professional-cgm>

При НМГ общее количество значений сенсора составило $791 \pm 29,2$ в период исследования от 3 до 6 дней (в среднем $4,1 \pm 0,09$ дня). Показатель нормогликемии соответствует уровню 3,9–7,8 ммоль/л, уровень глюкозы ниже 3,9 ммоль/л определяет риск развития гипогликемических состояний, показатель более 7,8 ммоль/л свидетельствует о гипергликемии.

Анализ полученных результатов был проведен как в общей группе больных, так и в зависимости от типа ГБ. В связи с идентичными клиническими проявлениями VI и IX типов ГБ эти пациенты были объединены в одну группу.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей, количественные – средних показателей и ошибки среднего ($M \pm m$). Качественные характеристики сравнивали с использованием критерия Фишера. Уровень статистической значимости был принят при величине альфа 0,05.

Результаты

При проведении ПГТТ средние значения соответствовали нормальным (табл. 2), разброс показателей был достаточно большим.

Исследование гликемического профиля у детей с ГБ в дневные часы не выявило значительных отклонений от нормы. Как правило, уровень гликемии составлял не ниже 3,3–5,2 ммоль/л. Это связано с режимом питания данной группы детей: не менее 6–7 раз в день. Кроме того, у большинства детей в течение дня имели место перекусы, которые позволяют поддерживать уровень гликемии в рамках нормальных значений.

Анализ показателей ПГТТ в зависимости от возраста пациентов выявил: быстрее при проведении пробы снижают уровень глюкозы дети раннего возраста. На рис. 2 представлены данные динамики этого исследования у пациентов трех

Таблица 2. Результаты проведения перорального глюкозотолерантного теста

Глюкоза, ммоль/л	Время исследования						
	натощак	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Среднее*	$4,05 \pm 0,1$	$8,1 \pm 0,2$	$8,09 \pm 0,3$	$7,4 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,2$
Min значение	2,4	3,1	3,3	2,6	1,9	2,0	1,9
Max значение	6,5	11,4	13,3	11,3	8,6	9,6	7,4

*Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ($M \pm m$)



групп: в возрасте до 4 лет ($n=21$), от 4 до 10 лет ($n=17$) и старше 10 лет ($n=13$). В группе детей младше 4 лет снижение уровня гликемии менее 3 ммоль/л было зафиксировано у 14 из 21 (66,7%) пациентов, в возрасте от 4 до 10 лет – у 5 из 17 детей (29,4%), в старшей группе случаев гипогликемии менее 3 ммоль/л зарегистрировано не было ($p=0,4686$). Следует отметить, что у 3 детей раннего возраста исследование было завершено досрочно (в 2 случаях на 120-й минуте, в 1 – на 150-й) в связи с критическим снижением уровня глюкозы и риском развития гипогликемии.

Нагрузка глюкозой при всех исследуемых типах ГБ вызывает повышение содержания глюкозы в крови. Быстрый подъем уровня глюкозы после ее приема отмечался при всех типах ГБ (рис. 3). Наибольший подъем регистрировали у пациентов с I типом заболевания – $8,5 \pm 0,6$ ммоль/л. При этом типе более выраженным было и ее снижение к окончанию ПГТТ – $3,1 \pm 0,3$ ммоль/л, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Анализ частот изменения уровня гликемии в ходе проведения исследования представлен на рис. 4. Как видно из его данных, гипогликемия натощак в 4 (24%) случаях испытывали дети с I типом ГБ и 3 (13%) пациента с VI, IX типами. Конечная гипогликемия наблюдалась у 13 (76%) пациентов с I типом, у 3 (27%) в группе с III типом, у 13 (55%) – с VI, IX типами ГБ. Исследование досрочно было прекращено у 2 детей с I типом ГБ и у 1 ребенка с IX типом.

В отсутствие глюкозо-6-фосфатазы при I типе заболевания гликоген печени превращается не в глюкозу, что определяет более выраженные проявления гипогликемии, а в молочную кислоту, что проявляется хроническим лактат-ацидозом. Низкое содержание глюкозы в крови вызывает мобилизацию жирных кислот из жировой ткани вследствие снижения уровня инсулина и увеличивает синтез предшественников жиров. В крови увеличивается концентрация триглицеридов, отмечается выраженная дислипидемия. Реализация глюкозо-6-фосфата в цепных реакциях пентозофосфатного пути сопряжена с повышением уровня мочевой кислоты и формированием уратов. Таким образом, выраженная гипогликемия при I типе заболевания приводит к значительным нарушениям обменных процессов в организме ребенка.

При III типе ГБ гипогликемия имеет меньшую степень выраженности по сравнению с I типом, так как наружные ветви молекул гликогена могут подвергаться частичному расщеплению

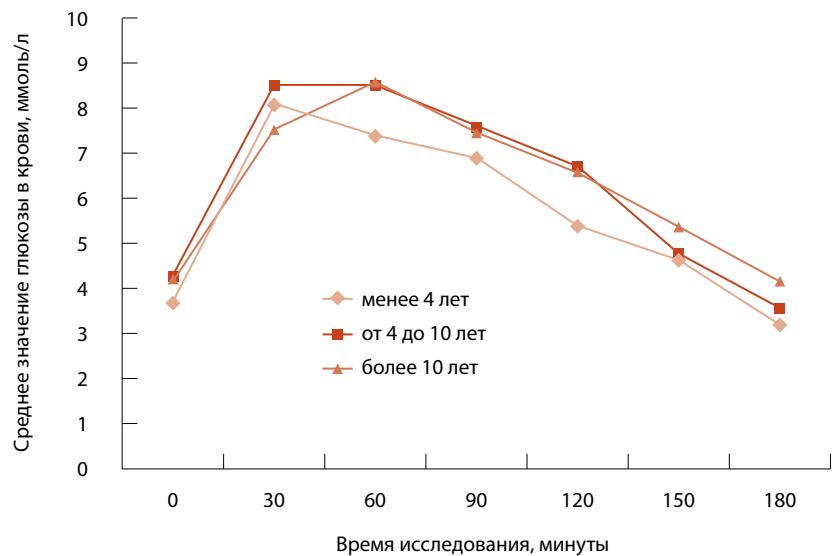


Рис. 2. Динамика показателей перорального глюкозотолерантного теста в зависимости от возраста детей

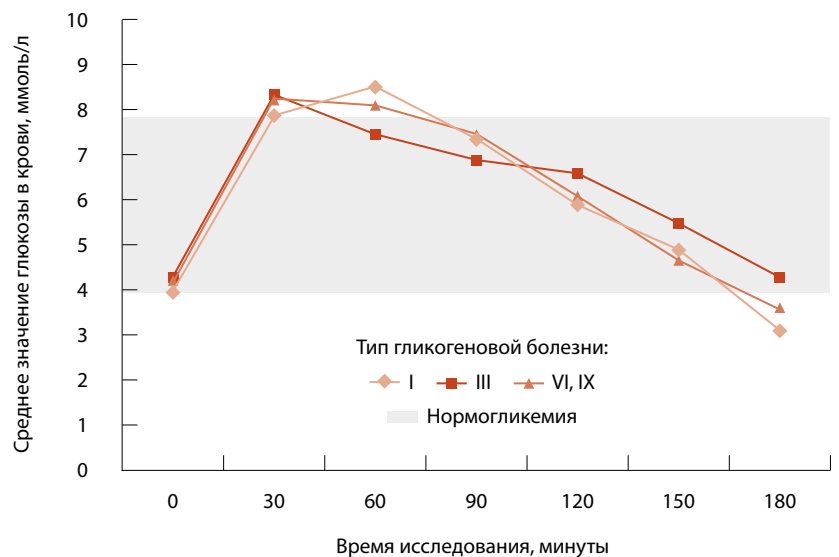


Рис. 3. Динамика гликемии при проведении перорального глюкозотолерантного теста в зависимости от типа заболевания

фосфорилазой, а активность ферментов глюконеогенеза при этом заболевании не изменяется.

Степень и частота выраженности гипогликемии при VI, IX типах меньше, чем при I типе, поскольку нарушения в обмене гликогена, вызванные дефектом фосфорилазы и киназы фосфорилазы, могут компенсироваться за счет глюконеогенеза.

При НМГ общее количество значений сенсора составило $791 \pm 29,2$ в период исследования от 3 до 6 дней (в среднем $4,1 \pm 0,09$ дня).

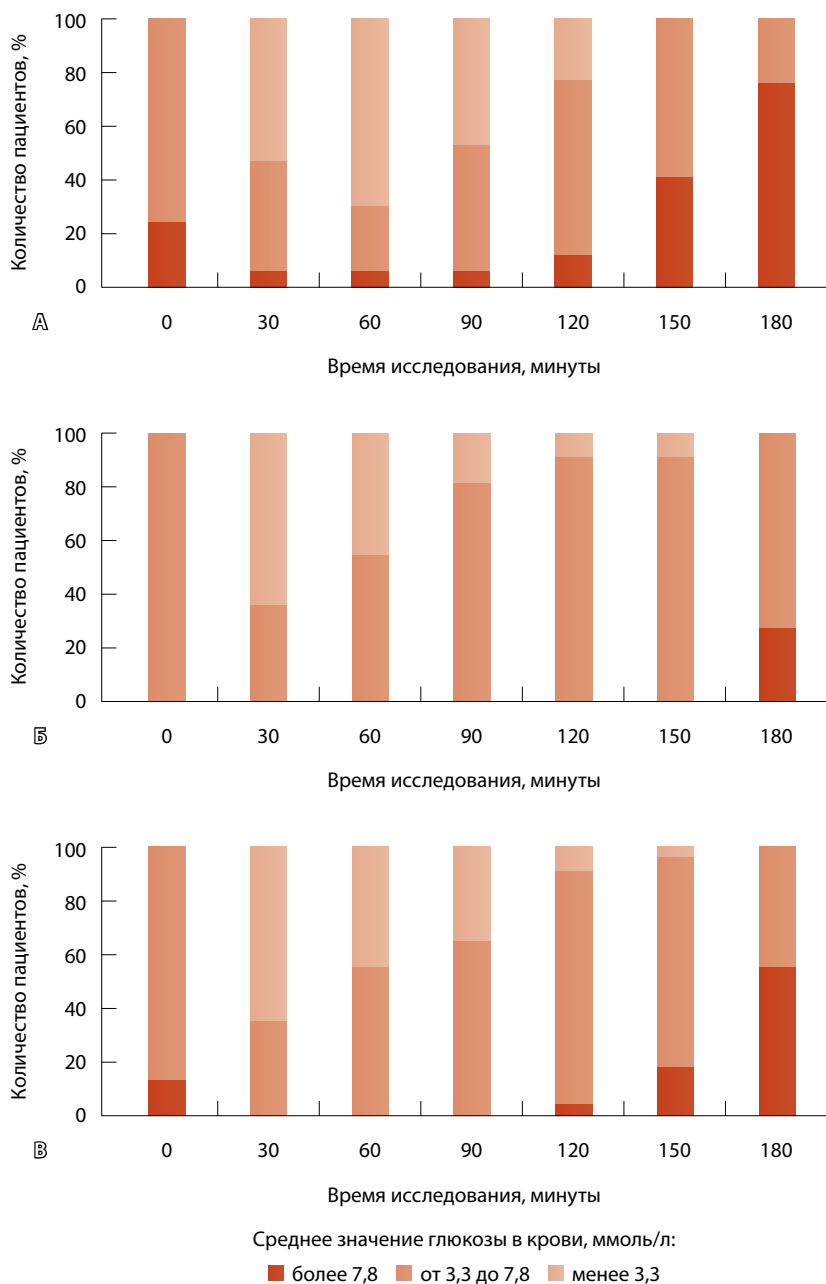


Рис. 4. Частота изменения уровня глюкозы в крови в разных точках исследования при проведении перорального глюкозотолерантного теста у детей с разным типом гликогеновой болезни: **А** – I, **Б** – III, **В** – VI и IX типы

В течение указанного времени средний показатель максимальных (превышающих референсные уровни) значений (более 7,8 ммоль/л) достигал $10,2 \pm 0,3$ ммоль/л, длительность составила $4,5 \pm 0,8$ часа ($7,1 \pm 1,1\%$ времени исследования) (рис. 5). При совмещении со временем приема пищи выявлено, что подъем гликемии наблюдался в течение 1–1,5 часа после еды. Эпизоды гипергликемии отмечались в среднем

$5,2 \pm 0,6$ раза в сутки у 36 (70,6%) детей обследованной группы.

Минимальные значения уровня глюкозы (в среднем $2,8 \pm 0,08$ ммоль/л) зарегистрированы у 48 (94,1%) из 51 ребенка. Длительность гипогликемии составила $8,6 \pm 1,3$ часа, или $12,9 \pm 1,7\%$ времени всего исследования. Среднее количество эпизодов снижения уровня глюкозы было $5,2 \pm 0,6$, и они приходились в основном на ночные часы, что сопровождалось повышенной потливостью детей во сне, частыми вздрагиваниями. Это свидетельствует о необходимости организации дополнительных ночных кормлений. Нормогликемия зарегистрирована в $80 \pm 2,1\%$ времени исследования (длительность ее составила $51,9 \pm 2,6$ часа).

Показатели гипогликемии и частота ее возникновения были идентичны при всех типах ГБ. Максимальная суммарная длительность сниженных показателей глюкозы зарегистрирована при I типе болезни (более 10 часов за весь период исследования). Значения гипергликемии статистически не различались в группах с разными типами ГБ, но при I типе длительность их была больше, что связано с частыми кормлениями данной группы детей, отсутствием в домашних условиях контроля уровня гликемии и страхом родителей перед тяжелыми приступами гипогликемий.

Анализ данных НМГ (табл. 3) в зависимости от типа ГБ показал, что несмотря на сопоставимые показатели уровня глюкозы, более тяжело протекал гликогеноз I типа.

В течение всего периода исследования состояние отклонений от нормы не выявлено у 3 детей (1 пациент с I типом, 2 – с III). У всех остальных пациентов зафиксированы эпизоды снижения уровня глюкозы. Нижняя граница референсных значений данного метода составляет 3,9 ммоль/л. Следует отметить, что использованный метод не позволяет определить уровень глюкозы менее 2,2 ммоль/л. В зависимости от результатов НМГ в подгруппах, составленных по типам ГБ, степень выраженности гипогликемии была разной. Условно мы выделили разные уровни гипогликемии (<2,5 ммоль/л; от 2,5 до 3 ммоль/л; от 3,1 до 3,8 ммоль/л) и проанализировали количество детей в зависимости от показателя снижения глюкозы. При I типе ГБ вдвое чаще, чем при других типах, встречались значительные снижения (<2,5 ммоль/л) уровня глюкозы (62,5%, 11 человек), умеренное снижение (от 2,5 до 3 ммоль/л) наиболее часто регистрировалось при III типе болезни (44,4%, 5 человек) и относительно низкое

**Таблица 3.** Показатели суточного мониторинга глюкозы в зависимости от типа гликогеновой болезни

Показатель	Тип гликогеновой болезни		
	I	III	VI, IX
Значения сенсора	785,5 ± 62,6	846 ± 69,1	767,7 ± 29,9
Количество дней	4,1 ± 0,2	4,5 ± 0,2	4 ± 0,09
Максимальные показатели гликемии			
гликемия, ммоль/л	10,6 ± 0,5	10,3 ± 0,9	9,7 ± 0,4
% времени	10,2 ± 2,3*	8,2 ± 2,5	4,3 ± 0,7
количество эпизодов	7,2 ± 1,3	4,8 ± 1,4	3,8 ± 1,6
длительность, ч	6,9 ± 1,8*	4,3 ± 1,8	2,6 ± 0,5
Минимальные показатели гликемии			
гликемия, ммоль/л	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,1
% времени	13,5 ± 2,6	14,4 ± 5,3	11,8 ± 2,5
количество эпизодов	5,8 ± 1,4	5,2 ± 1,3	4,7 ± 0,6
длительность, ч	10,2 ± 2,4	9,8 ± 3,5	7,1 ± 1,5
Нормогликемия			
% времени	79,5 ± 3,6	85,1 ± 5,8	85,9 ± 2,5
длительность, ч	47,9 ± 4,1	54,9 ± 8,6	53,4 ± 3,1

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ($M \pm m$)

* $p < 0,05$ при сравнении больных с I и VI, IX типами гликогеновой болезни

снижение (от 3,1 до 3,8 ммоль/л) чаще выявлялось при VI, IX типах (52,2%, 12 человек) (рис. 6).

При НМГ у всех 48 детей с зарегистрированными эпизодами гипогликемии их появление приходилось на ночные и предутренние часы. В дневное время снижение уровня глюкозы зарегистрировано у 17 (35,4%) пациентов: у 8 – с I типом ГБ, у 1 – с III и у 8 – с VI, IX.

Обсуждение

Для профилактики гипогликемий различной степени выраженности пациенты с ГБ должны поддерживать оптимальный уровень глюкозы крови. Он достигается при помощи частых дневных и ночных кормлений. В связи с отсутствием возможности постоянного контроля гликемии, негативным отношением детей к определению глюкозы в периферической крови («укол пальчика») многие родители, особенно при I типе заболевания, предпочитают увеличивать количество дневных кормлений, дозировку крахмала и недооценивают состояние гликемии в ночные часы. С этим и связаны выявленные различия.

Основой лечения детей с гликогенозами является диетотерапия. Из рациона исключаются

продукты, содержащие сахарозу (пищевой сахар), галактозу и фруктозу, поскольку эти углеводы вследствие обменных нарушений приводят к повышению уровня лактата, особенно при I типе ГБ [20, 21]. Рекомендуют частое дробное питание с одним или двумя ночными кормлениями – 7–8 раз в сутки в зависимости от тяжести гипогликемии, выявляемой при проведении ПГТТ (выше или ниже 2 ммоль/л). Неотъемлемой частью терапии считается кормление сырым кукурузным крахмалом, что дает хорошие результаты, начиная с 6–8-месячного возраста. В связи с тем, что кукурузный крахмал медленно и непрерывно расщепляется панкреатической амилазой, удовлетворительный уровень гликемии сохраняется более длительное время, в среднем 4,25 часа (в диапазоне от 2,5 до 6 часов), но это основано на результатах теста с нагрузкой крахмалом [22]. Использование НМГ позволило доказать у половины больных целесообразность уменьшения дозы кукурузного крахмала в дневные часы и увеличение частоты кормлений, особенно при I типе заболевания, до 2–3 в ночные часы. Разработка рациона и режима питания у детей с ГБ должна носить



Рис. 5. Длительность гипо-, гипер- и нормогликемии (% от общей продолжительности исследования)

персонализированный характер на основании контроля гликемии.

Использованные методы имеют большое диагностическое значение. Исследование гликемического профиля, в первую очередь у пациентов с наложением клинических проявлений острой респираторной вирусной инфекции или при обострении интеркуррентных заболеваний в домашних условиях, позволяет родителям самостоятельно проводить коррекцию питания. Пероральный глюкозотолерантный тест с нагрузкой глюкозой целесообразно проводить в условиях стационара в связи с высоким риском развития гипогликемии к концу исследования и необходимостью оказания медицинской помощи. Цель проведения данной пробы – определение толерантности к глюкозе, а также ее дозы для проведения заместительной терапии. Информативность метода высока. К недостаткам метода можно отнести сложности введения необходимой дозы глюкозы при проведении пробы у детей первого года жизни, необходимость забора крови в течение 180 минут с частотой каждые 30 минут, отсутствие информации о гликемии в ночные часы и в период дневного сна. Непрерывное мониторирование глюкозы позволяет контролировать ее в ночные часы, при введении новых продуктов и получении дозированной физической нагрузки, а также корректировать частоту ночных кормлений как самого уязвимого периода появления гипогликемий.

Заключение

Результаты НМГ свидетельствуют о снижении уровня глюкозы в крови у 94,1% больных с ГБ I, III, VI, IX типов. Наибольшее падение уровня глюкозы отмечалось в ночные и предутренние часы, менее выраженное снижение данного показателя

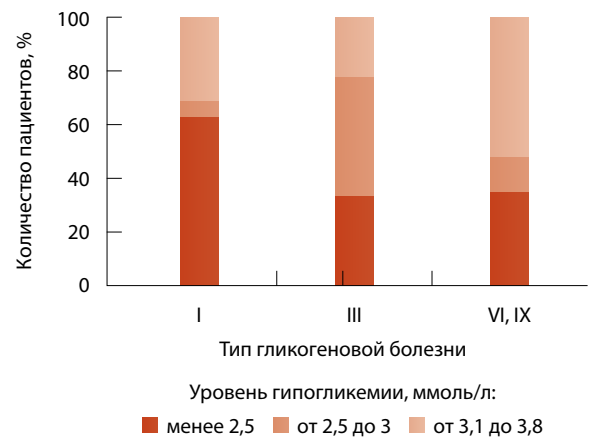


Рис. 6. Частота выявления разной степени гипогликемии у детей в зависимости от типа гликогеновой болезни

регистрировали у 34,1% детей при увеличении интервала между кормлениями. Резкое снижение уровня глюкозы сопряжено с риском развития угрожаемых для жизни пациента состояний, что требует оказания своевременной медицинской помощи.

Показанием к НМГ у пациентов с ГБ является оценка истинного состояния углеводного обмена и варибельности гликемии в течение суток, выявление скрытых гипогликемий, как и случаев ночной гипогликемии. Следует помнить, что в комплексной терапии ГБ при оценке гликемии очень важен подбор диеты (режима питания, дозы крахмала, глюкозы), модификации схемы медикаментозного лечения.

В нашей работе представлены данные диагностики гипогликемических состояний у детей с болезнями накопления гликогена с использованием методики круглосуточного мониторирования глюкозы, что позволило оптимизировать и индивидуализировать режим питания, изменить сроки назначения и дозирование кукурузного крахмала. С помощью метода НМГ можно наиболее точно оценивать эффективность диетотерапии (режим питания, качественный состав пищи) при составлении персонализированного рациона и разработке продуктов питания (напитки, кисели, печенье и т.д.) с заданным химическим составом, контролировать степень и частоту физической нагрузки, влияние интеркуррентных заболеваний и других факторов на уровень глюкозы у больных с ГБ. Всем пациентам с ГБ показано проведение круглосуточного мониторирования уровня глюкозы для оптимизации рациона и режима питания с целью профилактики гипогликемических состояний и улучшения качества жизни больных. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.



Литература

- Александрова ЛА, Михайлова ИА, Томсон ВВ. Специальные вопросы биологии человека: учебное пособие. СПб.: СПбГУ ИТМО; 2009. 99 с.
- Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1521–51.
- Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S10–9. doi: 10.1007/s00431-002-0998-5.
- Chen YT. Glycogen storage disease and other inherited disorders of carbohydrate metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th edition. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2319–23.
- Chen YT, Bali DS. Glycogen storage diseases. In: Fuchs J, Podda M, editors. *Encyclopedia of diagnostic genomics and proteomics.* New York: Marcel Dekker Inc.; 2004. p. 543–9.
- Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2541–53. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2541.
- Краснопольская КД. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: ООО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005. 364 с.
- Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011;6:27. doi: 10.1186/1750-1172-6-27.
- Shen J, Bao Y, Chen YT. A nonsense mutation due to a single base insertion in the 3'-coding region of glycogen debranching enzyme gene associated with a severe phenotype in a patient with glycogen storage disease type IIIa. *Hum Mutat.* 1997;9(1):37–40. doi: 10.1002/(SICI) 1098-1004 (1997)9:1<37::AID-HUMU6>3.0.CO;2-M.
- Shen J, Bao Y, Liu HM, Lee P, Leonard JV, Chen YT. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J Clin Invest.* 1996;98(2):352–7. doi: 10.1172/JCI118799.
- Shen J, Liu HM, Bao Y, Chen YT. Polymorphic markers of the glycogen debranching enzyme gene allowing linkage analysis in families with glycogen storage disease type III. *J Med Genet.* 1997;34(1):34–8.
- Endo Y, Horinishi A, Vorgerd M, Aoyama Y, Ebara T, Murase T, Odawara M, Podskarbi T, Shin YS, Okubo M. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J Hum Genet.* 2006;51(11):958–63. doi: 10.1007/s10038-006-0045-x.
- Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):785–91. doi: http://dx.doi.org/10.1086/301790.
- Chang S, Rosenberg MJ, Morton H, Francomano CA, Biasecker LG. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum Mol Genet.* 1998;7(5):865–70. doi: 10.1093/hmg/7.5.865.
- Hendrickx J, Willems PJ. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. *Hum Genet.* 1996;97:551–6. doi: 10.1007/BF02281858.
- Van den Berg IE, Berger R. Phosphorylase b kinase deficiency in man: a review. *J Inher Metab Dis.* 1990;13(4):442–51.
- Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W, Battelino T; Consensus Forum Participants. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(3):215–28. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00849.x.
- Филиппов ЮИ. Непрерывное мониторирование концентрации глюкозы крови в практике эндокринолога. Ожирение и метаболизм. 2012;9(4):15–22. doi: http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-5124.
- Тарасов ЮВ, Филиппов ЮИ, Борисова ЕА, Федорова ЕА, Майоров АЮ, Шестакова МВ. Технологии непрерывного мониторирования глюкозы: успехи и перспективы. *Проблемы эндокринологии.* 2015;61(4):54–72. doi: http://dx.doi.org/10.14341/probl201561454-72.
- Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4(1):95–102.
- Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):121–43. doi: 10.2174/1566524024605798.
- Варначева ЛН, Шабунина ЕИ, Лаврова АЕ, Коркотавили ЛВ, Сазанова НЕ, Абрамов СА, Дмитриева ГВ, Галова ЕА, Борисова ЕЮ. Метаболические заболевания печени у детей, диагностика и лечение. *Медицинский альманах.* 2010;(4):211–4.
- Aleksandrova LA, Mikhaylova IA, Tomson VV. Special questions of biology of a man. St. Petersburg: SPbGU ITMO; 2009. 99 p. Russian.
- Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1521–51.
- Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S10–9. doi: 10.1007/s00431-002-0998-5.
- Chen YT. Glycogen storage disease and other inherited disorders of carbohydrate metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th edition. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2319–23.
- Chen YT, Bali DS. Glycogen storage diseases. In: Fuchs J, Podda M, editors. *Encyclopedia of diagnostic genomics and proteomics.* New York: Marcel Dekker Inc.; 2004. p. 543–9.
- Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2541–53. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2541.
- Krasnopolskaya KD. Inherited metabolic diseases. Moscow: Tsentr sotsial'noy adaptatsii i reabilitatsii detey "Fokhat"; 2005. 364 p. Russian.
- Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011;6:27. doi: 10.1186/1750-1172-6-27.
- Shen J, Bao Y, Chen YT. A nonsense mutation due to a single base insertion in the 3'-coding region of glycogen debranching enzyme gene associated with a severe phenotype in a patient with glycogen storage disease type IIIa. *Hum Mutat.* 1997;9(1):37–40. doi: 10.1002/(SICI) 1098-1004 (1997)9:1<37::AID-HUMU6>3.0.CO;2-M.
- Shen J, Bao Y, Liu HM, Lee P, Leonard JV, Chen YT. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J Clin Invest.* 1996;98(2):352–7. doi: 10.1172/JCI118799.
- Shen J, Liu HM, Bao Y, Chen YT. Polymorphic markers of the glycogen debranching enzyme gene allowing linkage analysis in families with glycogen storage disease type III. *J Med Genet.* 1997;34(1):34–8.
- Endo Y, Horinishi A, Vorgerd M, Aoyama Y, Ebara T, Murase T, Odawara M, Podskarbi T, Shin YS, Okubo M. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III



- from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J Hum Genet.* 2006;51(11):958–63. doi: 10.1007/s10038-006-0045-x.
13. Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):785–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1086/301790>.
14. Chang S, Rosenberg MJ, Morton H, Francmano CA, Biesecker LG. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum Mol Genet.* 1998;7(5):865–70. doi: 10.1093/hmg/7.5.865.
15. Hendrickx J, Willems PJ. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. *Hum Genet.* 1996;97:551–6. doi: 10.1007/BF02281858.
16. Van den Berg IE, Berger R. Phosphorylase b kinase deficiency in man: a review. *J Inher Metab Dis.* 1990;13(4):442–51.
17. Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W, Battelino T; Consensus Forum Participants. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(3):215–28. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00849.x.
18. Philippov YI. Continuous monitoring of blood glucose in the practice of endocrinologist. *Obesity and Metabolism.* 2012;9(4):15–22. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-5124>.
19. Tarasov YV, Philippov YI, Borisova EA, Fedorova EA, Mayorov AY, Shestakova MV. Continuous glucose monitoring technologies: state of the art and future perspectives in view of artificial pancreas. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(4):54–72. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/probl201561454-72>.
20. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4(1):95–102.
21. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):121–43. doi: 10.2174/1566524024605798.
22. Warnatcheva LN, Shabunina EI, Lavrova AE, Korkotashvili LV, Sazanova NE, Abramov SA, Dmitrieva GV, Galova EA, Borisova EYu. Liver disease due to disorders of metabolism in children, diagnostic and therapy. *Medical Almanac.* 2010;(4):211–4. Russian.

Continuous glucose monitoring in children with glycogenosis

Strokova T.V.^{1,2} • Prokhorova I.V.¹ • Surkov A.G.¹ • Bagaeva M.E.^{1,2} • Pavlovskaya E.V.¹ • Taran N.N.^{1,2} • Zubovich A.I.¹

Rationale: Glycogen storage diseases (GSD, glycogenosis) are a group of hereditary disorders of carbohydrate metabolism that is characterized by excess glycogen accumulation in various organs and tissues due to deficiency or absence of glycogen-splitting enzymes. GSD diagnostics requires an assessment of the patient's health status, severity and frequency of hypoglycemia, as well as the choice of a strategy for nutritional support to prevent hypoglycemia. **Aim:** To assess efficacy of continuous glucose monitoring (CGM) as a new method to diagnose hypoglycemia in children with hepatic types of GSD and the role of this assessment method in personalization of nutritional regimen in these disorders. **Materials and methods:** The study included 51 child with confirmed diagnosis of GSD at the age of 6.9 ± 0.7 years, of them 36 boys and 15 girls. Thirty three percent of patients had GSD type I, 22% – type III, 45% – types VI and IX. All patients had their glycemic levels measured as glycemic profiles and oral glucose tolerance test (OGTT), as well as by means of real-time CGM. The results were analyzed both in the whole group of patients and in the groups with various GSD types. **Results:** Measurement of glycemic profiles in children with GSD at daytime did not detect any significant abnormalities. During OGTT, more rapid decline of glucose levels was seen in younger kids and in patients with GSD type I; however, the differences were not statistically significant (11 patients (65% of

cases) had the lowest glucose levels at 180 minutes of the test: 3.1 ± 0.3 mmol/L, $p > 0.05$). Fasting hypoglycemia in the OGTT was found in 4 (24%) children with GSD type I and in 3 (13%) children with GSD types VI and IX. Hypoglycemia at the end of the test was seen in 13 (76%) patients with GSD type I, in 3 (27%) with type III, and in 12 (55%) with types VI and IX. CGM showed hyperglycemia (10.2 ± 0.3 mmol/L) for 1 to 1.5 hours after a meal. Hypoglycemic episodes were registered at night time in 48 (94.1%) of children indicating the need for additional night feeding. Maximal total duration of low glucose levels was found in type I of the disease (10.2 ± 2.4 hours). Analysis of CGM results depending on GSD type showed that despite comparable glucose levels, more significant abnormalities are found in GSD type I (the proportion of hyperglycemic periods was $10.2 \pm 2.3\%$, their duration 6.9 ± 1.8 hours; the proportion of hypoglycemic periods was $13.5 \pm 2.6\%$, their duration 10.2 ± 2.4 hours, $p < 0.05$). **Conclusion:** The results obtained indicate the necessity to use CGM in all GSD patients to diagnose and prevent hypoglycemia that would be the basis to elaborate individual nutritional recommendations.

Key words: glycogen storage disease, hypoglycemia, continuous glucose monitoring, glucose tolerance test, glycemic profile, children

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32

Strokova Tatiana V. – MD, PhD, Professor of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition¹; Head of the Chair of Gastroenterology and Nutrition²

Prokhorova Irina V. – MD, Postgraduate Student¹
✉ 21 Kashirskoe shosse, Moscow, 115446, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 613 71 01.
E-mail: irinav_m@bk.ru

Surkov Aleksandr G. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition¹

Bagaeva Madlena E. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition¹; Assistant, Chair of Gastroenterology and Nutrition²

Pavlovskaya Elena V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition¹

Taran Nataliya N. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition¹; Assistant, Chair of Gastroenterology and Nutrition²

Zubovich Andrey I. – MD, PhD, Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition¹

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Влияние приема синбиотического комплекса, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG и фруктоолигосахариды, на динамику уровня фекального кальпротектина у детей первого года жизни

Мигачева Н.Б.¹ • Печкуров Д.В.¹ • Каганова Т.И.¹ • Сушкова Т.В.²

Мигачева Наталья Бегиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии, Институт профессионального образования¹

✉ 443084, г. Самара, ул. Ново-Вокзальная, 195–140, Российская Федерация. Тел.: +7 (927) 605 62 00. E-mail: nbmigacheva@gmail.com

Печкуров Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней¹

Каганова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Институт профессионального образования¹

Сушкова Татьяна Владимировна – врач-педиатр²

Актуальность. Поскольку клиническая эффективность пробиотиков и пребиотиков определяется их совокупным действием как на механизмы формирования иммунологической толерантности, так и на процессы воспаления в кишечнике и проницаемость кишечной стенки, одним из объективных методов оценки эффективности использования препаратов на основе пробиотических штаммов может быть определение уровня кальпротектина в кале.

Цель – оценить динамику уровня фекального кальпротектина в качестве показателя эффективности использования комплекса *Lactobacillus rhamnosus* GG с фруктоолигосахаридами для профилактики атопического дерматита у детей первого года жизни. **Материал и методы.** Шестьдесят здоровых новорожденных из группы риска по развитию аллергических заболеваний были рандомизированы методом конвертов на 2 группы: дети контрольной группы (n=31) получили общепринятые рекомендации по профилактике атопического дерматита, дети основной группы (n=29) получали дополнительно синбиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus* GG с фруктоолигосахаридами. Для оценки эффективности синбиотической терапии детям в возрасте 3 и 6 месяцев было проведено динамическое исследование уровня фекального кальпротектина. **Результаты.** При первичном

исследовании уровня кальпротектина в кале в возрасте 3 месяцев у всех детей выявлено значительное повышение этого показателя (среднее значение – $276,9 \pm 128,8$ мкг/г) по сравнению с нормативными значениями (менее 50 мкг/г). При проведении повторного исследования в 6 месяцев оказалось, что уровень фекального кальпротектина снижается у детей обеих групп (среднее значение – $75,8 \pm 55,3$ мкг/г). Однако значение среднего уровня фекального кальпротектина у детей основной группы, получавших синбиотик, было статистически значительно ниже, чем в контрольной группе: $48,6 \pm 38,5$ и $99,7 \pm 57,4$ мкг/г соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Выявленная нами динамика уровня фекального кальпротектина подтверждает положительную роль синбиотиков, в частности комплекса лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG с фруктоолигосахаридами, в становлении кишечного микробиоценоза у детей раннего возраста и уменьшении выраженности признаков воспаления, что является важным условием формирования механизмов оральной толерантности.

Ключевые слова: дети, пробиотики, кальпротектин

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-33-39

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Российская Федерация

² ГБУЗ СО «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н. Ивановой»; 443079, г. Самара, пр-т К. Маркса, 165А, Российская Федерация

В последние десятилетия изучение взаимодействия между организмом человека и его кишечной микробиотой стало одной из приоритетных сфер научных интересов. Накоплен значительный объем данных, подтверждающих критическую роль кишечной микрофлоры в патогенезе различных метаболических, иммунологических и неврологических заболеваний. В связи с этим все большее внимание ученых привлекает возможность влияния на здоровье человека с помощью персонализированных пищевых и терапевтических стратегий, направленных на модифицирование кишечной микробиоты, к которым относят использование пробиотиков и пребиотиков, а также фекальную трансплантацию [1].

Широкое распространение получило применение пробиотиков – живых микроорганизмов, способных при употреблении в адекватном количестве взаимодействовать с кишечной микробиотой и обеспечивать положительное влияние на здоровье хозяина [2]. Многообразие действия пробиотиков и наличие серьезных научных доказательств их клинической эффективности обуславливают широкие возможности применения этого направления в различных областях медицины, главным образом для профилактики и лечения острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, функциональных расстройств пищеварения [3].

Понимание роли кишечной микрофлоры как важнейшего стимула для нормального развития иммунной системы в раннем возрасте и одного из факторов формирования пищевой толерантности легло в основу поиска эффективного способа профилактики и лечения аллергических заболеваний [4]. В исследованиях продемонстрирован вклад кишечной микробиоты в программирование системного и локального иммунного ответа [5]. К настоящему времени достаточно хорошо изучены механизмы влияния пробиотиков на иммунную систему (как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет). Потенциальные эффекты пробиотической иммуномодуляции связывают преимущественно с усилением продукции иммуноглобулинов класса А и интерлейкина 10, подавлением образования фактора некроза опухоли- α , активации и циркуляции растворимых рецепторов CD4, а также с активацией Толл-подобных рецепторов 4-го класса (TLR4) [6].

Поскольку пробиотические штаммы по-разному воспринимаются иммунной системой, каскад ответных иммунологических реакций, а следовательно, и их клиническая эффективность могут

различаться в значительной степени. Так, в большинстве опубликованных работ способность оказывать стимулирующее влияние на дендритные клетки и формирование оральной толерантности доказаны лишь в отношении некоторых штаммов лактобактерий (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*) и бифидобактерий (*B. lactis* BB12, *B. longum*) [7, 8].

Возможность практического использования пробиотиков у беременных, кормящих матерей и/или младенцев для профилактики аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита, активно исследовалась в течение последних двух деkad в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. При этом несмотря на большое количество противоречий, связанных с использованием в этих исследованиях разных пробиотических штаммов, различиями в дизайне проводимых вмешательств, сроках и продолжительности интервенций, результаты нескольких последних популяционных исследований и метаанализов подтвердили эффективность применения пробиотиков для профилактики атопического дерматита у детей [9, 10]. Интересно, что их превентивный эффект оказался значительно выше у детей с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом и детей, родившихся путем кесарева сечения [11, 12].

Еще одним перспективным направлением в обсуждаемой области представляется использование пребиотиков (неперевариваемые олигосахариды) для стимуляции селективного роста и активации благоприятной кишечной микрофлоры. Некоторые исследования у детей из группы риска показали снижение общей частоты аллергических исходов, таких как атопический дерматит, бронхообструктивный синдром («свистящее дыхание») и аллергическая крапивница, при применении олигосахаридов в сравнении с плацебо [13]. Результаты других исследований демонстрируют профилактический эффект олигосахаридов в отношении атопического дерматита и у детей из группы низкого риска по атопии [14].

В связи с тем, что клиническая эффективность пробиотиков и пребиотиков определяется их совокупным действием как на механизмы формирования иммунологической толерантности, так и на процессы воспаления в кишечнике и проницаемость кишечной стенки, одним из объективных методов оценки эффективности использования препаратов на основе пробиотических штаммов может быть определение уровня кальпротектина в кале [15, 16].

Кальпротектин является продуктом нейтрофильных гранулоцитов, составляющим до



60% белка, содержащегося в цитоплазме нейтрофилов, и в настоящее время рассматривается в качестве основного биомаркера кишечного воспаления. Значение показателя фекального кальпротектина у здорового человека составляет не более 50 мкг/г, однако в многочисленных исследованиях показано значительное его повышение у детей раннего возраста (до 500 мкг/г), что связывают с незрелостью гастроинтестинального тракта младенцев, высокой проницаемостью их кишечной стенки и особенностями становления кишечной микробиоты, сопровождающимися процессами воспаления [17, 18]. В последние годы появляется все больше свидетельств того, что концентрация кальпротектина в кале у младенцев может в значительной степени меняться при различных патологических состояниях [19, 20], а также на фоне использования пробиотических и пребиотических комплексов [21–23].

Цель исследования – оценить динамику уровня фекального кальпротектина у детей первого года жизни с отягощенным семейным анамнезом по аллергии, принимавших симбиотический комплекс *Lactobacillus rhamnosus GG* с фруктоолигосахаридами.

Материал и методы

В исследование включены 60 здоровых новорожденных (29 девочек, 31 мальчик) на грудном вскармливании с отягощенным семейным анамнезом по наличию аллергических заболеваний. Критериями включения в исследование были: отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям (наличие аллергических заболеваний у родителей или сибсов ребенка), исключительно грудное вскармливание на момент включения, отсутствие симптомов атопического дерматита и пищевой аллергии, отсутствие клинических и лабораторных проявлений какой-либо другой патологии.

Применялись следующие критерии исключения: недоношенность, докорм (в том числе кратковременное использование детских молочных смесей в родильном доме), наличие клинических симптомов атопического дерматита или пищевой непереносимости, применение любых лекарственных препаратов у ребенка или кормящей матери, применение специальных средств (эмолентов) для ухода за кожей новорожденного, использование пробиотиков. После рандомизации, проведенной методом конвертов, дети были распределены на основную ($n=29$) и контрольную ($n=31$) группы.

Детям из контрольной группы были даны общепринятые рекомендации по профилактике

атопического дерматита, включающие советы по режиму, питанию и уходу за кожей. Дети основной группы помимо общепринятых рекомендаций получали биологически активную добавку, содержащую комплекс лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus GG* с фруктоолигосахаридами в период с 3 до 6 месяцев ежедневно в дозе 4×10^9 КОЕ в сутки. Родители всех детей подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническое наблюдение за детьми проводилось до 6 месяцев с первичным осмотром в 2–4 недели и визитами в 3 и 6 месяцев, во время которых осуществлялись оценка общего состояния детей, заполнение информационных таблиц, контроль соблюдения режима соответствия правилам исследования, определение влажности кожи и показателя трансэпидермальной потери влаги, а также выявление клинических симптомов аллергических заболеваний, главным образом атопического дерматита. Помимо этого, в 3 и 6 месяцев в качестве показателя, отражающего мукозальное воспаление в кишечнике, протоколом исследования было предусмотрено динамическое исследование уровня фекального кальпротектина иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем.

Статистическая обработка данных проведена с использованием IBM SPSS Statistics 20.0. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Статистические расчеты осуществлялись при помощи непараметрических критериев: U-критерия Манна – Уитни и ϕ^* – коэффициента углового преобразования Фишера (для определения значимости различий между несвязанными выборками), T-критерия Вилкоксона (для определения достоверности изменений признака между связанными выборками). Полученные результаты оценивались как статистически значимые при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты

В возрасте 3 месяцев (перед началом применения синбиотического комплекса в основной группе) была проведена клиническая оценка состояния наблюдаемых детей. К этому времени у 5 детей из обеих групп развились симптомы атопического дерматита, у 1 – гастроинтестинальной формы пищевой аллергии. В 23 (38,3%) наблюдениях имелись признаки функциональных нарушений органов пищеварения (младенческие кишечные колики, младенческие срыгивания, младенческая дисхезия) (табл. 1).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика детей основной и контрольной групп в возрасте 3 месяцев

Признак	Основная группа (n=29), n (%)	Контрольная группа (n=31), n (%)	Значимость отличий	
			ϕ^*	p
Мальчики	14 (48,2)	17 (54,8)	0,503	> 0,05
Девочки	15 (51,8)	14 (45,2)	0,503	> 0,05
Исключительно грудное вскармливание	29 (100)	31 (100)	–	–
Наличие симптомов атопического дерматита	2 (6,9)	3 (9,7)	0,391	> 0,05
Наличие симптомов пищевой аллергии	0	1 (3,23)	–	–
Наличие функциональных нарушений пищеварения	10 (34,5)	13 (41,9)	0,588	> 0,05
Получали пробиотики	0	0	–	–

Таблица 2. Сравнительная характеристика детей основной и контрольной групп в возрасте 6 месяцев

Признак	Основная группа (n=29), n (%)	Контрольная группа (n=31), n (%)	Значимость отличий	
			ϕ^*	p
Мальчики	14 (48,2)	17 (54,8)	0,503	> 0,05
Девочки	15 (51,8)	14 (45,2)	0,503	> 0,05
Исключительно грудное вскармливание	25 (86,2)	26 (83,9)	0,248	> 0,05
Смешанное вскармливание	3 (10,3)	2 (6,5)	0,53	> 0,05
Искусственное вскармливание	1 (3,4)	3 (9,7)	1,014	> 0,05
Наличие симптомов атопического дерматита	2 (6,9)	9 (29)	2,34	< 0,01
Наличие симптомов пищевой аллергии	0	2 (3,23)	–	–
Наличие функциональных нарушений пищеварения	3 (10,3)	14 (45,2)	3,18	< 0,01
Получали пробиотики	29 (100)	0	–	–

Одновременно было проведено первичное исследование уровня кальпротектина в кале у 53 детей (у 26 детей из основной и у 27 из контрольной группы), которое выявило значительное повышение этого показателя по сравнению с нормативными значениями, что соответствует современным знаниям об особенностях становления кишечной микробиоты у детей первых месяцев жизни, сопровождающегося процессами воспаления [17, 18]. Среднее значение концентрации фекального

кальпротектина у детей 3 месяцев в нашем исследовании составило 277 ± 129 мкг/г при норме менее 50 мкг/г. При этом у детей с клиническими проявлениями функциональных расстройств органов пищеварения среднее значение кальпротектина в кале было выше по сравнению с детьми без функциональных расстройств (410 ± 104 и 195 ± 51 мкг/г соответственно), а значение фекального кальпротектина у детей с атопическим дерматитом практически не отличалось от такового у детей без атопического дерматита (303 ± 127 и 266 ± 130 мкг/г соответственно). Сопоставление показателей фекального кальпротектина и проявлений функциональной диспепсии у детей 3-месячного возраста основной и контрольной групп показало отсутствие значимых различий ($U = 310,0$ при $p = 0,466$ и $U = 416,0$ при $p = 0,556$), что подтверждает однородность выборки в отношении данных показателей.

Сравнительная характеристика детей основной и контрольной групп в возрасте 6 месяцев представлена в табл. 2. По результатам анализа выявлены два статистически значимых отличия: в основной группе симптомы атопического дерматита и функциональных нарушений пищеварения встречались реже, чем в контрольной группе – у 2 и 9 детей и у 3 и 14 детей ($\phi^* = 2,34$ и $\phi^* = 3,18$, $p < 0,01$) соответственно.

При проведении в 6 месяцев повторного исследования фекального кальпротектина оказалось, что его уровень статистически значимо снизился во всех наблюдениях: и в основной ($Z = -4,107$, $p < 0,0001$), и в контрольной группах ($Z = -4,372$, $p < 0,0001$) (табл. 3). Сравнительный анализ показателей фекального кальпротектина в группах также выявил значимые различия ($U = 103,0$, $p = 0,0002$), свидетельствующие о более низких значениях у детей основной группы, что может говорить об уменьшении признаков воспаления в кишечнике и, следовательно, об эффективности терапии. Это подтверждалось и положительной динамикой клинических проявлений функциональных расстройств органов пищеварения у наблюдаемых нами пациентов: в контрольной группе в 6 месяцев симптомы функциональных расстройств сохранялись почти у 45% детей ($Z = -0,577$, $p = 0,564$), тогда как в основной группе – лишь у 10% ($Z = -2,236$, $p = 0,025$). В возрасте 6 месяцев уровень фекального кальпротектина статистически значимо отличался у детей с функциональными нарушениями пищеварения (140 ± 61 мкг/г) и без них (51 ± 26 мкг/г) ($U = 41,0$, $p < 0,001$), но не у детей с атопическим дерматитом и без него: 89 ± 47 и 72 ± 58 мкг/г соответственно ($U = 146,0$, $p = 0,191$).



Полученные нами результаты не противостоят данным других исследователей и подтверждают возможность использования показателя фекального кальпротектина в оценке как уровня воспаления в кишечнике при различных физиологических и патологических состояниях у детей, так и эффективности пробиотических комплексов в их коррекции [18–23].

Обсуждение

В настоящее время накапливается все больше доказательств эффективности использования у детей раннего возраста пробиотиков и пребиотиков для профилактики аллергических заболеваний, в первую очередь атопического дерматита. Механизмы такой эффективности связывают не только с непосредственным влиянием микробиоты на формирование иммунного ответа у младенцев, но и с возможностью нормализации проницаемости кишечной стенки и уменьшения выраженности процессов воспаления в кишечнике, косвенным отражением этого может быть уровень фекального кальпротектина. Результаты нашего исследования согласуются с имеющимися данными о высоком содержании кальпротектина в кале у детей первых месяцев жизни и обратной его корреляции с возрастом [17, 24], а также о статистически значимом его повышении у детей с функциональными нарушениями пищеварения [22]. Вместе с тем в литературе появляются свидетельства взаимосвязи показателя фекального кальпротектина с аллергическими проявлениями и возможности его использования в качестве маркера пищевой аллергии и пищевой непереносимости в раннем возрасте [25, 26], а также в качестве предиктора развития атопического дерматита и астмы у детей старшего возраста [19]. В нашем исследовании было показано, что в группе детей, получавших терапию, частота развития аллергических реакций была статистически значимо

Таблица 3. Средние значения уровня фекального кальпротектина у детей разных групп

Группа	Уровень кальпротектина в 3 месяца, мкг/г	Уровень кальпротектина в 6 месяцев, мкг/г
Общая группа (n = 53)	276,9 ± 128,8	75,8 ± 55,3
Контрольная группа (n = 27)	276,0 ± 112,0	99,7 ± 57,4
Основная группа (n = 26)	277,8 ± 146,5	48,6 ± 38,5

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения

ниже, что сопровождалось выявлением у них более низкого уровня фекального кальпротектина.

Подтвержденное на данном этапе более значительное снижение уровня фекального кальпротектина у детей, принимающих синбиотики, в сравнении с детьми контрольной группы указывает на положительную роль синбиотиков в становлении кишечного микробиоценоза у детей раннего возраста и снижение признаков воспаления, что является важным условием формирования механизмов оральной толерантности и профилактики развития аллергических заболеваний.

Заключение

По нашим данным, у 38,3% детей первого полугодия жизни с отягощенным семейным анамнезом по аллергии развиваются функциональные расстройства пищеварения, сочетающиеся с высокими показателями уровня фекального кальпротектина. Уровень кальпротектина уменьшается к 6 месяцам, а прием синбиотического комплекса способствует его более выраженному снижению. Прием комплекса лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG с фруктоолигосахаридами обеспечивает купирование симптомов функциональных расстройств пищеварения и профилактический эффект в отношении развития атопического дерматита. ☺

Литература

- Li D, Wang P, Wang P, Hu X, Chen F. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol Adv.* 2016;34(7):1210–24. doi: 10.1016/j.biotechadv.2016.08.003.
- Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, Sherman PM, Mayer EA. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut.* 2013;62(5):787–96. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302504.
- Cardile S, Alterio T, Arrigo T, Salpietro C. Role of prebiotics and probiotics in pediatric diseases. *Minerva Pediatr.* 2016;68(6):487–97.
- Prescott S, Nowak-Węgrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab.* 2011;59 Suppl 1:28–42. doi: 10.1159/000334150.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227–38. doi: 10.1038/nrmicro2974.
- Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):255–62. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.027.
- Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, Zaat BA, Yazdanbakhsh M, Wierenga EA, van Kooyk Y, Kapsenberg ML. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1260–7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
- Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr*



- Gastroenterol Nutr. 2015;60(3):294–307. doi: 10.1097/MPG.0000000000000597.
9. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2 Pt 2):e386–93. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00958.x.
10. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, Gori D, Indrio F, Maggio L, Morelli L, Corvaglia L; Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70(11):1356–71. doi: 10.1111/all.12700.
11. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):335–41. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.019.
12. Kim NY, Ji GE. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis. *Korean J Pediatr*. 2012;55(6):193–201. doi: 10.3345/kjp.2012.55.6.193.
13. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008;138(6):1091–5.
14. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U; MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):791–7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.022.
15. Sjögren YM, Tomcic S, Lundberg A, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E, Jenmalm MC. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(12):1842–51. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x.
16. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation. *Ugeskr Laeger*. 2014;176(37). pii: V04140213.
17. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, Sheng X. Faecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1–18 months. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119574. doi: 10.1371/journal.pone.0119574.
18. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Riedler J, Weber J, von Mutius E, Pekkanen J, Harmsen HJ, Vaarala O; PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):928–39. doi: 10.1111/cea.12522.
19. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Ren F, Sheng X. Comparison of the different kinds of feeding on the level of fecal calprotectin. *Early Hum Dev*. 2014;90(9):471–5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.06.005.
20. Mendall MA, Chan D, Patel R, Kumar D. Faecal calprotectin: factors affecting levels and its potential role as a surrogate marker for risk of development of Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):126. doi: 10.1186/s12876-016-0535-z.
21. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res*. 2008;64(4):418–22. doi: 10.1203/PDR.0b013e318181b7fa.
22. Нетребенко ОК, Корниенко ЕА, Кубалова СС. Использование пробиотиков у детей с кишечными коликами. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014;93(4):86–93.
23. Fallahi G, Motamed F, Yousefi A, Shafieyou A, Najafi M, Khodadad A, Farhmand F, Ahmadvand A, Rezaei N. The effect of probiotics on fecal calprotectin in patients with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr*. 2013;55(5):475–8.
24. Moussa R, Khashana A, Kamel N, Elsharqawy SE. Faecal calprotectin levels in preterm infants with and without feeding intolerance. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(5):486–92. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.11.007.
25. Winberg A, Nagaeva O, Nagaev I, Lundell C, Arencibia I, Mincheva-Nilsson L, Rönmark E, West CE. Dynamics of cytokine mRNA expression and fecal biomarkers in school-children undergoing a double-blind placebo-controlled food challenge series. *Cytokine*. 2016;88:259–66. doi: 10.1016/j.cyto.2016.09.014.
26. Trillo Belizón C, Ortega Pérez E, Medina Claros AF, Rodríguez Sánchez I, Reina González A, Vera Medialdea R, Ramón Salgueiro JM. Faecal calprotectin as an aid to the diagnosis of non-IgE mediated cow's milk protein allergy. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(6):318–23. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.07.007.
1. Li D, Wang P, Wang P, Hu X, Chen F. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol Adv*. 2016;34(7):1210–24. doi: 10.1016/j.biotechadv.2016.08.003.
2. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, Sherman PM, Mayer EA. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. 2013;62(5):787–96. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302504.
3. Cardile S, Alterio T, Arrigo T, Salpietro C. Role of prebiotics and probiotics in pediatric diseases. *Minerva Pediatr*. 2016;68(6):487–97.
4. Prescott S, Nowak-Węgrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab*. 2011;59 Suppl 1:28–42. doi: 10.1159/000334150.
5. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227–38. doi: 10.1038/nrmicro2974.
6. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):255–62. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.027.
7. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, Zaat BA, Yazdanbakhsh M, Wierenga EA, van Kooyk Y, Kapsenberg ML. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1260–7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
8. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):294–307. doi: 10.1097/MPG.0000000000000597.
9. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2 Pt 2):e386–93. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00958.x.
10. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, Gori D, Indrio F, Maggio L, Morelli L, Corvaglia L; Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70(11):1356–71. doi: 10.1111/all.12700.
11. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):335–41. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.019.
12. Kim NY, Ji GE. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis. *Korean J Pediatr*. 2012;55(6):193–201. doi: 10.3345/kjp.2012.55.6.193.
13. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008;138(6):1091–5.



14. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U; MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):791–7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.022.
15. Sjögren YM, Tomicic S, Lundberg A, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E, Jenmalm MC. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(12):1842–51. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x.
16. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation. *Ugeskr Laeger*. 2014;176(37). pii: V04140213.
17. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, Sheng X. Faecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1–18 months. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119574. doi: 10.1371/journal.pone.0119574.
18. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Ren F, Sheng X. Comparison of the different kinds of feeding on the level of fecal calprotectin. *Early Hum Dev*. 2014;90(9):471–5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.06.005.
19. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, Dalphin JC, Guneit J, Lauener R, Riedler J, Weber J, von Mutius E, Pekkanen J, Harmsen HJ, Vaarala O; PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):928–39. doi: 10.1111/cea.12522.
20. Mendall MA, Chan D, Patel R, Kumar D. Faecal calprotectin: factors affecting levels and its potential role as a surrogate marker for risk of development of Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):126. doi: 10.1186/s12876-016-0535-z.
21. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res*. 2008;64(4):418–22. doi: 10.1203/PDR.0b013e318181b7fa.
22. Ntetrebenko OK, Korniyenko YeA, Kubalova SS. Use of probiotics in infants with intestinal colic. *Journal Pediatra named after G.N. Speransky*. 2014;4:86–93. Russian.
23. Fallahi G, Motamed F, Yousefi A, Shafieyou A, Najafi M, Khodadad A, Farhmand F, Ahmadvand A, Rezaei N. The effect of probiotics on fecal calprotectin in patients with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr*. 2013;55(5):475–8.
24. Moussa R, Khashana A, Kamel N, Elsharqawy SE. Fecal calprotectin levels in preterm infants with and without feeding intolerance. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(5):486–92. doi: 10.1016/j.jped.2015.11.007.
25. Winberg A, Nagaeva O, Nagaev I, Lundell C, Arencibia I, Mincheva-Nilsson L, Rönmark E, West CE. Dynamics of cytokine mRNA expression and fecal biomarkers in school-children undergoing a double-blind placebo-controlled food challenge series. *Cytokine*. 2016;88:259–66. doi: 10.1016/j.cyto.2016.09.014.
26. Trillo Belizón C, Ortega Páez E, Medina Claros AF, Rodríguez Sánchez I, Reina González A, Vera Medialdea R, Ramón Salguero JM. Faecal calprotectin as an aid to the diagnosis of non-IgE mediated cow's milk protein allergy. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(6):318–23. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.07.007.

Effect of a synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus GG* and fructooligosaccharides on the dynamics of the level of fecal calprotectin in children of first year of life

Migacheva N.B.¹ • Pechkurov D.V.¹ • Kaganova T.I.¹ • Sushkova T.V.²

Rationale: As clinical efficacy of probiotics and prebiotics is determined by their joint effects both on the mechanism of immune tolerance, gut inflammation and intestinal wall permeability, one of the objective methods to assess efficacy of probiotic strain-containing agents could be based on measurement of fecal calprotectin levels. **Aim:** To evaluate changes in fecal calprotectin as an efficacy parameter of treatment with the *Lactobacillus rhamnosus GG* – fructooligosaccharide complex for prevention of atopic dermatitis in infants. **Materials and methods:** Sixty healthy newborns from the risk group for allergic disorders were randomized (envelope randomization) into two groups: the infants from the control group (n=31) were given widely used recommendations to prevent atopic dermatitis, whereas the infants from the study group (n=29) were additionally administered a synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus GG* with fructooligosaccharides. The efficacy of the synbiotic therapy was assessed by measurement of fecal calprotectin levels at 3 and 6 months of the follow-up. **Results:** The

first measurement of fecal calprotectin levels at 3 months showed its significant increase in all infants (mean 276.9 ± 128.8 mcg/G), compared to the normal range (below 50 mcg/G). The second measurement at 6 months demonstrated a decrease in fecal calprotectin in infants from both groups (mean 75.8 ± 55.3 mcg/G). However, mean levels of fecal calprotectin in the infants from the study group who had been administered the synbiotic, was significantly lower than that in the control group (48.6 ± 38.5 and 99.7 ± 57.4 mcg/G, respectively; $p < 0.05$). **Conclusion:** The observed changes in fecal calprotectin levels support the positive role of synbiotics and lyophilized complex of *Lactobacillus rhamnosus GG* with fructooligosaccharides in the growth of gut microbiota in infants and in the reduction of inflammation, all of this being an important prerequisite for development of the oral tolerance mechanisms.

Key words: infant, probiotics, calprotectin

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-33-39

Migacheva Natal'ya B. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Institute for Professional Education¹

✉ 195–140 Novo-Vokzal'naya ul., Samara, 443084, Russian Federation. Tel.: +7 (927) 605 62 00. E-mail: nbmigacheva@gmail.com

Pechkurov Dmitriy V. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatric Diseases¹

Kaganova Tat'yana I. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatrics, Institute for Professional Education¹

Sushkova Tat'yana V. – MD, Pediatrician²

¹ Samara State Medical University; 89 Chapayevskaya ul., Samara, 443099, Russian Federation

² Samara City Children's Clinical Hospital No. 1 named after N.N. Ivanova; 165A K. Marksa pr-t, Samara, 443079, Russian Federation



Бокавирусная инфекция у детей с острым гастроэнтеритом

Краснова Е.И.¹ • Тюменцев А.И.² • Тикунова Н.В.² • Хохлова Н.И.¹ • Проворова В.В.¹

В обзоре представлены данные о наиболее значимых этиологических факторах острого гастроэнтерита у детей и относительно новых возбудителях – бокавирусах (HBoV) – с учетом возможностей современной верификации вирусных болезней. HBoV человека семейства *Parvoviridae* выделен из содержимого носоглотки при острой респираторной вирусной инфекции у детей в 2005 г. и впоследствии был зарегистрирован как респираторный патоген. Помимо признаков острого респираторного заболевания у больных с HBoV-инфекцией нередко отмечаются проявления острого гастроэнтерита. В разных регионах мира у детей, больных острой кишечной инфекцией, методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием в фекалиях обнаружена ДНК HBoV. В молекулярно-генетических исследованиях установлено наличие 4 генетически различающихся вариантов. HBoV 1-го геноварианта чаще

обнаруживается в мазках из носоглотки детей с острой респираторной вирусной инфекцией, HBoV 2-, 3-, 4-го геновариантов – в фекалиях при остром гастроэнтерите. Вопрос о том, является ли HBoV кишечным патогеном, пока остается открытым. Установлена высокая частота коинфекции HBoV (до 60% и более) с другими вирусами кишечной группы при остром гастроэнтерите у детей. Полученные в исследованиях высокие титры ДНК в образцах фекалий больных острым гастроэнтеритом детей показали, что HBoV не только присутствует в кишечнике, но и осуществляет репликацию. Важность изучения особенностей молекулярной эволюции бокавируса не вызывает сомнения, поскольку не все известно об особенностях его жизненного цикла, механизмах репликации генома, отсутствует система культивирования данных вирусов и животных моделей вызываемых ими заболеваний. Метод детекции HBoV-антител в сыворотке человека

пока изучен только при остром респираторном заболевании, установлена высокая частота серопозитивности к HBoV и высокий уровень антител у больных детей, коррелирующий с высокой вирусной нагрузкой. Целесообразно изучить встречаемость и генетическое разнообразие HBoV, ассоциированных с острым гастроэнтеритом, на разных территориях Российской Федерации, поскольку в международной базе данных GenBank отсутствуют геномные последовательности изолятов бокавирусов, выявленных в России. Изучение молекулярно-эпидемиологических и клинических особенностей бокавирусной инфекции у детей с острой кишечной инфекцией представляется перспективным исследованием.

Ключевые слова: острый гастроэнтерит, бокавирусная инфекция, вирусные инфекции у детей

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-40-47

Острый гастроэнтерит – весьма распространенное заболевание независимо от возраста и региона проживания. В развитых странах в течение года у каждого человека случается как минимум один эпизод острой диареи. Среди детей заболеваемость выше, манифестное течение – более выраженное. В мире ежегодно регистрируется примерно 1,5 млрд случаев острого гастроэнтерита и 1,5–2,5 млн связанных с ним летальных исходов (преимущественно в развивающихся странах и среди детей до 5 лет). У пожилых людей, особенно иммунокомпрометированных, повышение заболеваемости и смертности от диарейных заболеваний определяется серьезными функциональными изменениями в организме. В США смертность от острого гастроэнтерита может достигать 50% в возрастной группе старше 73 лет [1]. Но не только высокая заболеваемость, повсеместная распространенность и тяжесть в группах риска позволяют держать в центре внимания проблему острого гастроэнтерита. Перенесенная острая

кишечная инфекция (ОКИ) – признанный фактор формирования хронической патологии желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженной кишки), снижения иммунологической резистентности [2].

Понимание причины острого гастроэнтерита остается неполным. В лучших лабораториях мира расшифровать его этиологию удается только в 67–85% случаев [3]. Этиологическая роль в развитии ОКИ бактерий и простейших была установлена давно. Сравнительно недавно пересмотрен «вклад» кампилобактеров и криптоспоридий. Ротавирус и «кишечный» аденовирус стали известны около 40 лет назад. Ротавирус вызывает наибольшее число случаев острого гастроэнтерита у детей до 5 лет. Последующее развитие молекулярной диагностики позволило установить ассоциацию с ОКИ других вирусов. Сегодня как наиболее частый этиологический агент при развитии эпидемических вспышек ОКИ во всех возрастных группах определяется норовирус. В образцах фекалий заболевших чаще обнаруживается его 2-й генотип (GII), чем



1-й (GI). Исследования показали, что при спорадических случаях острого гастроэнтерита у детей доля норовирусной инфекции составляет от 9 до 20% [4–6]. Этиологическими агентами могут быть также виды калицивирусов – саповирусы и астровирусы. Саповирусы реже, чем норовирусы, вызывают острый гастроэнтерит, наиболее поражаемый контингент – дети до 5 лет, при этом симптоматика может быть более манифестной, чем при рота- и норовирусной инфекции. Астровирусы у детей до 5 лет встречаются примерно в 8,6% случаев [7–9]. У детей первого года жизни в местах проживания с неблагоприятными санитарно-гигиеническими условиями доля астровирусной инфекции может достигать 39% [10]. К другим вирусным этиологическим агентам острого гастроэнтерита относят торовирус, пикобирнавирус, пикотринавирус, пестивирус, коронавирус [11, 12].

В 2005 г. T. Allander и соавт. идентифицировали как человеческий патоген новый бокавирус человека (HBoV) семейства *Parvoviridae*, в Швеции были зафиксированы первые случаи вызванного им острого респираторного заболевания (ОРЗ) верхних и нижних дыхательных путей [13]. Вирус оказался небольших размеров (18–26 нм), геном его представлен одноцепочечной (+) ДНК [14]. До 2007 г. его выделяли только у детей с ОРЗ, впоследствии он получил название HBoV1.

X.W. Qu и соавт. в 8–29% случаев выделяли HBoV в мазках из носоглотки у детей, болеющих ОРЗ и имеющих проявления со стороны желудочно-кишечного тракта [15]. Идея, что HBoV играет роль в возникновении острого гастроэнтерита, появилась вследствие частой манифестации гастроинтестинальных симптомов при ОРЗ у детей. Далее последовал целый ряд исследований, направленных на выявление HBoV в образцах от больных ОКИ в различных регионах мира [16–29].

J.I. Lee и соавт. у 962 детей, госпитализированных с острым гастроэнтеритом в Сеуле (Южная Корея), изучали роль разных этиологических агентов, в том числе вирусов, с исследованием фекалий методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции (ПЦР) [17]. Все изучаемые образцы тестировались на другие вирусы кишечной группы, а также эшерихии, сальмонеллы, иерсинии, кампилобактеры, шигеллы. Вирусная этиология установлена в 44% наблюдений: чаще всего – 25% – диагностирована ротавирусная инфекция, норовирусы определены в 13,7% случаев, реже выявлялись аденовирусы (3%), астровирусы (1,1%) и бокавирусы (0,8%). Обнаружение бокавирусов всего в 8 случаях из 962 подтвердило их небольшое значение в качестве причины острого гастроэнтерита. Средний

Краснова Елена Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, педиатрический факультет¹
✉ 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Российская Федерация.
Тел.: +7 (913) 787 09 00.
E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Тюменцев Александр Игоревич – мл. науч. сотр., лаборатория молекулярной микробиологии²

Тикунова Нина Викторовна – д-р биол. наук, заведующая лабораторией молекулярной микробиологии²

Хохлова Наталья Игоревна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней, педиатрический факультет¹

Проворова Вероника Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней, педиатрический факультет¹

возраст детей с HBoV-инфекцией составил 17 месяцев. Чаще болели дети первого года жизни (45%); на долю пациентов в возрасте от 1 до 3 лет пришлось 40%, до 5 лет – 15%. Более чем один вирусный агент обнаружен у 23 (2,4%) больных, при этом чаще совместно выявлялись рота- и норовирусы. У 5 из 8 (62,5%) пациентов с HBoV-инфекцией она была смешанной с рота- (3 случая), астро- (1) и норовирусной (1). У всех 8 детей отмечался диарейный синдром, у 5 – лихорадка до 39 °С длительностью от 1 до 7 дней, у 3 – рвота, у 2 – ринорея и кашель. Назофарингеальные образцы не были собраны. Все ПЦР-позитивные образцы фекалий на HBoV были подтверждены секвенированием, которое показало, что 4 последовательности парциального NP1 гена были полностью идентичны ST1 и ST2 оригинальных изолятов, идентифицированных T. Allander и соавт. в Швеции [13].

D. Vicente и соавт. (Испания) обследовали 527 детей в возрасте до 3 лет с острым гастроэнтеритом без респираторных симптомов, ДНК HBoV определена в фекалиях 48 (9,1%) детей [18]. У 2-й группы из 520 детей с клиникой ОРЗ аналогичного возраста без кишечного синдрома ДНК HBoV в фарингеальном аспирате обнаружена в 40 (7,7%) случаях. Секвенирование показало более 95% идентификации с изолятом, полученным T. Allander и соавт. [13], позднее обозначенным как HBoV1. Из 40 HBoV-положительных результатов анализов, взятых из носоглотки у детей с ОРЗ, в 25 (62,5%) случаях установлена коинфекция с риновирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, вирусами гриппа А и В, корона-, аденовирусами. Из 48 HBoV-положительных результатов анализов фекалий у детей с острым гастроэнтеритом 28 (58,3%) показали коинфекцию с рота-, норовирусами, кампилобактером и сальмонеллой.

С июня 2003 по декабрь 2005 г. M.C. Albuquerque и соавт. обследовали в Рио-де-Жанейро (Бразилия) 705 детей в возрасте до 15 лет (средний возраст 3,5 года) [19]. Помимо скрининга с помощью ПЦР для обнаружения ДНК HBoV, образцы фекалий тестировались на другие вирусы кишечной группы, а также эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, кампилобактеры. Потенциальные патогены, включая HBoV, были выявлены в 215 (30,5%) случаях, из них ротавирусы – в 11,9%, аденовирусы – в 4,8%, норовирусы – в 3,4%, астровирусы – в 0,3%, энтеропатогенные бактерии – у 8,1%. Позитивными на HBoV оказались 14 (2%) образцов, средний возраст заболевших составил 1,9 года; 78,6% детей были до 2 лет. Коинфекция (с адено-, норо- и ротавирусами) отмечена только у 3 из 14 больных. Клинически у всех наблюдалась диарея,

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Российская Федерация

² ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8, Российская Федерация



лихорадка – у 2, рвота – у 1. Ни у одного пациента с НВов-инфекцией не регистрировался респираторный синдром. Полученные исследователями высокие титры ДНК в образцах фекалий показали, что НВов реплицируется в кишечнике человека. Секвенирование установило 91–99% сходства изолятов с таковыми, полученными в Китае.

S.K. Lau и соавт. в течение одного года провели пилотное проспективное обследование 1435 детей (средний возраст – 2,7 года, медиана возраста – 17 месяцев) с острым гастроэнтеритом [20]. В 30 образцах фекалий от 25 (2,1%) пациентов обнаружен НВов. Случаи выявления НВов у детей с ОКИ регистрировались чаще в холодное время года (с сентября по февраль). Диарейный синдром продолжался от 1 до 4 дней с частотой стула от 3 до 20 раз в сутки, рвота была у 8 пациентов, лихорадка – у 17, катаральный синдром – у 14. В большинстве случаев выявлялась коинфекция (ротавирусной в 9, сальмонеллой – в 2, кампилобактером – в 1, золотистым стафилококком – в 1 случае). Только в 3 (12%) наблюдениях обнаружена моноинфекция НВов.

Позднее установлено, что имеются 4 различающихся генетически варианта НВов. Открытый ранее вирус обозначили как НВов1, он встречается в носоглоточных смывах, полученных от детей с ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей, а также в образцах фекалий детей с острым гастроэнтеритом [30]. В 2009–2010 гг. род *Bocaparvovirus* расширился тремя новыми вирусными вариантами: в 2009 г. при проведении метагеномного исследования фекалий детей с ОКИ в Австралии был найден бокавирус человека 2-го генотипа (НВов2) [3], затем в образцах фекалий обнаружены генетически различающиеся варианты – НВов3, НВов4, встречающиеся довольно редко [3, 31, 32].

J.L. Arthur и соавт. (Австралия) при исследовании 197 образцов фекалий от больных острым гастроэнтеритом только в 134 из них обнаружили известные вирусные и бактериальные патогены, в 32% наблюдений этиология ОКИ осталась нерасшифрованной [3]. После проведения детекции НВов он был определен в 17 из 63 (9,1%) патоген-негативных случаев. В данном исследовании впервые были выявлены два новых парвовируса – 2-го и 3-го геновариантов. Авторы указывали, что проведенные до них наблюдения не включали серьезные проспективные контролируемые исследования, поэтому причинность НВов в развитии острого гастроэнтерита не была определена. В группе контроля (здоровые люди) НВов был обнаружен в 5,9% случаев. Таким образом, не найдено статистически значимых различий в ассоциации НВов с острым гастроэнтеритом по сравнению со здоровыми. Тем

не менее, как констатируют исследователи, детекция НВов2 и НВов3 в 25% случаев нерасшифрованного по этиологии острого гастроэнтерита наводит на мысль о необходимости дальнейшего изучения роли этих вирусов в развитии ОКИ. Далее на основе выявленной высокой генетической дивергенции НВов2 разделили на три субгенотипа: НВов2А, НВов2В, НВов2С [32, 33]. Поскольку генетическое внутривидовое разнообразие кишечных вирусов НВов2–4 намного больше, чем у НВов1, S. Völz и соавт. пришли к выводу о возможном эволюционировании НВов1 от основного кишечного патогена к респираторному [34].

Геном НВов представлен линейной одноцепочечной ДНК, его длина составляет 5,3 тысячи нуклеотидов. Геном содержит открытые рамки трансляции, кодирующие неструктурный белок NS1, который играет важную роль в репликации ДНК парвовирусов; нуклеофосфопротейн NP1, уникальный белок НВов, не имеющий сходства с другими белками парвовирусов; два структурных белка VP1 и VP2 [35]. Белок NP1 имеет большое значение в репликации, а также индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз в раковых клетках человека линии HeLa [36]. В репликации, помимо NS1, необходимы белки человека. NS1 способен усиливать транскрипцию с вирусного промотора, участвует в упаковке ДНК в сформированные капсиды, а также отвечает за цитопатический эффект парвовирусов [37]. Белки NS1 и NP1 являются антагонистами продукции интерферона-β; это потенциальный механизм, с помощью которого НВов противодействует врожденному иммунитету человека [38].

Жизненный цикл парвовируса изучен на модели близкородственных к НВов бычьего парвовируса и минутного вируса собак. Прикрепление вируса к рецептору на поверхности клетки-хозяина приводит к эндоцитозу вириона в клетку, после чего вирион проникает в цитоплазму за счет увеличения проницаемости эндосомальной мембраны клетки-хозяина. Из цитоплазмы по системе микротрубочек вирион транспортируется в ядро, где белки клетки-хозяина превращают его в двухцепочечную молекулу. Когда клетка входит в S-фазу, происходит транскрипция двухцепочечной ДНК в вирусные мРНК, затем наступает репликация вирусного генома. Дочерние одноцепочечные ДНК могут превращаться в двухцепочечные и участвовать в новых актах транскрипции и репликации, а также могут быть упакованы в новые вирионы, которые высвобождаются из клетки-хозяина. На модели эмбриональных бычьих эпителиоцитов трахеи установлен цитопатический эффект бычьего парвовируса, что приводило к некрозу и апоптозу зараженных клеток



[39]. Наряду со способностью подавлять интерфероновый статус вирусы HBoV для улучшения репликации могут его тонко регулировать. Установлено, что HBoV могут персистировать в клетках хозяина, формируя эписомы [40]. Предположительно, интерферон может способствовать переходу HBoV-инфекции в латентную форму. Известно, что интерферон-регулирующий фактор IFN-7 является ключевым медиатором в переходе Эпштейн-Барр-вирусной инфекции в латентную форму. В геноме HBoV присутствует потенциальный участок связывания IFN-7, и вполне вероятно, что хронизация HBoV-инфекции может происходить по механизму, сходному с таковым для вируса Эпштейна – Барр [41]. В исследованиях S.K. Lau и соавт. персистирующая HBoV-инфекция с детекцией вируса из респираторного тракта и кишечника наблюдалась у пациентов с фоновой патологией (продолгование инфекции на фоне иммуносупрессии) [20].

Важность изучения особенностей молекулярной эволюции бокавируса не вызывает сомнения, поскольку не все известно об особенностях его жизненного цикла, механизмах репликации генома. Это сложно, поскольку отсутствует система культивирования данных вирусов и животных моделей вызываемых ими заболеваний. Остается неизученным вопрос, приобрели ли бокавирусы в процессе своей эволюции механизмы, которые способны ограничивать и подавлять иммунитет хозяина. Имеются ли в структуре вирусов белки, способные вызывать секреторную диарею подобно белку NSP4 ротавирусов? Установлено, что ближайшие родственники HBoV бычий парвовирус и минутный вирус собак разрушают небольшие интестинальные клетки крипт, следствием этого становится дилатация ворсинок и их низкорослость. В инфицированных клетках выявляются внутриядерные включения (тельца) [42]. Эти исследования свидетельствуют: при инфицировании позвоночных речь может идти не о простом носительстве бокавирусов, а об их внутриклеточном паразитировании, приводящем к гибели клеток и таким образом – к острому гастроэнтериту. Парвовирусы, инфицируя животных, преимущественно собак 8–12 недель жизни, вызывают клиническую картину рвоты, анорексии, сонливости, диареи, параклинически – лейкопению, что требует проведения регидратации [43].

До 2008 г. ничего не было известно об иммунитете при HBoV-инфекции. В 2007 г. R. Endo и соавт. впервые использовали метод детекции HBoV-антител в сыворотке человека. Поскольку капсидные протеины VP1 и VP2 у парвовируса B-19 известны как иммунодоминантные антигены, способные экспрессироваться в про- и эукариотических клетках

и использоваться как диагностические реагенты для B-19-инфекции, возникло предположение, что VP1-протеин HBoV подобным образом способен вызывать образование антител. В новом иммунофлюоресцентном исследовании с использованием Tn-5 клеток, инфицированных бакуловирусом насекомых, экспрессирующим VP1-протеин HBoV, и 204 сывороток от детей и взрослых, госпитализированных с ОРЗ в периоде с 1998 по 2005 г., в 71% случаев обнаружены иммуноглобулины (Ig) G к HBoV. Титры антител варьировали от 1:40 до 1:1280 [44]. У 8 из 161 ребенка (5%) в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с инфекцией нижних дыхательных путей титры IgG повышались в динамике от 1:40 до 1:2560, у них же в крови и назофарингеальном содержимом выявлялась ДНК в ПЦР. Вирусная нагрузка была высокой и составила в острой фазе $7 \times 10^4 - 1,5 \times 10^6$ /мл, а в периоде реконвалесценции $5 \times 10^2 - 1,9 \times 10^4$ /мл.

К. Kantola и соавт. исследовали HBoV-специфический системный В-клеточный иммунный ответ у детей с ОРЗ [45]. Сыворотка от 49 из 117 детей с острым ринитом, у которых ПЦР назофарингеального содержимого оказалась позитивной на HBoV, тестировалась в иммуноблоте с использованием двух рекомбинантных HBoV-капсидных антигенов, при этом у 24 (50%) детей обнаружены IgM, у 36 (73%) – IgG. У большинства больных с повышенным уровнем антител определены высокие значения ДНК в ПЦР назофарингеального содержимого и в крови. Эти данные позволили авторам выдвинуть следующую гипотезу: высокий уровень ДНК приводит к острой инфекции, а низкий делает ее клинически малозначимой. Таким образом, было установлено, что респираторная HBoV-инфекция приводит к системному, преимущественно В-клеточному иммунному ответу и может быть диагностирована серологически. У детей с высоким уровнем антител отмечалась высокая вирусная нагрузка в содержимом из носоглотки и крови.

Среди здоровых людей установлен высокий уровень серопозитивности к HBoV, который в большой мере зависит от возраста исследуемой группы и составляет примерно 40% у детей в возрасте от 18 до 23 месяцев, около 100% у детей старше 2 лет, в среднем 76,6% у детей старше 3–5 лет и 96% у взрослых [46, 47]. Самой низкой серопозитивность оказалась для HBoV4 (0,8–5%), далее следуют HBoV3 (10–38,7%), HBoV2 (34–49,3%) и HBoV1 (66,9–96%) [46, 48].

HBoV2–4 до сих пор не были обнаружены в крови, в то время как HBoV1 вызывает системную инфекцию, ведущую к кратковременной виремии и индукции специфических антител. Однако HBoV2–4 не искали в образцах сыворотки пациентов с ОКИ,



а только у детей с острой респираторной вирусной инфекцией [49].

Заключение

НВoV и парвовирус В-19 – лишь два представителя семейства *Parvoviridae*, которые ассоциируются с заболеваниями человека. Сегодня НВoV обнаруживается в образцах, полученных из респираторного тракта и может выступать этиологическим агентом, вызывающим развитие ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей у детей первого года жизни и раннего возраста. Результаты исследований, проведенных в разных регионах мира, показали, что НВoV попадает в желудочно-кишечный тракт детей с острым гастроэнтеритом и проявлениями ОРЗ. Высокая частота обнаружения НВoV в фекалиях у детей с острым гастроэнтеритом, сочетание симптомов ОРЗ и острого гастроэнтерита и отсутствие других интестинальных патогенов указывают на то, что новый вирус является как кишечным, так и респираторным патогеном, может передаваться воздушно-капельным путем. Эта предварительная гипотеза требует дальнейших исследований связи НВoV с заболеваниями кишечника. В одних исследованиях, представленных в обзоре, НВoV обнаруживался только в образцах фекалий детей с симптоматикой ОКИ, в других – как у больных ОКИ, так и у здоровых. Отсутствие доказательства причинности не исключает того, что бокавирус может быть патогеном. Высокая частота кодетекции НВoV с респираторными и кишечными вирусами – феномен, который не выявляется для других известных вирусов респираторной и кишечной групп, – говорит о его роли в возникновении заболеваний человека. Важно уточнить, играют ли НВoV причинную

роль при коинфекции или действуют как усиливающий фактор, который повышает степень тяжести инфекции, вызванной разными патогенами.

Целесообразно изучить встречаемость и генетическое разнообразие НВoV, ассоциированных с гастроэнтеритами, на разных территориях Российской Федерации, поскольку в международной базе данных GenBank отсутствуют геномные последовательности изолятов бокавирусов, выявленных в России. Низкое генетическое разнообразие НВoV позволяет одному геноварианту (НВoV1) быть ответственным за развитие как ОКИ, так и ОРЗ. Это отличает бока- от коронавирусов, у последних отмечается высокая частота рекомбинаций. Отсутствие вариативности в поверхностном белке НВoV позволяет предполагать, что НВoV-инфекция может случаться только однократно с последующим развитием пожизненного иммунитета за счет нейтрализующих антител. Данное предположение согласуется с фактом, что НВoV-инфекция развивается преимущественно у новорожденных и маленьких детей. Пролонгирование как ОРЗ, так и ОКИ с персистенцией НВoV соответственно в респираторном тракте и кишечнике более 1 месяца у иммунокомпрометированных пациентов с существенной фоновой патологией отмечено в исследовании S.K. Lau и соавт. [20].

Изучение молекулярно-эпидемиологических и клинических особенностей бокавирусной инфекции у детей с ОКИ представляется перспективным исследованием, позволяющим охарактеризовать не только ее долю в общей структуре данных заболеваний, но и сезонность бокавирусного гастроэнтерита, возрастную структуру, возможность существования в виде моно- и микст-инфекции. ©

Литература

1. Trinh C, Prabhakar K. Diarrheal diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(4):833–56. vii. doi: 10.1016/j.cger.2007.06.005.
2. Горелов АВ, Усенко ДВ. Ротавирусная инфекция у детей. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(6):78–84.
3. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.* 2009;5(4):e1000391. doi: 10.1371/journal.ppat.1000391.
4. Iritani N, Seto Y, Kubo H, Murakami T, Haruki K, Ayata M, Ogura H. Prevalence of Norwalk-like virus infections in cases of viral gastroenteritis among children in Osaka City, Japan. *J Clin Microbiol.* 2003;41(4):1756–9. doi: 10.1128/JCM.41.4.1756-1759.2003.
5. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol.* 2003;71(1):82–93. doi: 10.1002/jmv.10449.
6. Zhirakovskaja EV, Tikunov AV, Bodnev SA, Klemesheva VV, Netesov SV, Tikunova NV. Molecular epidemiology of noroviruses associated with sporadic gastroenteritis in children in Novosibirsk, Russia, 2003–2012. *J Med Virol.* 2015;87(5):740–53. doi: 10.1002/jmv.24068.
7. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, Simó M, Bosch A, Pintó RM. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol.* 2002;40(1):133–9. doi: 10.1128/JCM.40.1.133-139.2002.
8. Ratcliff RM, Doherty JC, Higgins GD. Sensitive detection of RNA viruses associated with gastroenteritis by a hanging-drop single-tube nested reverse transcription-PCR method. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11):4091–9. doi: 10.1128/JCM.40.11.4091-4099.2002.
9. Тикунов АЮ, Жираковская ЕВ, Юн ТЭ, Боднев СВ, Нетесов СВ, Тикунова НВ. Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Новосибирске. Вопросы вирусологии. 2010;55(6):19–23.
10. Maldonado Y, Cantwell M, Old M, Hill D, Sanchez ML, Logan L, Millan-Velasco F, Valdespino JL, Sepulveda J, Matsui S. Population-based prevalence of symptomatic and asymptomatic astrovirus infection in rural Mayan infants. *J Infect Dis.* 1998;178(2):334–9.
11. Jamieson FB, Wang EE, Bain C, Good J, Duckmanton L, Petric M. Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J Infect Dis.* 1998;178(5):1263–9.
12. Rosen BI, Fang ZY, Glass RI, Monroe SS. Cloning of human picobirnavirus genomic segments and development of an RT-PCR detection assay. *Virology.* 2000;277(2):316–29. doi: 10.1006/viro.2000.0594.



13. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(36):12891–6. doi: 10.1073/pnas.0504666102.
14. Gurda BL, Parent KN, Bladek H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, Castro A, McKenna R, Olson N, Brown K, Baker TS, Agbandje-McKenna M. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the parvoviridae. *J Virol*. 2010;84(12):5880–9. doi: 10.1128/JVI.02719-09.
15. Qu XW, Duan ZJ, Qi ZY, Xie ZP, Gao HC, Liu WP, Huang CP, Peng FW, Zheng LS, Hou YD. Human bocavirus infection, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(1):165–8. doi: 10.3201/eid1301.060842.
16. Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, Kikuta H. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):1132–4. doi: 10.1128/JCM.44.3.1132-1134.2006.
17. Lee JI, Chung JY, Han TH, Song MO, Hwang ES. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2007;196(7):994–7. doi: 10.1086/521366.
18. Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(4):636–7. doi: 10.3201/eid1304.061501.
19. Albuquerque MC, Rocha LN, Benati FJ, Soares CC, Maranhão AG, Ramirez ML, Erdman D, Santos N. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(11):1756–8. doi: 10.3201/eid1311.070671.
20. Lau SK, Yip CC, Que TL, Lee RA, Au-Yeung RK, Zhou B, So LY, Lau YL, Chan KH, Woo PC, Yuen KY. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis*. 2007;196(7):986–93. doi: 10.1086/521310.
21. Chiochansin T, Thongmee C, Vimolket L, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Human bocavirus infection in children with acute gastroenteritis and healthy controls. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61(6):479–81.
22. Yu JM, Li DD, Xu ZQ, Cheng WX, Zhang Q, Li HY, Cui SX, Miao-Jin, Yang SH, Fang ZY, Duan ZJ. Human bocavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in China. *J Clin Virol*. 2008;42(3):280–5. doi: 10.1016/j.jcv.2008.03.032.
23. Cheng WX, Jin Y, Duan ZJ, Xu ZQ, Qi HM, Zhang Q, Yu JM, Zhu L, Jin M, Liu N, Cui SX, Li HY, Fang ZY. Human bocavirus in children hospitalized for acute gastroenteritis: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):161–7. doi: 10.1086/589244.
24. Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol*. 2008;43(3):340–2. doi: 10.1016/j.jcv.2008.07.014.
25. Karalar L, Lindner J, Schimanski S, Kertai M, Segerer H, Modrow S. Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(6):633–9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02889.x.
26. Kantola K, Sadeghi M, Antikainen J, Kirveskari J, Delwart E, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Real-time quantitative PCR detection of four human bocaviruses. *J Clin Microbiol*. 2010;48(11):4044–50. doi: 10.1128/JCM.00686-10.
27. Nadji SA, Poos-Ashkan L, Khalilzadeh S, Baghaie N, Shiraghaei MJ, Hassanzad M, Bolursaz MR. Phylogenetic analysis of human bocavirus isolated from children with acute respiratory illnesses and gastroenteritis in Iran. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(8):598–603. doi: 10.3109/00365540903582442.
28. Khamrin P, Malasao R, Chaimongkol N, Ukrapol N, Kongsricharoern T, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N. Circulating of human bocavirus 1, 2, 3, and 4 in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand. *Infect Genet Evol*. 2012;12(3):565–9. doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.025. doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.025.
29. Tymentsev A, Tikunov A, Zhirakovskaia E, Kurilshchikov A, Babkin I, Klemesheva V, Netesov S, Tikunova N. Human bocavirus in hospitalized children with acute gastroenteritis in Russia from 2010 to 2012. *Infect Genet Evol*. 2016;37:143–9. doi: 10.1016/j.meegid.2015.11.015.
30. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Allander T, Vuorinen T, Hedman K, Ruuskanen O. No efficacy of prednisolone in acute wheezing associated with human bocavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):521–3. doi: 10.1097/INF.0b013e318216dd81.
31. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chiochansin T, Naeem A, Shaikat S, Alam MM, Sharif S, Angez M, Zaidi S, Delwart E. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis*. 2009;199(2):196–200. doi: 10.1086/595831.
32. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, Triki H, Bahri O, Oderinde BS, Baba MM, Bukbuk DN, Besser J, Bartkus J, Delwart E. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1633–43. doi: 10.1086/652416.
33. Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Chiorini JA, Mukha DV, Pintel DJ, Qiu J, Soderlund-Venermo M, Tattersall P, Tijssen P, Gatherer D, Davison AJ. The family Parvoviridae. *Arch. Virol*. 2014;159(5):1239–47.
34. Völz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Ditt V, Müller A, Tillmann RL, Kupfer B, Bode U, Lentze MJ, Simon A. Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol*. 2007;40(3):229–35. doi: 10.1016/j.jcv.2007.07.017.
35. Böhmer A, Schildgen V, Lüsebrink J, Ziegler S, Tillmann RL, Kleines M, Schildgen O. Novel application for isothermal nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *J Virol Methods*. 2009;158(1–2):199–201. doi: 10.1016/j.jviromet.2009.02.010.
36. Sun B, Cai Y, Li Y, Li J, Liu K, Li Y, Yang Y. The nonstructural protein NP1 of human bocavirus 1 induces cell cycle arrest and apoptosis in HeLa cells. *Virology*. 2013;440(1):75–83. doi: 10.1016/j.virol.2013.02.013.
37. Li L, Cotmore SF, Tattersall P. Parvoviral left-end hairpin ears are essential during infection for establishing a functional intranuclear transcription template and for efficient progeny genome encapsidation. *J Virol*. 2013;87(19):10501–14. doi: 10.1128/JVI.01393-13.
38. Zhang Z, Zheng Z, Luo H, Meng J, Li H, Li Q, Zhang X, Ke X, Bai B, Mao P, Hu Q, Wang H. Human bocavirus NP1 inhibits IFN- β production by blocking association of IFN regulatory factor 3 with IFN promoter. *J Immunol*. 2012;189(3):1144–53. doi: 10.4049/jimmunol.1200096.
39. Abdel-Latif L, Murray BK, Renberg RL, O'Neill KL, Porter H, Jensen JB, Johnson FB. Cell death in bovine parvovirus-infected embryonic bovine tracheal cells is mediated by necrosis rather than apoptosis. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 9):2539–48. doi: 10.1099/vir.0.81915-0.
40. Babady NE, Mead P, Stiles J, Brennan C, Li H, Shuhtar S, Stratton CW, Tang YW, Kamboj M. Comparison of the Luminex xTAG RVP Fast assay and the Idaho Technology FilmArray RP assay for detection of respiratory viruses in pediatric patients at a cancer hospital. *J Clin Microbiol*. 2012;50(7):2282–8. doi: 10.1128/JCM.06186-11.
41. Lassaunière R, Kresfelder T, Venter M. A novel multiplex real-time RT-PCR assay with FRET hybridization probes for the detection and quantitation of 13 respiratory viruses. *J Virol Methods*. 2010;165(2):254–60. doi: 10.1016/j.jviromet.2010.02.005.
42. Hall GA. Comparative pathology of infection by novel diarrhoea viruses. *Ciba Found Symp*. 1987;128:192–217.
43. Murphy FA, Gibbs EP, Horzinek MC, Studdert MJ. *Veterinary virology*. 3rd edition. San Diego: Academic Press; 1999. 629 p.
44. Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirakoshi R, Ma X, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T. Seroprevalence of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol*. 2007;45(10):3218–23. doi: 10.1128/JCM.02140-06.
45. Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):540–6. doi: 10.1086/526532.
46. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens*. 2013;2(1):1–12. doi: 10.3390/pathogens2010001.
47. Hustedt JW, Christie C, Hustedt MM, Esposito D, Vazquez M. Seroprevalence of human bocavirus infection in Jamaica. *PLoS One*. 2012;7(5):e38206. doi: 10.1371/journal.pone.0038206.
48. Guo L, Wang Y, Zhou H, Wu C, Song J, Li J, Paranhos-Baccalà G, Vernet G, Wang J, Hung T. Differential seroprevalence of human bocavirus species 1–4 in Beijing, China. *PLoS One*. 2012;7(6):e39644. doi: 10.1371/journal.pone.0039644.
49. Kantola K, Hedman L, Arthur J, Alibeto A, Delwart E, Jartti T, Ruuskanen O, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Seroprevalence of human bocaviruses 1–4. *J Infect Dis*. 2011;204(9):1403–12. doi: 10.1093/infdis/jir525.



References

1. Trinh C, Prabhakar K. Diarrheal diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(4):833–56. vii. doi: 10.1016/j.cger.2007.06.005.
2. Gorelov AV, Usenko DV. Rotavirus infection in children. *Current Pediatrics.* 2008;7(6):78–84. Russian.
3. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.* 2009;5(4):e1000391. doi: 10.1371/journal.ppat.1000391.
4. Iritani N, Seto Y, Kubo H, Murakami T, Haruki K, Ayata M, Ogura H. Prevalence of Norwalk-like virus infections in cases of viral gastroenteritis among children in Osaka City, Japan. *J Clin Microbiol.* 2003;41(4):1756–9. doi: 10.1128/JCM.41.4.1756-1759.2003.
5. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol.* 2003;71(1):82–93. doi: 10.1002/jmv.10449.
6. Zhirakovskaia EV, Tikunov AY, Bodnev SA, Klemesheva VV, Netesov SV, Tikunova NV. Molecular epidemiology of noroviruses associated with sporadic gastroenteritis in children in Novosibirsk, Russia, 2003–2012. *J Med Virol.* 2015;87(5):740–53. doi: 10.1002/jmv.24068.
7. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, Simó M, Bosch A, Pintó RM. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol.* 2002;40(1):133–9. doi: 10.1128/JCM.40.1.133-139.2002.
8. Ratcliff RM, Doherty JC, Higgins GD. Sensitive detection of RNA viruses associated with gastroenteritis by a hanging-drop single-tube nested reverse transcription-PCR method. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11):4091–9. doi: 10.1128/JCM.40.11.4091-4099.2002.
9. Tikunov AY, Zhirakovskaya EV, Yun TE, Bodnev SA, Netesov SV, Tikunova NV. Molecular genetic characteristics of astroviruses circulating in Novosibirsk. *Problems of Virology.* 2010;55(6):19–23. Russian.
10. Maldonado Y, Cantwell M, Old M, Hill D, Sanchez ML, Logan L, Millan-Velasco F, Valdespino JL, Sepulveda J, Matsui S. Population-based prevalence of symptomatic and asymptomatic astrovirus infection in rural Mayan infants. *J Infect Dis.* 1998;178(2):334–9.
11. Jamieson FB, Wang EE, Bain C, Good J, Duckmanton L, Petric M. Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J Infect Dis.* 1998;178(5):1263–9.
12. Rosen BI, Fang ZY, Glass RI, Monroe SS. Cloning of human picobirnavirus genomic segments and development of an RT-PCR detection assay. *Virology.* 2000;277(2):316–29. doi: 10.1006/viro.2000.0594.
13. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(36):12891–6. doi: 10.1073/pnas.0504666102.
14. Gurda BL, Parent KN, Bladec H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, Castro A, McKenna R, Olson N, Brown K, Baker TS, Agbandje-McKenna M. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the parvoviridae. *J Virol.* 2010;84(12):5880–9. doi: 10.1128/JVI.02719-09.
15. Qu XW, Duan ZJ, Qi ZY, Xie ZP, Gao HC, Liu WP, Huang CP, Peng FW, Zheng LS, Hou YD. Human bocavirus infection, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):165–8. doi: 10.3201/eid1301.060842.
16. Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, Kikuta H. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2006;44(3):1132–4. doi: 10.1128/JCM.44.3.1132-1134.2006.
17. Lee JI, Chung JY, Han TH, Song MO, Hwang ES. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis.* 2007;196(7):994–7. doi: 10.1086/521366.
18. Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(4):636–7. doi: 10.3201/eid1304.061501.
19. Albuquerque MC, Rocha LN, Benati FJ, Soares CC, Maranhão AG, Ramirez ML, Erdman D, Santos N. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(11):1756–8. doi: 10.3201/eid1311.070671.
20. Lau SK, Yip CC, Que TL, Lee RA, Au-Yeung RK, Zhou B, So LY, Lau YL, Chan KH, Woo PC, Yuen KY. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis.* 2007;196(7):986–93. doi: 10.1086/521310.
21. Chieochansin T, Thongmee C, Vimolket L, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Human bocavirus infection in children with acute gastroenteritis and healthy controls. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61(6):479–81.
22. Yu JM, Li DD, Xu ZQ, Cheng WX, Zhang Q, Li HY, Cui SX, Miao-Jin, Yang SH, Fang ZY, Duan ZJ. Human bocavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in China. *J Clin Virol.* 2008;42(3):280–5. doi: 10.1016/j.jcv.2008.03.032.
23. Cheng WX, Jin Y, Duan ZJ, Xu ZQ, Qi HM, Zhang Q, Yu JM, Zhu L, Jin M, Liu N, Cui SX, Li HY, Fang ZY. Human bocavirus in children hospitalized for acute gastroenteritis: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):161–7. doi: 10.1086/589244.
24. Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol.* 2008;43(3):340–2. doi: 10.1016/j.jcv.2008.07.014.
25. Karalar L, Lindner J, Schimanski S, Kertai M, Segerer H, Modrow S. Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(6):633–9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02889.x.
26. Kantola K, Sadeghi M, Antikainen J, Kirveskari J, Delwart E, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Real-time quantitative PCR detection of four human bocaviruses. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):4044–50. doi: 10.1128/JCM.00686-10.
27. Nadji SA, Poos-Ashkan L, Khalilzadeh S, Baghaie N, Shiraghaei MJ, Hassanzad M, Bolorsaz MR. Phylogenetic analysis of human bocavirus isolated from children with acute respiratory illnesses and gastroenteritis in Iran. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(8):598–603. doi: 10.3109/00365540903582442.
28. Khamrin P, Malasao R, Chaimongkol N, Ukarpol N, Kongsricharoen T, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N. Circulating of human bocavirus 1, 2, 3, and 4 in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand. *Infect Genet Evol.* 2012;12(3):565–9. doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.025. doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.025.
29. Tymentsev A, Tikunov A, Zhirakovskaia E, Kurilshchikov A, Babkin I, Klemesheva V, Netesov S, Tikunova N. Human bocavirus in hospitalized children with acute gastroenteritis in Russia from 2010 to 2012. *Infect Genet Evol.* 2016;37:143–9. doi: 10.1016/j.meegid.2015.11.015.
30. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Allander T, Vuorinen T, Hedman K, Ruuskanen O. No efficacy of prednisolone in acute wheezing associated with human bocavirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(6):521–3. doi: 10.1097/INF.0b013e318216dd81.
31. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chieochansin T, Naeem A, Shaikat S, Alam MM, Sharif S, Angez M, Zaidi S, Delwart E. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis.* 2009;199(2):196–200. doi: 10.1086/595831.
32. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, Triki H, Bahri O, Oderinde BS, Baba MM, Bukbuk DN, Besser J, Bartkus J, Delwart E. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1633–43. doi: 10.1086/652416.
33. Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Chiorini JA, Mukha DV, Pintel DJ, Qiu J, Soderlund-Venermo M, Tattersall P, Tijssen P, Gatherer D, Davison AJ. The family Parvoviridae. *Arch. Virol.* 2014;159(5):1239–47.
34. Völz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Ditt V, Müller A, Tillmann RL, Kupfer B, Bode U, Lentze MJ, Simon A. Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol.* 2007;40(3):229–35. doi: 10.1016/j.jcv.2007.07.017.
35. Böhmer A, Schildgen V, Lüsebrink J, Ziegler S, Tillmann RL, Kleines M, Schildgen O. Novel application for isothermal nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *J Virol Methods.* 2009;158(1–2):199–201. doi: 10.1016/j.jvromet.2009.02.010.
36. Sun B, Cai Y, Li Y, Li J, Liu K, Li Y, Yang Y. The nonstructural protein NP1 of human bocavirus 1 induces cell cycle arrest and apoptosis in HeLa cells. *Virology.* 2013;440(1):75–83. doi: 10.1016/j.virol.2013.02.013.
37. Li L, Cotmore SF, Tattersall P. Parvoviral left-end hairpin ears are essential during infection for establishing a functional intranuclear transcription template and for efficient progeny genome



- encapsidation. *J Virol.* 2013;87(19):10501–14. doi: 10.1128/JVI.01393-13.
38. Zhang Z, Zheng Z, Luo H, Meng J, Li H, Li Q, Zhang X, Ke X, Bai B, Mao P, Hu Q, Wang H. Human bocavirus NP1 inhibits IFN- β production by blocking association of IFN regulatory factor 3 with IFN β promoter. *J Immunol.* 2012;189(3): 1144–53. doi: 10.4049/jimmunol.1200096.
39. Abdel-Latif L, Murray BK, Renberg RL, O'Neill KL, Porter H, Jensen JB, Johnson FB. Cell death in bovine parvovirus-infected embryonic bovine tracheal cells is mediated by necrosis rather than apoptosis. *J Gen Virol.* 2006;87(Pt 9):2539–48. doi: 10.1099/vir.0.81915-0.
40. Babady NE, Mead P, Stiles J, Brennan C, Li H, Shuptar S, Stratton CW, Tang YW, Kamboj M. Comparison of the Luminex xTAG RVP Fast assay and the Idaho Technology FilmArray RP assay for detection of respiratory viruses in pediatric patients at a cancer hospital. *J Clin Microbiol.* 2012;50(7):2282–8. doi: 10.1128/JCM.06186-11.
41. Lassaunière R, Kresfelder T, Venter M. A novel multiplex real-time RT-PCR assay with FRET hybridization probes for the detection and quantitation of 13 respiratory viruses. *J Virol Methods.* 2010;165(2):254–60. doi: 10.1016/j.jviromet.2010.02.005.
42. Hall GA. Comparative pathology of infection by novel diarrhoea viruses. *Ciba Found Symp.* 1987;128:192–217.
43. Murphy FA, Gibbs EP, Horzinek MC, Studdert MJ. *Veterinary virology.* 3rd edition. San Diego: Academic Press; 1999. 629 p.
44. Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirakoshi R, Ma X, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol.* 2007;45(10): 3218–23. doi: 10.1128/JCM.02140-06.
45. Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):540–6. doi: 10.1086/526532.
46. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens.* 2013;2(1):1–12. doi: 10.3390/pathogens2010001.
47. Hustedt JW, Christie C, Hustedt MM, Esposito D, Vazquez M. Seroepidemiology of human bocavirus infection in Jamaica. *PLoS One.* 2012;7(5):e38206. doi: 10.1371/journal.pone.0038206.
48. Guo L, Wang Y, Zhou H, Wu C, Song J, Li J, Paranhos-Baccalà G, Vernet G, Wang J, Hung T. Differential seroprevalence of human bocavirus species 1–4 in Beijing, China. *PLoS One.* 2012;7(6):e39644. doi: 10.1371/journal.pone.0039644.
49. Kantola K, Hedman L, Arthur J, Alibeto A, Delwart E, Jartti T, Ruuskanen O, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Seroepidemiology of human bocaviruses 1–4. *J Infect Dis.* 2011;204(9):1403–12. doi: 10.1093/infdis/jir525.

Bocavirus infection in children with acute gastroenteritis

Krasnova E.I.¹ • Tyumentsev A.I.² • Tikunova N.V.² •
Khokhlova N.I.¹ • Provorova V.V.¹

The review presents the data on the most important causative factors of acute gastroenteritis in children and on relatively new pathogens, such as bocavirus (HBoV), considering modern potential for verification of viral disorders. Human HBoV, belonging to *Parvoviridae* family, has been isolated from nasopharyngeal discharge in children with acute respiratory viral infection in 2005. Later on it was registered as a respiratory pathogen. Despite symptoms of an acute respiratory disease, HBoV-infected patients frequently present with acute gastroenteritis. In various regions of the world, fecal HBoV DNA has been found in children with acute intestinal infection by means of the polymerase chain reaction and subsequent sequencing. Molecular genetic studies showed the presence of 4 genetically different viral types. HBoV genotype 1 is more frequently found in nasopharyngeal smears from children with acute respiratory viral infection, whereas HBoV genotypes 2, 3, and 4 are isolated from feces in those with acute gastroenteritis. If HBoV is an intestinal pathogen, remain an unresolved issue. There is a high rate of HBoV co-infection (up to 60% and more) with other intestinal viruses in children with acute gastroenteritis. High fecal DNA titers found in the studies in children with acute gastroenteritis have

shown that HBoV is not only present in the bowel, but also is replicating there. The importance of studies on characteristics of molecular evolution of bocavirus is undoubted, while there are gaps in knowledge on its life cycle, mechanisms of genome replication; there is neither cultivation technique for this virus, nor animal models for disorders it may cause. The assay for anti-HBoV detection in human serum has been studied only in acute respiratory disease; high rates of HBoV seropositive patients and high antibody titers have been found in children correlating with a high viral load. It could be relevant to study prevalence and genetic variance of HBoV associated with acute gastroenteritis in various territories of the Russian Federation, because the international database GenBank does not have any genomic sequences of bocavirus isolated found in Russia. Investigation of molecular epidemiological and clinical characteristics of bocaviral infection in children with acute intestinal infection seems promising.

Key words: acute gastroenteritis, bocavirus infection, viral infections in children

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-40-47

Krasnova Elena I. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Infectious Diseases, Faculty of Pediatrics¹
✉ 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, Novosibirskaya oblast', 630091, Russian Federation.
Tel.: +7 (913) 787 09 00.
E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Tyumentsev Aleksandr I. – Junior Research Fellow, Laboratory of Molecular Microbiology²

Tikunova Nina V. – PhD, Doctor of Biol. Sci., Head of Laboratory of Molecular Microbiology²

Khokhlova Natal'ya I. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases, Faculty of Pediatrics¹

Provorova Veronika V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases, Faculty of Pediatrics¹

¹ Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, Novosibirskaya oblast', 630091, Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8 Akademika Lavrent'eva prospekt, Novosibirsk, Novosibirskaya oblast', 630090, Russian Federation



Функциональная диспепсия у подростков: особенности этиологии, преморбидного фона, комплексный подход к лечению

Печкуров Д.В.¹ • Романова А.А.¹

Печкуров Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней¹
✉ 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Российская Федерация.
Тел.: +7 (927) 204 65 20.
E-mail: dmpetchkurov@yandex.ru

Романова Анастасия Андреевна – врач-ординатор¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Российская Федерация

Подростковый возраст характеризуется высоким уровнем гастроэнтерологической заболеваемости, что объясняется физиологическими особенностями организма и социально-психологическим статусом подростка. Ведущее место в структуре патологии занимает функциональная диспепсия. Исследованиями показана роль в развитии этого расстройства особенностей семейного воспитания, вредных привычек и пристрастий. При этом нельзя забывать, что на подростковый возраст приходится рост органической патологии. Имеет место тесная связь функциональной диспепсии с преморбидным фоном: вегетативными дисфункциями, деформациями позвоночника. В лечении

диспепсии патогенетически обосновано применение холинолитиков, прокинетики, антагонистов опиоидных рецепторов, антацидов, антисекреторных средств. В отсутствие эффекта от перечисленных групп препаратов в качестве терапии «второй линии» предлагается применение трициклических антидепрессантов.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, подростки, преморбидный фон, эпигастральная боль, биопсихосоциальный подход, лечение, М-холинолитики, антагонисты опиоидных рецепторов, антациды, прокинетики

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-48-55

Известно, что пик патологии верхних отделов пищеварительного тракта в детском возрасте приходится на период полового созревания [1–2]. У старших школьников заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают третье место по обращаемости за амбулаторной помощью и выступают одной из ведущих причин освобождений от занятий в школе свыше 30 дней в году [3].

Пубертатный период характеризуется бурным ростом и созреванием всех органов и систем. В это время происходит нейроэндокринная перестройка организма, определяющая не только уровень здоровья и качество жизни, но и в немалой степени устойчивость в дальнейшем к различным заболеваниям. В организме подростка активно формируются и переходят на новую ступень деятельности основные регуляторные механизмы, определяющие изменение характера нейроэндокринных взаимоотношений. Морфофункциональные изменения

мозга и лимбико-ретикулярной системы создают условия для слияния нейрогенного и гуморально-гормонального путей регуляции, меняют их функциональные взаимоотношения, необходимые для завершения индивидуального развития [4].

Глубокие нервно-психические и эндокринно-гуморальные сдвиги, обуславливающие морфофункциональную трансформацию органов и систем, свойственную детям этой возрастной группе, предъявляют организму подростка повышенные адаптационные требования [5, 6]. Период становления репродуктивной функции определяет обостренную восприимчивость и ранимость по отношению к факторам внешнего мира, а повышенная агрессивность микросоциума приводит к тому, что даже обычные средовые факторы способны поставить механизмы адаптации на грань срыва [7]. Это особенно важно, учитывая, что в это время происходит активная индивидуальная социализация подростка.



Сегодня на подростков обрушивается целый комплекс невротизирующих факторов: перегрузка в школе, факультативные занятия по различным дисциплинам, многочисленные контрольные срезы [4]. Не имея возможности избавиться от стрессорного воздействия, дети подросткового возраста склонны к соматизации (трансформации психологического напряжения в физический дискомфорт, недомогание или заболевание) [8, 9]. При этом очевидно: не все дети с заболеваниями ЖКТ обращаются за медицинской помощью к специалистам, что связано с широким распространением самолечения среди подростков [3].

В структуре гастроэнтерологической патологии подросткового возраста преобладают функциональные расстройства, в первую очередь функциональная диспепсия, на долю которой приходится до 60–70% всех функциональных расстройств. Причинно-следственные механизмы ее развития активно дискутируются. Предположительно, комбинация ряда физиологических, наследственных, экологических, психологических и социокультурных факторов у конкретного пациента влечет развитие определенных моторных нарушений ЖКТ, что вызывает появление симптомов диспепсии [10].

Н.А. Koloski и соавт. изучали вклад биологических и социальных факторов в развитие функциональной диспепсии в детском возрасте. Было выявлено, что к ее возникновению могли предрасполагать родоразрешение путем кесарева сечения, отсутствие грудного вскармливания, проживание домашних животных, семейные неурядицы. По мнению авторов, эти факторы послужили причиной снижения резистентности организма по отношению к бактериальному воздействию и к развитию дисфункции центральной и энтеральной нервной системы [11].

М.Л. Lewis и соавт. показали отсутствие различия в распространенности функциональной диспепсии у подростков в зависимости от пола, расы и этнической группы [12].

Т. Oshima и соавт. проанализировали анамнез 1000 больных функциональной диспепсией. Оказалось, что 50,9% пациентов в детском возрасте были подвержены насилию (чаще всего психологическому, реже физическому и сексуальному). В группе сравнения, представленной 500 здоровыми детьми, указанные обстоятельства выявлялись в 2,5 раза реже (21,4%) [11]. В исследовании А.В. Колодиной 70% подростков, подвергшихся физическому насилию, считают такой способ наказания оправданным. Более того, они утверждают, что если бы они оказались на месте родителя,

то поступили бы так же, при этом 30% опрошенных не понимают, за что их наказывают и связывают это с плохим настроением родителей [13].

Согласно результатам опроса старшеклассников, 56% из них курят, причем 22,4% респондентов выкуривают от 0,5 до 1,5 пачек в день [14]. В работах У. Kohata и соавт. проведена оценка вклада курения в развитие функциональной диспепсии. Авторы отмечают, что в группе курильщиков это заболевание встречается вдвое чаще (22,2%), чем среди некурящих (10%). Прекращение курения привело к исчезновению симптомов диспепсии у 48,7% больных [11].

Кроме этого, есть данные о том, что в развитии функциональной диспепсии вносят вклад стереотипы пищевого поведения подростков. Так, только четверть опрошенных подростков придерживаются здорового питания. При этом до 36% респондентов злоупотребляют острыми, солеными и жареными продуктами, 56% анкетированных чрезмерно употребляют копченые и консервированные блюда [15]. Т. Patcharatrakul и соавт. показали, что острая и кислая пища вызывает появление у пациентов с функциональной диспепсией таких симптомов, как боль и чувство жжения в подложечной области, тогда как пища с высоким содержанием жиров способствует возникновению тяжести и чувства переполнения в эпигастрии [11]. В ходе многоцентрового проспективного исследования, проведенного в Корее, было установлено, что развитие симптомов функциональной диспепсии провоцирует употребление чрезмерно соленой пищи [16].

Экспериментальные данные указывают на механизмы дуоденальной гиперчувствительности к соляной кислоте и липидам как на причинный фактор в развитии функциональной диспепсии [17]. Т. Oshima и соавт. обнаружили, что у таких пациентов введение кислоты непосредственно в полость желудка вызывало появление вздутия живота, тошноты и чувства переполнения, тогда как в группе контроля данные симптомы возникали реже [18].

У каждого третьего ребенка функциональная диспепсия ассоциирована с инфицированием *Helicobacter pylori* [19]. Исследования показали, что персистенция *H. pylori* ведет к разрушению холинергических волокон слизистой оболочки желудка, нарушению взаимодействия между элементами местного нервно-эндокринного аппарата [20]. Персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка выступает фактором нарушения мукозального гомеостаза, ослабления местного иммунитета, нарушения апоптоза [21].



В настоящее время сформировано представление о ЖКТ как о сложном многофункциональном эндокринном органе, так как в его слизистой располагаются гормонпродуцирующие клетки. Они образуют гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему, представляющую объединение эндокринных клеток желудка, тонкого и толстого кишечника и панкреатических островков поджелудочной железы [22]. Пептидные гормоны и биогенные амины этой системы контролируют и координируют различные звенья процесса пищеварения, участвуют в регуляции общего и местного гомеостаза в условиях нормы и патологии [23]. Работы последнего десятилетия подтверждают, что нарушения в энтеральной нервной системе приводят к возникновению функциональных расстройств ЖКТ [24].

Патогенез функциональных расстройств ЖКТ тесно связан с преморбидным фоном. Показана высокая распространенность у подростков с функциональными расстройствами ЖКТ патологии костной системы (сколиоз, нарушение осанки, плоскостопие), органов зрения (миопия, гиперметропия, астигматизм), вегетативных нарушений [25–28]. Деформация позвоночника при сколиозе коррелирует с нарушениями желудочной моторики и может утяжелять течение функциональной диспепсии у подростков [29]. Вегетативные дисфункции приводят к нарушению секреции гастроинтестинальных пептидов. Согласно данным И.В. Пановой и соавт., в период становления пубертата у пациентов с симпатикотонией уровень холецистокинина ($41,07 \pm 8,86$ мкг/мл) выше, чем у больных с эйтонией ($26,98 \pm 2,19$ мкг/мл) [30]. При исследовании вегетативного статуса у всех подростков с функциональными расстройствами ЖКТ были выявлены расстройства вегетативной регуляции в виде вегето-висцеральных нарушений (49,2% случаев), нейроциркуляторной дистонии (20,9%), вегетососудистой дистонии (16%), пароксизмальной вегетативной недостаточности (13,6%), вегетативный баланс смещался в сторону доминирования парасимпатического отдела. В частности, у таких больных наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение симпатовагусного индекса по сравнению с детьми без заболеваний органов пищеварения [31].

Расстройства моторики желудка и двенадцатиперстной кишки считаются доказанным патогенетическим фактором в развитии функциональной диспепсии [32]. В частности, установлено значение нарушения желудочной аккомодации в формировании таких симптомов, как ранние

боли и быстрое насыщение. Процесс аккомодации состоит из расслабления проксимального отдела, что позволяет обеспечить резервуар для проглоченной пищи без увеличения давления внутри полости желудка. При нарушении аккомодации отсутствует достаточное расслабление проксимального отдела желудка, что приводит к преждевременному попаданию пищевого комка в антральный отдел [33]. В связи с этим у пациентов с функциональной диспепсией достоверно ниже скорость опорожнения желудка (45,6 против 66,2%), амплитуда антральных сокращений (58,2 против 89%) и антральный индекс моторики (5,1 против 8,3), а постантральная площадь выше (1,5 против 0,6 см) ($p < 0,01$) [34].

D.K. Chitkara и соавт. исследовали моторную функцию верхних отделов пищеварительного тракта у подростков с функциональной диспепсией. Оказалось, что через 30 минут после питьевого нагрузочного теста подростки с функциональной диспепсией имели значительно более выраженные постпрандиальные симптомы, существенную задержку времени опорожнения желудка от твердых тел. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии было установлено, что диспепсические симптомы были связаны с удлинением временем опорожнения желудка [35].

Клиническая картина функциональных расстройств ЖКТ в подростковом возрасте имеет свои особенности. Так, болевой синдром характеризуется большей частотой (у 93,9% – 1 раз и более в неделю) и интенсивностью (у 90,5% – умеренная и сильная) по сравнению с детьми препубертатного возраста. У 69,6% подростков имеет место сочетание абдоминальной и головной боли, что можно расценивать как генерализацию вегетативных нарушений [36].

Подростковый возраст характеризуется резким ростом органической патологии ЖКТ, в частности, язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, воспалительными заболеваниями кишечника. Функциональные и органические заболевания пищеварительной системы имеют во многих случаях сходную клиническую картину. Именно поэтому при обследовании пациентов с синдромом диспепсии необходимо обратить особое внимание на наличие «симптомов тревоги». В последних Римских критериях (2016) перечень этих симптомов расширен и включает следующие состояния:

- семейный анамнез по воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии или язвенной болезни;



- устойчивая боль в правом верхнем или правом нижнем квадранте;
- дисфагия;
- одинофагия;
- постоянная рвота;
- гастроинтестинальное кровотечение;
- ночная диарея;
- артрит;
- параректальная боль;
- необъяснимая потеря веса;
- замедление линейного роста;
- задержка пубертатного периода;
- необъяснимая лихорадка.

Обнаружение любого «симптома тревоги» служит показанием к дополнительному обследованию ребенка [37].

Лечение функциональных расстройств ЖКТ у подростков должно быть комплексным и включать не только симптоматическую терапию, но и устранение неблагоприятных психологических факторов, социальную адаптацию, нормализацию режима и питания, коррекцию вегетативных нарушений [38]. В свете биопсихосоциальной модели функциональных расстройств ЖКТ большое значение придается нормализации мукосального гомеостаза и микробно-тканевого комплекса [39].

Непосредственной причиной абдоминальной боли в детском и подростковом возрасте чаще становится гладкомышечный спазм. В связи с этим в комплекс лечения функциональных расстройств ЖКТ, протекающих с абдоминальной болью, включаются спазмолитики. Хороший симптоматический эффект дает применение М-холинолитиков, действие которых опосредовано через окончания блуждающего нерва. Эффективность холинолитиков зависит в большей мере от вегетативных взаимоотношений в ЖКТ, при этом она тем сильнее, чем выше тонус вагуса. К современным и высокоэффективным спазмолитикам, тропным к вегетативной нервной системе и разрешенным в педиатрической практике, относят гиосцина бутилбромид. Он характеризуется прямым спазмолитическим действием за счет блокирования М₃-холинорецепторов гладкой мускулатуры органов ЖКТ и антисекреторным эффектом, снижая секрецию пищеварительных желез вследствие блокирования Н-холинорецепторов вегетативных ганглиев [40].

Купировать болевой синдром могут и антагонисты периферических опиоидных рецепторов. Данные препараты непосредственно воздействуют на гладкие мышцы ЖКТ, оказывают влияние и на гуморальную регуляцию, увеличивая

выработку мотилина и снижая уровень гастрина, глюкагона, панкреатического полипептида, инсулина и вазоактивного кишечного пептида. Блокаторы периферических опиоидных рецепторов повышают порог болевой чувствительности и обладают местной обезболивающей активностью. Современные представители этой группы оказывают корректирующее влияние на моторику ЖКТ в зависимости от ее исходного состояния: способны оказывать как стимулирующее, так и угнетающее воздействие на перистальтику, не имея центрального действия [41]. Они показаны при сочетанном течении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника [37].

В развитии симптомов функциональной диспепсии может играть роль повышение чувствительности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к соляной кислоте, поэтому при этом расстройстве обосновано применение антацидов – мукоцитопротекторов. Свойства антацида во многом определяются тем, соль какого металла входит в его состав. Так, соли магния обладают спазмолитическим эффектом, их действие наступает достаточно быстро, но оно непродолжительно. Соли алюминия обладают выраженным кислотонейтрализующим и сорбиционным свойством, но они тормозят моторику и могут способствовать развитию запоров. Антациды, содержащие коллоидные соединения висмута, признаны хорошими мукоцитопротекторами и надежно защищают слизистую желудка от действия агрессивных факторов. Принимают антациды при функциональной диспепсии через 1–1,5 часа после еды [40].

Обоснованность антихеликобактерной терапии для купирования симптомов диспепсии сомнительна. В Римском консенсусе III (2006) она признается целесообразной у части больных, так как в ряде случаев способствует стойкому устранению симптомов [40]. В Римском консенсусе IV (2016) указано, что нет данных, которые бы доказывали связь персистенции *H. pylori* с диспепсическими симптомами [37]. В Турции было проведено рандомизированное слепое контролируемое исследование эффективности последовательной (1-я группа) и стандартной (2-я группа) тройной антихеликобактерной терапии в разрешении симптомов функциональной диспепсии. Эрадикация была достигнута у 83,54% пациентов из 1-й группы и у 80,4% из 2-й группы, при этом не было выявлено существенного различия в разрешении симптомов функциональной диспепсии [42].



При дуоденальной гиперестезии рекомендуется назначение препаратов, корректирующих вегетативный статус, а в ряде случаев и психотропных средств терапии. Исследование долгосрочной эффективности низких доз трициклических антидепрессантов у 98 детей и подростков с функциональными расстройствами ЖКТ показало: 78,6% ответили на проводимую терапию, при этом половина из них до начала исследования принимали антисекреторные средства, но эффект от лечения отсутствовал [43].

Нарушение моторики органов ЖКТ, в частности при функциональной диспепсии, определяет целесообразность использования в базисной терапии прокинетики [44].

При постпрандиальном варианте функциональной диспепсии в педиатрической практике эффективно применение блокатора периферических допаминовых рецепторов. Препарат обладает противорвотным и противотошнотным свойством, уменьшает такие симптомы, как быстрое насыщение и чувство переполнения в эпигастрии [45]. В сравнении с плацебо блокатор периферических допаминовых рецепторов достоверно облегчает абдоминальную боль и улучшает моторику антрального отдела желудка [46]. Однако при длительном применении препарат имеет важный нежелательный эффект – гиперпролактинемия, которая может приводить к развитию гинекомастии, галактореи и аменореи [47].

Итоприда гидрохлорид характеризуется двойным механизмом действия (блокада D₂-рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы) при низком риске опасных побочных эффектов, но в России он разрешен к применению с 16 лет. Согласно данным исследований, лечение итоприда гидрохлоридом способствовало умеренному облегчению или исчезновению симптомов у 73% пациентов с функциональной диспепсией. Нежелательные эффекты при приеме препарата возникали редко и протекали в легкой или умеренной форме. В отличие от некоторых других прокинетики, на

фоне приема итоприда гидрохлорида не было выявлено клинически значимых изменений на электрокардиограмме (интервал QT не был увеличен) [48–50]. Путь биотрансформации дает возможность избежать нежелательного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450 [51].

В заключение отметим: подростковый возраст характеризуется высокой распространенностью функциональных расстройств ЖКТ, имеющих яркую клиническую картину. Это связано с особенностями психического статуса подростка, обостренными семейными и социальными проблемами, высокой частотой вредных привычек, нарушений режима питания и поведения. Помимо социально-психологических факторов в развитии функциональных расстройств ЖКТ большое значение имеют физиологические особенности организма подростка – диспропорции роста, нейроэндокринные изменения, вегетативный дисбаланс, а также высокая частота фоновых патологических состояний. Вместе с тем подростковый возраст характеризуется и ростом заболеваемости органической патологией ЖКТ, что создает дополнительные трудности в отношении ведения таких пациентов, обуславливает более агрессивное обследование.

В лечении функциональной диспепсии патогенетически обосновано применение спектра лекарственных средств – от мукоцитопротекторов (антацидов) до антагонистов опиоидных рецепторов. При этом в подростковом возрасте терапевтические возможности еще шире. В частности, с 14 лет разрешено применение H₂-гистаминоблокаторов, ингибиторов протонной помпы, с 16 лет – итоприда гидрохлорида. Решающее значение в стойком устранении симптомов функциональной диспепсии имеет решение стрессовой ситуации и достижение социальной адаптации, нормализация образа жизни и питания, на что лечащий врач должен обращать первостепенное внимание. ☺

Литература

1. Дудникова ЭВ. Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и методы их коррекции. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2006;(5):28–31.
2. Бельмер СВ, Хавкин АИ, ред. Гастроэнтерология детского возраста. М.: Медпрактика-М; 2003. 360 с.
3. Вишнева ЕА. Фармакотерапия болезней органов пищеварения у подростков. Современное состояние проблемы. Педиатрическая фармакология. 2009;6(2):76–80.
4. Запруднов АМ, Харитонов ЛА, Григорьев КИ. Подростковая гастроэнтерология: современное состояние проблемы, пути изучения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(1):3–11.
5. Баранов АА, Альбицкий ВЮ. Социальные и организационные проблемы педиатрии. Избранные очерки. М.: Династия; 2003. 51 с.
6. Баранов АА, Кучма ВР, Сухарева ЛМ. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 432 с.



7. Богомолова ЕА, Кулакова НИ, Павлова АВ. Социально-психологические предпосылки формирования вегетативной дистонии. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(4): 147–8.
8. Блейхер ВМ, Крук ИВ, Боков СН. Клиническая патопсихология. Руководство для врачей и медицинских психологов. М.: Издательство Московского психолого-социального института; Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК»; 2002. 512 с.
9. Аршинская ЕЛ. Влияние учебной нагрузки на эмоциональное состояние школьников. Вестник Томского государственного педагогического университета. 2014;(5):58–64.
10. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 976 с.
11. Шептулин АА. Обсуждение проблемы функциональной диспепсии в докладах Американской гастроэнтерологической недели (Орlando, 2013). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(1):83–6.
12. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. J Pediatr. 2016;177:39–43.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.008.
13. Колодина АВ. Личностные и поведенческие особенности подростков, подвергающихся физическому насилию в семье с различной частотой. Вестник Омского университета. Серия «Психология». 2015;(2):39–48.
14. Маркова АИ, Ляхович АВ. О представлении к реальному поведению по отношению к своему здоровью московских школьников: результаты социологического исследования. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(6):19–25.
15. Ермашова АА, Коновалова НА, Пономарева МН, Бреднева АИ, Коммер АС, Пономарева ЕЮ. Анализ результатов диспансерного обследования и анкетирования режима питания у подростков. Медицинский вестник Башкортостана. 2015;10(2):18–20.
16. Kim SE, Park HK, Kim N, Joo YE, Baik GH, Shin JE, Seo GS, Kim GH, Kim HU, Kim HY, Kim SM, Seo JH, Park EH, Cho SI. Prevalence and risk factors of functional dyspepsia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. J Clin Gastroenterol. 2014;48(2):e12–8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31828f4bc9.
17. Vanheel H, Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(3):142–9. doi: 10.1038/nrgastro.2012.255.
18. Oshima T, Okugawa T, Tomita T, Sakurai J, Toyoshima F, Watari J, Yamaguchi K, Fujimoto K, Adachi K, Kinoshita Y, Kusunoki H, Haruma K, Miwa H. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(1):175–82. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04918.x.
19. Листопадова ЕВ, Яйленко АА, Никонорова НМ, Дударева ТВ, Баженов СМ, Дубенская ЛИ. Частота встречаемости *Helicobacter pylori*-ассоциированной функциональной диспепсии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(1):335.
20. Солодовник АГ. Особенности моторно-тонических нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастрите и гастродуодените у подростков. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998;8(5):228.
21. Аруин ЛИ, Городинская ВС, Ильченко АА. Активный хронический гастрит и *Helicobacter pylori*. Архив патологии. 1994;56(1):29–33.
22. Вахрушев ЯМ, Ляпина МВ. Роль тонкой кишки в развитии метаболического синдрома. Терапевтический архив. 2012;84(12):62–5.
23. Щербак ВА, Щербак НМ. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей. Забайкальский медицинский вестник. 2014;(1):123–31.
24. Лазебник ЛБ. Биологическая терапия болезней органов пищеварения. Терапевтический архив. 2011;83(2):5–8.
25. Андреев ИЛ, Березанцев АЮ. Взаимосвязь психического и соматического здоровья человека. Человек. 2010;(2):135–42.
26. Соснина СФ, Волосников ДК. Качество жизни детей подросткового возраста, проживающих в закрытом административно-территориальном образовании. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(5):10–3.
27. Павленко ТН, Калинина ЕА, Винярская ИВ. Состояние здоровья и качество жизни девочек подросткового возраста г. Оренбурга. Вопросы современной педиатрии. 2009;8(5):9–13.
28. Хидиятуллина РК, Малиевский ВА. Современные тенденции в состоянии здоровья юношей допризывного возраста Республики Башкортостан. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(3):13–20.
29. Черноземов ВГ. Функциональное состояние системы пищеварения у детей со сколиозами начальных степеней – уроженцев Севера. Экология человека. 2006;(2):34–8.
30. Панова ИВ, Дудникова ЭВ, Домбаян СХ. Гормональный статус, вегетативная нервная система и некоторые эндотелиальные факторы у детей I и II группы здоровья в период становления пубертата. Современные проблемы науки и образования. 2012;(5):45.
31. Мосиенко ГП. Особенности вегетативных изменений у подростков с функциональной патологией системы пищеварения. Перинатология и педиатрия. 2008;(4):76–80.
32. Печкуров ДВ, Прокофьева АА, Пахомова ИА. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей и подростков. Самара: ГБОУ ВПО «СамГМУ»; ООО «Офорт»; 2012. 10 с.
33. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Дичева ДТ, Субботина ЮС. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;25(4):15–22.
34. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Perera MS, Nishanthanie SW, Benninga MA. Gastric emptying and antral motility parameters in children with functional dyspepsia: association with symptom severity. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(7):1161–6. doi: 10.1111/jgh.12205.
35. Chitkara DK, Camilleri M, Zinsmeister AR, Burton D, El-Youssef M, Freese D, Walker L, Stephens D. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. J Pediatr. 2005;146(4):500–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.11.031.
36. Печкуров ДВ, Алленова ЮЕ, Тяжева АА. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели. Вопросы детской диетологии. 2015;13(2):11–6.
37. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Печкуров ДВ. Функциональные расстройства пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV). Методическое пособие для врачей. М.: Ремдер; 2016. 140 с.
38. Ganesh M, Nurko S. Functional dyspepsia in children. Pediatr Ann. 2014;43(4):e101–5. doi: 10.3928/00904481-20140325-12.
39. Каганова ТИ, Печкуров ДВ, Тяжева АА. Синдром диспепсии у детей: современные подходы к терапии. Ремедиум Приволжье. 2015;(10):17–20.
40. Печкуров ДВ, Горелов АВ. Синдром диспепсии у детей: дифференциальный диагноз, дифференцированный подход к лечению. Русский медицинский журнал. 2012;(24):1228–32.
41. Бельмер СВ, Гасилина ТВ, Коваленко АА, Карпина ЛМ. Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей. Вопросы детской диетологии. 2011;9(2):10–4.
42. Sarikaya M, Dogan Z, Ergül B, Filik L. Functional dyspepsia symptom resolution after *Helicobacter pylori* eradication with two different regimens. Prz Gastroenterol. 2014;9(1):49–52. doi: 10.5114/pg.2014.40851.
43. Teitelbaum JE, Arora R. Long-term efficacy of low-dose tricyclic antidepressants for children with functional gastrointestinal disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(3):260–4. doi: 10.1097/MPG.0b013e318217df7c.
44. Трухан ДИ. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. Российский журнал гастроэн-



- терологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(5):77–85.
45. Эрдес СИ, Мухаметова ЕМ, Петухова ЕВ, Мацукова БО. Дифференцированный подход к лечению детей с моторными и секреторными нарушениями верхних отделов пищеварительного тракта. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(1):86–92.
46. Karunanayake A, Devanarayana NM, Rajindrajith S, de Silva A. OP-7 therapeutic effects of domperidone on abdominal pain-predominant functional gastrointestinal disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(4):511–2. doi: 10.1097/01.mpg.0000472211.46517.33.
47. Утешев ДБ, Бунятян НД. Лечение функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Лечебное дело*. 2009;(2):60–4.
48. Шептулин АА. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении. *Consilium Medicum*. 2007;9(7):8–12.
49. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. Выбор эффективного и безопасного прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. *Acta Medica Eurasica*. 2015;(4):29–40.
50. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2006;354(8):832–40. doi: 10.1056/NEJMoa052639.
51. Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Трухманов АС. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. *Фарматека*. 2009;(13):50–4.
- ## References
1. Dudnikova EV. Clinical role of bile refluxes in development of gastroesophageal reflux disease and gastroduodenitis in children and methods of their correction. *Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*. 2006;(5):28–31. Russian.
2. Bel'mer SV, Khavkin AI, editors. *Pediatric gastroenterology*. Moscow: Medpraktika-M; 2003. 360 p. Russian.
3. Vishneva E. Pharmacotherapy of the digestive diseases among teenagers. *Current state of the issue. Pediatric Pharmacology*. 2009;6(2):76–80. Russian.
4. Zaprudnov AM, Kharitonova LA, Grigor'ev KI. Teenage gastroenterology: the current state of the problem, the ways of study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(1):3–11. Russian.
5. Baranov AA, Al'bitskiy VYu. Social and organization issued in pediatrics. *Selected essays*. Moscow: Dinastiya; 2003. 51 p. Russian.
6. Baranov AA, Kuchma VR, Sukhareva LM. Assessment of the health status in children. *New approaches to preventive and health-promoting activities in educational institutions*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 432 p. Russian.
7. Bogomolova YeA, Kulakova NI, Pavlova AV. Social and psychological prerequisites for the formation of dysautonomia. *Current Pediatrics*. 2007;6(4):147–8. Russian.
8. Bleykher VM, Kruk IV, Bokov SN. *Clinical psychopathology. A manual for physicians and clinical psychologists*. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo psikhologo-sotsial'nogo instituta; Voronezh: Izdatel'stvo NPO "MODEK"; 2002. 512 p. Russian.
9. Arshinskaya EL. The influence of training workload on the emotional state of schoolchildren. *Tomsk State Pedagogical University Bulletin*. 2014;(5):58–64. Russian.
10. Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. *Gastric disorders*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 976 p. Russian.
11. Sheptulin AA. Discussion of functional dyspepsia issue in American gastroenterological week reports (Orlando, 2013). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(1):83–6. Russian.
12. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016;177:39–43.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.008.
13. Kolodina AV. Personal and behavioral characteristics of adolescents exposed to physical violence in a family with different frequencies. *Herald of Omsk university. Series "Psychology"*. 2015;(2):39–48. Russian.
14. Markova AI, Lyakhovich AV. Conception and real attitude to schoolchildren's health in Moscow: results of sociological study. *Current Pediatrics*. 2010;9(6):19–25. Russian.
15. Ermashova AA, Konovalova NA, Ponomareva MN, Bredneva AI, Kommer AS, Ponomareva EYu. The analysis of the results of clinical examination and questionnaire for nutrition in adolescents. *Bashkortostan Medical Journal*. 2015;10(2):18–20. Russian.
16. Kim SE, Park HK, Kim N, Joo YE, Baik GH, Shin JE, Seo GS, Kim GH, Kim HU, Kim HY, Kim SM, Seo JH, Park EH, Cho SI. Prevalence and risk factors of functional dyspepsia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(2):e12–8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31828f4bc9.
17. Vanheel H, Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):142–9. doi: 10.1038/nrgastro.2012.255.
18. Oshima T, Okugawa T, Tomita T, Sakurai J, Toyoshima F, Watari J, Yamaguchi K, Fujimoto K, Adachi K, Kinoshita Y, Kusunoki H, Haruma K, Miwa H. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):175–82. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04918.x.
19. Listopadova EV, Yaylenko AA, Nikonorova NM, Dudareva TV, Bazhenov SM, Dubenskaya LI. The prevalence of Helicobacter pylori-associated functional dyspepsia in children. *Current Pediatrics*. 2006;5(1):335. Russian.
20. Solodovnik AG. Features of motor-tonic disorders of gastric and duodenal ulcers in adolescents with chronic gastritis and gastroduodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1998;8(5):228. Russian.
21. Aruin LI, Gorodinskaia VS, Il'chenko AA. Active chronic gastritis and Helicobacter pylori. *Arkh Patol*. 1994;56(1):29–33. Russian.
22. Vakhrushev IaM, Liapina MV. The role of the small intestine in the development of metabolic syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;84(12):62–5. Russian.
23. Shcherbak VA, Shcherbak NM. Functional gastro-intestinal disorders in children. *Zabaykal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2014;(1):123–31. Russian.
24. Lazebnik LB. Biological treatment of gastrointestinal diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011;83(2):5–8. Russian.
25. Andreev IL, Berezantsev AYU. Correlation between mental and somatic health. *Chelovek*. 2010;(2):135–42. Russian.
26. Sosnina SF, Volosnikov DK. The quality of life of adolescents living in a closed administrative territorial unit. *Current Pediatrics*. 2010;9(5):10–3. Russian.
27. Pavlenko TN, Kalinina EA, Vinyarskaya IV. Health state and quality of life in girls-adolescents in Orenburg. *Current Pediatrics*. 2009;8(5):9–13. Russian.
28. Khidiyatullina RK, Malievskiy VA. Modern trends in health state of pre-conscription adolescents in Bashkortostan Republic. *Current Pediatrics*. 2010;9(3):13–20. Russian.
29. Chernozymov VG. Functional state of digestive system in children with scoliosis at initial stages – natives of North. *Human Ecology*. 2006;(2):34–8. Russian.
30. Panova IV, Dudnikova EV, Dombayan SKh. Hormonal status, vegetative nervous system and some of the endothelial factors in children groups I and II of health in the period of puberty. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(5):45. Russian.
31. Mosienko GP. Particulars of autonomous abnormalities in adolescents with functional



- disorders of the digestive system. *Perinatology and Pediatrics*. 2008;(4):76–80. Ukrainian.
32. Pechkurov DV, Prokof'eva AA, Pakhomova IA. Functional disorders of gastrointestinal tract in children and adolescents. Samara: GBOU VPO SamGMU; OOO "Ofort"; 2012. 10 p. Russian.
 33. Mayev IV, Andreyev DN, Kucheryavy YuA, Dichcheva DT, Subbotina YuS. Present-day pathophysiological concept of functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;25(4):15–22. Russian.
 34. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Perera MS, Nishanthan SW, Benninga MA. Gastric emptying and antral motility parameters in children with functional dyspepsia: association with symptom severity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(7):1161–6. doi: 10.1111/jgh.12205.
 35. Chitkara DK, Camilleri M, Zinsmeister AR, Burton D, El-Youssef M, Freese D, Walker L, Stephens D. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr*. 2005;146(4):500–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.11.031.
 36. Pechkurov DV, Allenova YuE, Tyazheva AA. Age-related specificities of functional disorders of the gastrointestinal tract manifested by abdominal pains from the positions of the biopsychosocial model. *Pediatric Nutrition*. 2015;13(2):11–6. Russian.
 37. Bel'mer SV, Khavkin AI, Pechkurov DV. Functional digestive disorders in children (in the perspective of the Rome criteria IV). Technical guide for physicians. Moscow: Remder; 2016. 140 p. Russian.
 38. Ganesh M, Nurko S. Functional dyspepsia in children. *Pediatr Ann*. 2014;43(4):e101–5. doi: 10.3928/00904481-20140325-12.
 39. Kaganova TI, Pechkurov DV, Tyazheva AA. The dyspepsia syndrome in children: current treatment approaches. *Remedium Privolzh'e*. 2015;(10):17–20. Russian.
 40. Pechkurov DV, Gorelov AV. The dyspepsia syndrome in children: the differential diagnosis and the differentiated treatment approach. *Russian Medical Journal*. 2012;(24):1228–32. Russian.
 41. Belmer SV, Gasilina TV, Kovalenko AA, Karpina LM. Modern ways of correction of functional disorders of the digestive organs in children. *Pediatric Nutrition*. 2011;9(2):10–4. Russian.
 42. Sarikaya M, Dogan Z, Ergül B, Filik L. Functional dyspepsia symptom resolution after Helicobacter pylori eradication with two different regimens. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(1):49–52. doi: 10.5114/pg.2014.40851.
 43. Teitelbaum JE, Arora R. Long-term efficacy of low-dose tricyclic antidepressants for children with functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(3):260–4. doi: 10.1097/MPG.0b013e318217df7c.
 44. Trukhan DI. Gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia: clinical efficacy and safety of prokinetic choice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(5):77–85. Russian.
 45. Erdes SI, Mukhametova EM, Petukhova EV, Matsukatova BO. The differentiated approach to treatment of children with motor and secretory abnormalities of the upper gastrointestinal tract. *Russian Medical Journal*. 2010;18(1):86–92. Russian.
 46. Karunanayake A, Devanarayana NM, Rajindrajith S, de Silva A. OP-7 therapeutic effects of domperidone on abdominal pain-predominant functional gastrointestinal disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(4):511–2. doi: 10.1097/01.mpg.0000472211.46517.33.
 47. Uteshev DB, Bunyatyan ND. Treatment of gastrointestinal functional disorders. *Lechebnoe delo*. 2009;(2):60–4. Russian.
 48. Sheptulin AA. Gastric motor dysfunction and the potential of a new prokinetic itopride in its treatment. *Consilium Medicum*. 2007;9(7):8–12. Russian.
 49. Tarasova LV, Trukhan DI. Choice of an efficient and safe prokinetic: focus on itoprid hydrochloride. *Acta Medica Eurasica*. 2015;(4):29–40. Russian.
 50. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2006;354(8):832–40. doi: 10.1056/NEJMoa052639.
 51. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Trukhmanov AS. Efficacy of Ganaton (itopride hydrochloride) use in the treatment of patients with functional dyspepsia. *Pharmateca*. 2009;(13):50–4. Russian.

Functional dyspepsia in adolescents: particulars of its etiology, premorbid background, and a comprehensive treatment approach

Pechkurov D.V.¹ • Romanova A.A.¹

The adolescence is characterized by high rates of gastroenterological morbidity due to physiological characteristics of the body and social and psychological status of the teenager. Dyspepsia takes the leading position in the structure of functional pathology. Studies have shown the role of family, unhealthy habits and addictions in the development of this disorder. One should also bear in mind that the adolescence is characterized by an increase in organic pathology. There is a close association of the functional dyspepsia and the premorbid background, such as autonomous dysfunction and

vertebral abnormalities. The use of cholinolytics, prokinetics, opioid receptor antagonists, antacids and anti-secretory agents seems rational for treatment of dyspepsia. If the above mentioned groups of agents lack efficacy, the second line therapy is proposed, which includes tricyclic antidepressants.

Key words: functional dyspepsia, adolescents, premorbid background, epigastric pain, biopsychosocial approach, treatment, muscarinic antagonists, opioid receptor antagonists, antacids, prokinetics

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-48-55

Pechkurov Dmitriy V. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatric Diseases¹

✉ 89 Chapaevskaya ul., Samara, 443099, Russian Federation. Tel.: +7 (927) 204 65 20.
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru

Romanova Anastasiya A. – Resident¹

¹ Samara State Medical University; 89 Chapaevskaya ul., Samara, 443099, Russian Federation



Синдром Протея у ребенка 14 лет 11 месяцев

Елизарова Т.В.¹ • Зрячкин Н.И.¹ • Хмилевская С.А.¹ • Зайцева Г.В.¹ • Кузнецова М.А.¹ • Авдонченкова Н.С.²

Елизарова Татьяна Викторовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

✉ 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация. Тел.: +7 (845) 227 33 70.

E-mail: anta-eliz@yandex.ru

Зрячкин Николай Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

Хмилевская Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

Зайцева Галина Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

Кузнецова Марина Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

Авдонченкова Наталья Сергеевна – врач высшей категории, заведующая педиатрическим отделением²

Редчайшее генетическое заболевание синдром Протея характеризуется трудностью генетической идентификации. Его предполагаемая причина вызвана летальной доминантной соматической мутацией, происходящей в постзиготной стадии развития эмбриона. Заболевание имеет сходные клинические проявления с рядом наследственных болезней, часто сопровождается осложнениями в виде злокачественных новообразований. В представленном клиническом наблюдении синдрома Протея у ребенка 14 лет 11 месяцев несвоевременная диагностика и позднее начало специфической терапии

привели к прогрессированию заболевания с развитием терминальной стадии хронической болезни почек. Только правильно и своевременно установленный диагноз позволяет вовремя направить больного в специализированный стационар для оказания адекватной помощи.

Ключевые слова: синдром Протея, поликистоз почек, почечно-клеточный рак, макродактилия, девиация метакарпальных костей, «старческая» кисть, невус, множественные папилломы

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-56-61

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация

² ГУЗ «Энгельсская детская клиническая больница»; 413100, Саратовская область, г. Энгельс, пл. Свободы, 23, Российская Федерация

В последние годы отмечается рост частоты врожденных пороков развития. Нередко множественные пороки развития вызваны хромосомными мутациями, причем в 75% случаев это мутации *de novo* [1].

Синдром Протея характеризуется комплексным, вариабельным и прогрессирующим

разрастанием различных тканей организма с преимущественно асимметричной макродактилией, соединительнотканными и эпидермальными невусами, врожденными пороками развития кровеносных и лимфатических сосудов, гиперостозом костей черепа. При заболевании существует предрасположенность к развитию опухолей [2, 3].



Этот редкий синдром (с частотой менее 1 случая на 1 млн населения) [4] был впервые описан М.М. Cohen и Р.В. Hayden в 1979 г. [5], а в 1983 г. Н.Р. Wiedemann и соавт. сделали эту болезнь широко известной, опубликовав статью о четырех мальчиках, не состоявших в кровном родстве, у которых имелась сочетанная и идентичная клиническая симптоматика в виде парциального гигантизма рук и ног, невусов, гемигипертрофии, подкожных опухолей, макроцефалии, других аномалий черепа, ускоренного роста и висцеральной патологии. Исследователи назвали данную патологию по имени древнегреческого бога морей Протея (греч. Proteus – «полиморфный»), обладающего уникальной способностью произвольно менять свой внешний вид и принимать облик различных существ [6].

В настоящее время в мире зарегистрировано около 100 случаев синдрома Протея у детей разного возраста [7], в России опубликованы описания двух наблюдений: у мальчика 15 лет [8] и у новорожденного ребенка [9].

Предполагается, что синдром Протея вызывается происходящей в постзиготной стадии развития эмбриона летальной доминантной соматической мутацией гена *AKT1* (164730), расположенного в 14q32.33 хромосоме. Нарушение не приводит к прерыванию беременности и обуславливает наличие мозаицизма, с чем связывают выраженную вариабельность клинических проявлений синдрома Протея у разных больных [10]. При проведении молекулярно-генетических исследований показано: около 20% пробандов имеют мутацию гена-супрессора опухолевого роста *PTEN*, в остальных случаях этиология синдрома Протея остается неизвестной [11].

Диагноз синдрома Протея может быть установлен на основании клинических признаков у пациентов с классическим вариантом течения заболевания. В таких случаях молекулярно-генетическое тестирование может оказаться полезным для подтверждения диагноза. Когда клинические проявления легкие или неоднозначные, проведение молекулярно-генетического исследования необходимо для установления диагноза. В 2004 г. D. Nguyen и соавт. разработали диагностические критерии синдрома Протея, на основании которых можно клинически установить диагноз данного заболевания [12].

I. Обязательные общие критерии

1. Мозаичное распределение поражений.
2. Прогрессирующее течение.
3. Спорадичность случая.

II. Специфические критерии: критерий А или 2 критерия из группы В или 3 критерия из группы С

1. Группа А: соединительнотканый невус.

2. Группа В:

- 1) эпидермальный невус;
- 2) диспропорциональная гипертрофия (1 или более):
 - конечностей;
 - черепа (гиперостозы);
 - наружного слухового прохода (гиперостозы);
 - позвонков (мегалоспондилодисплазия);
 - внутренних органов (селезенки и/или тимуса);

3) специфические опухоли до конца 2-го десятилетия (или одна):

- билатеральная цистаденома яичников;
- мономорфная аденома околоушной железы.

3. Группа С:

1) дисрегуляция жировой ткани (в нескольких или одном месте):

- липомы;
- региональное отсутствие жировой ткани;

2) сосудистые мальформации (одна или более):

- капиллярные, венозные и/или лимфатические мальформации;

3) фенотип лица:

- долихоцефалия;
- вытянутое лицо;
- линия глазной щели имеет незначительный косой наклон вниз и/или наружный угол глаза несколько опущен;
- низкая переносица;
- широкие ноздри или антеверсия ноздрей;
- открытый рот в покое.

Цель клинического наблюдения – обратить внимание специалистов на одно из редко встречающихся заболеваний, представить особенности клинического проявления синдрома Протея и тактику лечения больного.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 14 лет 11 месяцев, поступил в ГУЗ «Энгельсская детская клиническая больница» Саратовской области (ЭДКБ) в июле 2015 г. с диагнозом «синдром Протея. Поликистоз обеих почек. Состояние после двусторонней лямботомии,



вскрытия и опорожнения кист, декапсуляция обеих почек. Почечно-клеточный рак правой почки. Вторичный хронический пиелонефрит, неполная ремиссия. Хроническая болезнь почек 3–4-й степени. Вторичная ренальная гипертензия. Анемия средней степени тяжести».

Анамнестические данные. Родился в срок от первой беременности, сопровождавшейся гестозом. Масса тела при рождении 3950 г. Закричал сразу. С рождения установлена врожденная деформация правой кисти, имели место высыпания на коже лица и туловища. Мать и отец ребенка были здоровы. Брак не близкородственный. У двоюродной сестры по материнской линии в возрасте до 1 года была диагностирована опухоль почки.

В 2007 г. при оформлении в школу (Республика Казахстан) впервые был выявлен поликистоз почек по данным ультразвукового исследования. В этом же году была проведена люмботомия справа, декапсуляция почки, вскрытие кисты. В 2008 г. выполнены люмботомия слева, вскрытие кисты (со слов матери, удалили до 1,5 л жидкости из обеих кист). Ребенок консультирован генетиком, и на основании клинических проявлений установлен диагноз синдрома Протея. При контрольном обследовании в 2013 г. в клинике факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России (СарГМУ) выявлено резкое снижение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 58–60 мл/мин), анемия, артериальная гипертензия, при компьютерной томографии (КТ) – картина поликистоза почек, признаки рубцовых изменений паренхимы почек. В январе 2014 г. при обследовании в урологическом отделении детской хирургической клиники СарГМУ впервые диагностировано новообразование правой почки (со слов отца, позднее обращение за медицинской помощью после лечения в Казахстане было связано с отсутствием гражданства Российской Федерации). В январе 2015 г. самочувствие ребенка ухудшилось: появились жалобы на боль в правом боку, повышение температуры тела до 38 °С, утомляемость, повышение артериального давления. При госпитализации выявлено выраженное снижение СКФ (38 мл/мин), анемия (гемоглобин 75–80 г/л), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 62 мм/ч, в общем анализе мочи протеинурия (белок 0,65 г/л), лейкоцитурия (20–22 в поле зрения). По результатам КТ образование правой почки за год увеличилось в объеме вдвое, лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства, структурные изменения позвонков. В феврале 2015 г. пациент был направлен на дообследование и консультацию в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «Российская детская клиническая больница»

Минздрава России (РДКБ), где на основании цитологического исследования тканей образования правой почки, полученных с помощью пункционно-аспирационной биопсии, верифицирован почечно-клеточный рак. По результатам обследования больной на тот момент не нуждался в проведении полихимиотерапии, и ему было рекомендовано наблюдение по месту жительства с выполнением двусторонней (или правосторонней) нефрэктомии, проведение гемодиализа и решение вопроса о трансплантации почки. Там же мальчик повторно консультирован врачом-генетиком, которым подтвержден диагноз синдрома Протея на основании клинических проявлений, генетический анализ не проводился.

С апреля 2015 г. ребенок находился на стационарном лечении в ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница» (СОДКБ). По результатам КТ органов грудной полости признаков очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Обнаружены КТ-признаки почечно-клеточного рака правой почки, поликистоза левой почки, признаки хронического почечного повреждения, вторичное метастатическое остеобластическое поражение костей, требующее дифференциальной диагностики с остеопойкилией. По рекомендации онколога выполнена костная пункция. Заключение: костный мозг нормоклеточен, по составу без отклонений от нормы. Уровень паратгормона – 62 пг (норма). Ребенок консультирован на кафедре урологии СарГМУ для решения вопроса о возможности проведения родственной трансплантации почки. Рекомендована правосторонняя нефрэктомия и проведение в дальнейшем гемодиализа. Трансплантация почки возможна не ранее чем через 3 года после удаления опухоли почки. По решению врачебного консилиума рекомендовано, учитывая невозможность проведения гемодиализа в условиях СОДКБ по техническим причинам, направить пациента в РДКБ для оперативного лечения и проведения дальнейшей заместительной терапии (гемодиализ). В соответствии с Протоколом заседания врачебной комиссии по отбору пациентов на госпитализацию в РДКБ принято решение отказать пациенту в госпитализации в хирургическое онкологическое отделение по причине отсутствия показаний для госпитализации. Учитывая гистологическое заключение и диссеминацию опухолевого процесса, рекомендовали проведение симптоматической терапии по месту жительства.

Клинические проявления. На момент поступления в ЭДКБ состояние пациента было тяжелым по роду основного заболевания, отмечалось наличие метаболических нарушений и симптомов интоксикации. Самочувствие было значительно нарушено. Жаловался на слабость, утомляемость, сонливость, тошноту, многократную рвоту, повышение температуры тела до



Рис. 1. Высыпания на лице у пациента С. с синдромом Протея



Рис. 2. Невус на спине в области поясницы у пациента С. с синдромом Протея



Рис. 3. Деформация кисти у пациента С. с синдромом Протея: **А** – тыл кистей, **Б** – ладонная сторона кистей



Рис. 4. Асимметрия живота у пациента С. с синдромом Протея: **А** – анфас, **Б** – профиль

37,4 °С. От еды и питья отказывался. Рост – 178 см, вес – 51 кг. Телосложение астеническое. Подкожно-жировой слой истончен. На коже лица множественные мелкие розового и красного цвета папулы (ангиофибромы?) (рис. 1). На коже шеи и в надлопаточной области обильное количество папиллом на ножках. На спине в области поясницы обширный невус светлокоричневого цвета с гиперплазией тканей (рис. 2). Деформация правой кисти: макродактилия II и III пальцев с гиперплазией мягких тканей пальцев («старческая» кисть), коричневая пигментация кожи тыла правой кисти, девиация метакарпальных костей (рис. 3 А, Б). Гиперплазия мягких тканей в области правого локтевого сустава. Область сердца визуально не изменена. Со стороны дыхательной системы патологии не выявлено. При аускультации сердца определялся мягкий дующий систолический шум на верхушке, не проводящийся в другие области. Артериальное давление 138/70 мм рт. ст. Живот асимметричный за счет опухолевидного образования справа в диаметре до 20 см (рис. 4 А, Б), спаянного с окружающими тканями, безболезненного при пальпации, затрудняющего пальпацию близко расположенных органов. На боковых поверхностях туловища с обеих сторон послеоперационные рубцы. Физиологические отправления не нарушены. По результатам обследования в общем анализе крови выявлена анемия легкой степени, увеличение СОЭ (43–53 мм/ч). Отклонений в протеинограмме не было (общий белок 87,1 г/л, альбумины – 41,1%, глобулины – 46,6%). Уровень креатинина при поступлении составлял 379 мкмоль/л. В общем анализе мочи – протеинурия (0,918 г/л) и лейкоцитурия (15–20 в поле зрения). Суточная протеинурия составляла 0,651 г/л. Отмечалось нарушение концентрационной функции почек в виде изостенурии на фоне сохраненного суточного объема мочи. Результаты дуплексного сканирования сосудов почек: объемное образование правой почки. Поликистоз левой почки, состояние после оперативного вмешательства. Скоростные показатели левой почки увеличены, показатели правой почки не изменены по причине отсутствия нормального кровотока (кровоток представлен отдельными локусами в структуре опухоли и периферическим кровотоком). Индекс, характеризующий сосудистое сопротивление, незначительно увеличен в визуализируемых и дифференцированных сосудах левой почки (значительное нарушение архитектоники сосудов).

На фоне проведенной терапии (антибактериальной, дезинтоксикационной, антигипертензивной) состояние мальчика улучшилось: появился аппетит, отсутствовали тошнота и рвота, побледнела сыпь на лице. Нормализовалось артериальное давление (120/56–118/64 мм рт. ст.). Положительная динамика отмечалась и в биохимических показателях крови (снижение креатинина (317 мкмоль/л) и мочевины



(4,73 ммоль/л)), в кислотно-щелочном состоянии (от декомпенсированного метаболического ацидоза до компенсированного метаболического ацидоза), снижении суточной протеинурии, улучшении СКФ (СКД-EPI от 19 мл/мин/1,73 м² до 24 мл/мин/1,73 м²).

В июле 2015 г. пациент заочно консультирован в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского), в котором была рекомендована правосторонняя либо билатеральная нефрэктомия с последующей трансплантацией почки через год после радикального удаления опухоли. В сентябре того же года ребенок поступает в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, где ему провели радикальную нефрэктомию с расширенной забрюшинной лимфаденэктомией. В послеоперационном периоде начато проведение гемодиализа. Ввод в программу гемодиализа осложнился развитием судорожного подергивания в левой стопе и пареза взора вниз, потери сознания не отмечалось. Указанные симптомы развились после 72-часового перерыва в гемодиализах после первого сеанса гемодиализа. После осмотра неврологом и подтверждения с помощью КТ головного мозга отсутствия кровоизлияния и объемного образования продолжено проведение гемодиализа на фоне противосудорожной терапии. По результатам послеоперационного гистологического заключения в правой почке подтвержден почечно-клеточный рак, а в верхнем полюсе левой почки верифицирована эпителиоидная ангиолипома, кистозная нефрома (смешанная эпителиальная и стромальная опухоль). При обследовании в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского в сентябре 2015 г. по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлено в печени большое количество гиперэхогенных линейных структур, которые были интерпретированы как нераскрывшиеся кисты.

В конце сентября 2015 г. ребенок переведен в Детский центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница Святого Владимира» ДЗ г. Москвы

(ДГКБ Святого Владимира) для проведения программы гемодиализа, из которой выписан 19 октября 2015 г. с рекомендациями проведения программного гемодиализа 3 раза в неделю по 4 часа. За время нахождения в ДГКБ Святого Владимира была выявлена анемия III степени (Hb 56 г/л), в связи с чем была проведена трансфузия эритроцитарной взвеси.

С декабря 2015 г. по настоящее время больной находится на программном диализе в СОДКБ. Поступил ребенок в стационар в тяжелом состоянии по роду заболевания с жалобами на снижение артериального давления до 80/60 мм рт. ст. Мальчик продолжает расти, его рост составляет 181 см, вес 57 кг. На протяжении всего периода лечения в СОДКБ и на данный момент пациент получает плановое лечение: эпоэтин бета 2000 МЕ 1 раз в день подкожно 3 раза в неделю, препарат вальпроевой кислоты 500 мг 2 раза в день внутрь ежедневно, гепарин натрия 5000 ЕД 3 раза в день подкожно ежедневно, фолиевая кислота 1 мг 1 раз в день внутрь ежедневно, альфакальцидол 0,5 мкг 1 раз в день внутрь ежедневно. На фоне проводимого лечения отмечается значительное улучшение как самочувствия пациента, так и биохимических показателей. Осенью 2017 г. предстоит плановая госпитализация в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского для проведения трансплантации почки.

Заключение

Синдром Протея представляет собой редкую патологию, сходную с рядом наследственных болезней, характеризуется формированием осложнений в виде злокачественных новообразований и трудностью генетической идентификации. Своевременная диагностика имеет первостепенное значение для прогноза течения заболевания, качества и продолжительности жизни пациента. Только правильно и своевременно установленный диагноз позволяет вовремя направить больного в специализированный стационар для оказания специфического лечения. ☺

Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность родителям за согласие на размещение личной информации и фотографий своего сына, а также за полное содействие в подготовке материала статьи.

Литература

1. Кузнецова МА, Зайцева ГВ, Зрячкин НИ, Макарова ОА, Хмилевская СА. Синдром Патау. Вопросы практической педиатрии. 2015;10(6):90–3.
2. Biasecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(11):1151–7. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201638.
3. Biasecker LG. The multifaceted challenges of Proteus syndrome. *JAMA.* 2001;285(17):2240–3. doi: 10.1001/jama.285.17.2240.
4. Cohen MM Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet.* 2014;85(2):111–9. doi: 10.1111/cge.12266.
5. Cohen MM Jr, Hayden PW. A newly recognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979;15(5B):291–6.
6. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr.* 1983;140(1):5–12.
7. Benyan AK, Fatehala ZF, AL-Hassani FAA. Proteus syndrome: a case report in Basra Iraq. *Kufa Medical Journal.* 2011;14(2):28–33.
8. Семячкина АН, Новиков ПВ, Воинова ВЮ, Курбатов МБ, Синельщикова ТА, Кузьмина НС, Засухина ГД. Синдром Протея у детей: диагностика, лечение и профилактика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2007;52(1):45–9.
9. Ильина ЕГ, Ершова-Павлова АА, Бойша АС, Сапожникова ТВ, Фильчакова АМ, Селиванова ЛН, Шумская ЕА, Белозорова ТИ. Тяжелая форма синдрома Протея у новоро-



жденного. Медицинская генетика. 2009;8(7): 39–41.

10. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, Turner J, Cannons JL, Bick D, Blakemore L, Blumhorst C, Brockmann K, Calder P, Cherman N, Deardorff MA, Everman DB, Golas G, Greenstein RM, Kato BM, Keppler-Noreuil KM, Kuznetsov SA, Miyamoto RT, Newman K, Ng D, O'Brien K, Rothenberg S, Schwartzentruber DJ, Singhal V, Tirabo-

sco R, Upton J, Wientroub S, Zackai EH, Hoag K, Whitewood-Neal T, Robey PG, Schwartzberg PL, Darling TN, Tosi LL, Mullikin JC, Biesecker LG. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(7):611–9. doi: 10.1056/NEJMoa1104017.

11. Zhou X, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, Winter RM, Eng C. Association of germline mutation in the PTEN

tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet.* 2001;358(9277): 210–1. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05412-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05412-5).

12. Nguyen D, Turner JT, Olsen C, Biesecker LG, Darling TN. Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol.* 2004;140(8): 947–53. doi: 10.1001/archderm.140.8.947.

References

1. Kuznetsova MA, Zaytseva GV, Zryachkin NI, Markarova OA, Khmylevskaya SA. Patau syndrome. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2015;10(6):90–3. Russian.
2. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(11):1151–7. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201638.
3. Biesecker LG. The multifaceted challenges of Proteus syndrome. *JAMA.* 2001;285(17):2240–3. doi: 10.1001/jama.285.17.2240.
4. Cohen MM Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet.* 2014;85(2):111–9. doi: 10.1111/cge.12266.
5. Cohen MM Jr, Hayden PW. A newly recognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979;15(5B):291–6.
6. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tu-

mors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr.* 1983;140(1):5–12.

7. Benyan AK, Fatehala ZF, AL-Hassani FAA. Proteus syndrome: a case report in Basra Iraq. *Kufa Medical Journal.* 2011;14(2):28–33.
8. Semyachkina AN, Novikov PV, Voinova VYu, Kurbatov MB, Sinelshchikova TA, Kuzmina NS, Zasukhina CD. Proteus syndrome in children: diagnosis, treatment, prevention. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2007;52(1): 45–9. Russian.
9. Ilyina HG, Eschova-Pavlova AA, Boyscha AS, Sapojnikova TV, Filtschakova AM, Selivanova LN, Schumskaya EA, Belozorova TI. Severe Proteus syndrome in a newborn. *Medical Genetics.* 2009;8(7):39–41. Russian.
10. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, Turner J, Cannons JL, Bick D, Blakemore L, Blumhorst C, Brockmann K, Calder P, Cherman N, Deardorff MA, Everman DB, Golas G, Greenstein RM, Kato BM,

Keppler-Noreuil KM, Kuznetsov SA, Miyamoto RT, Newman K, Ng D, O'Brien K, Rothenberg S, Schwartzentruber DJ, Singhal V, Tiraboscio R, Upton J, Wientroub S, Zackai EH, Hoag K, Whitewood-Neal T, Robey PG, Schwartzberg PL, Darling TN, Tosi LL, Mullikin JC, Biesecker LG. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(7):611–9. doi: 10.1056/NEJMoa1104017.

11. Zhou X, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, Winter RM, Eng C. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet.* 2001;358(9277): 210–1. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05412-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05412-5).
12. Nguyen D, Turner JT, Olsen C, Biesecker LG, Darling TN. Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol.* 2004;140(8): 947–53. doi: 10.1001/archderm.140.8.947.

Proteus syndrome in a child aged 14 years and 11 months

Elizarova T.V.¹ • Zryachkin N.I.¹ • Khmylevskaya S.A.¹ • Zaytseva G.V.¹ • Kuznetsova M.A.¹ • Avdonchenkova N.S.²

Proteus syndrome is an extremely rare genetic disorder with problematic genetic identification. It has been hypothesized that it is related to a lethal dominant somatic mutation occurring at a post-zygotic stage of embryonic development. Clinical presentation of the disease has much in common with a number of hereditary disorders and is frequently associated with malignancies. We present a clinical case of Proteus syndrome in a child aged 14 years and 11 months, in whom late diagnosis and late administration of specific treatment resulted in

disease progression with the development of the end stage chronic renal disease. Only correct and early diagnosis allows for timely referral of a patient to a specialized hospital for adequate care.

Key words: Proteus syndrome, polycystic kidney disease, renal cell carcinoma, macrodactylia, metacarpal bone deviation, "senile" hand, nevus, multiple papillomas

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-56-61

Elizarova Tatiana V. – MD, PhD, Assistant, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation. Tel.: +7 (845) 227 33 70. E-mail: anta-eliz@yandex.ru

Zryachkin Nikolay I. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

Khmylevskaya Svetlana A. – MD, PhD, Professor, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

Zaytseva Galina V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

Kuznetsova Marina A. – MD, PhD, Assistant, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

Avdonchenkova Natal'ya S. – MD, Head of Pediatric Department²

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation

² Engels Children's Hospital; 23 Svobody ploshchad', Engels, Saratovskaya oblast', 413100, Russian Federation



Иглистый ихтиоз или веррукозный эпидермальный невус (ретроспективный анализ 20-летнего наблюдения)

Елькин В.Д.¹ • Седова Т.Г.¹ • Плотникова Е.В.¹ • Кузнецов И.Д.¹ • Новоселова М.Ю.¹

Елькин Владимир Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии¹

Седова Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии¹

✉ 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация. Тел.: +7 (908) 249 91 99. E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

Плотникова Елена Владимировна – ассистент кафедры дерматовенерологии¹

Кузнецов Игорь Дмитриевич – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии¹

Новоселова Марина Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии¹

Представлено описание клинического случая иглистого ихтиоза – редкого вида генетически обусловленного ихтиозиформного дерматоза. Уникальность этого заболевания обусловлена сложностью дифференциальной диагностики и верификации диагноза ввиду схожести клинической картины иглистого ихтиоза и веррукозного эпидермального невуса. Клинические особенности обеих нозологий характеризуются причудливым и распространенным поражением кожи, проявляющимся гиперкератотическими шиповидными разрастаниями, располагающимися по линиям Блашко. Исключительной особенностью описываемого

клинического случая является многолетнее (в течение 20 лет) клинико-лабораторное наблюдение за пациенткой. В обзоре литературы приведены краткие данные по этиологии, патогенезу, особенностям клинического течения, дифференциальной диагностике, патоморфологии иглистого ихтиоза и веррукозного эпидермального невуса.

Ключевые слова: иглистый ихтиоз, веррукозный эпидермальный невус, клиника, дифференциальный диагноз

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-62-67

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

Впервые иглистый ихтиоз был идентифицирован в XVIII веке в семье Lambert (графство Саффолк, Великобритания) [1, 2]. Термин «иглистый ихтиоз» используется для обозначения гетерогенной группы нарушений кератинизации со сходными клиническими и гистологическими проявлениями, а также для обозначения веррукозного эпидермального невуса с экстенсивным двусторонним поражением [3–5].

Заболевание развивается в результате дефекта экспрессии кератина 1 клетками шиповатого

слоя эпидермиса, связанного с мутациями гена *KRT1* [6, 7]. Преобладают спорадические случаи, при более редком семейном варианте прослеживают аутосомно-доминантный тип наследования. Выделенные типы – Ламберта, Курта – Маклина, Рейдта, Бефферштедта и Брока – различаются в основном вариациями гистологического строения и в меньшей степени клинической картины.

Начальные признаки иглистого ихтиоза обнаруживаются при рождении либо развиваются в детском возрасте (как в раннем, так и в позднем) в виде очаговой или диффузной эритемы, которая



в течение нескольких недель уменьшается, сменяясь шелушением [8]. Дальнейшая эволюция может занимать различные временные промежутки и характеризуется формированием гиперкератотических очагов: локализованных, линейных унilaterальных или генерализованных (унilaterальная локализация может оказаться промежуточным этапом перед развитием генерализованного процесса) [9]. Кожа становится утолщенной, сухость усиливается, формируются полосовидные участки резко выраженного гиперкератоза, располагающиеся по линиям Блашко и особенно заметные на конечностях. Веррукозные линейные образования сероватых, буро-коричневых, грязно-черных оттенков состоят из параллельных гребешков, особенно контурируемых в области суставов, где они могут достигать толщины 0,3–2 см с образованием конических шиповатых выростов. Поражаются как сгибательные, так и разгибательные поверхности конечностей. У большинства больных наблюдается ладонно-подошвенная кератодермия (на кистях часто распространяющаяся на дорсальную поверхность), нередко сопровождающаяся глубокими болезненными трещинами, контрактурами и функциональными нарушениями [6]. При вовлечении в процесс волосяной части головы происходит поредение волос. Диффузное поражение туловища, где особенно заметно блашко-линейное расположение веррукозных изменений, может сильно напоминать врожденную буллезную ихтиозиформную эритродермию (однако при иглистом ихтиозе образование пузырей никогда не наблюдается) [1, 3].

В зависимости от особенностей клинического течения различают следующие типы иглистого ихтиоза. Тип Ламберта характеризуется ранним развитием веррукозных изменений, начиная с 7-недельного возраста или несколько позднее, и отсутствием поражения лица, ладоней и подошв [10]. Для типа Курта – Маклина типичны тяжелая ладонно-подошвенная кератодермия, симметричное поражение (с резко выраженными «иглами дикобраза») на туловище и разгибательной поверхности конечностей [3, 6, 11]. Тип Бефферштедта сопровождается выраженными гистриксидными изменениями на лице. Тип Рейдта сейчас отождествляется с синдромом НИД (hystrix ichthyosis and deafness syndrome), при котором иглистый ихтиоз ассоциируется с нейросенсорной глухотой и мутациями гена коннексина 26 (*GJB2*). Этот синдром клинически, гистологически и генетически сходен с синдромом КИД (keratitis ichthyosis deafness) или, возможно, идентичен ему [7, 12–14].

Иглистый ихтиоз часто сопровождается дистрофией ногтей (вплоть до онихогрифоза), иногда аномалиями зубов, эпилепсией, задержкой умственного развития. Описаны единичные случаи сочетания с сердечной недостаточностью в результате аномалий кровеносной и лимфатической систем, с лимфобластным лейкозом, с болезнью Коутса. Отмечается предрасположенность к развитию злокачественных неоплазий кожи и иммунодефицитных состояний [8].

Тяжесть клинической картины может значительно варьировать даже при семейных случаях (от ладонно-подошвенной кератодермии до генерализованного поражения) [6].

Гистологически наблюдается тяжелый ортокератотический гиперкератоз, акантоз, папилломатоз. Патогномоничным признаком выступают двуядерные клетки в зернистом и шиповатом слоях с характерной перинуклеарной вакуолизацией. Зернистый слой состоит из 2–3 рядов клеток с неравномерной зернистостью, часто с внутриклеточным отеком и кариопикнозом. Повышена митотическая активность базального слоя. В дерме – увеличенное количество капилляров с набухшим эндотелием, умеренные периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов с примесью тучных клеток [1–5].

Дифференцировать иглистый ихтиоз необходимо от других ихтиозов, врожденной буллезной ихтиозиформной эритродермии (акантолитического гиперкератоза). Многие авторы расценивают веррукозный эпидермальный невус с двусторонним поражением кожи как иглистый ихтиоз, что создает трудности при постановке диагноза и вызывает многочисленные дискуссии. Веррукозный эпидермальный невус – одна из разновидностей кератиноцитарных невусов, характеризующаяся веррукозной гиперплазией клеток эпидермиса. Невус существует с рождения или формируется в грудном возрасте [15, 16].

Выделяют линейный односторонний невус (nevus unius lateralis), располагающийся по линиям Блашко, и обширный двусторонний, обозначаемый как иглистый ихтиоз (ichthyosis hystrix). Локализованный вариант, ограничивающийся очень небольшим по площади участком поражения, встречается крайне редко [17, 18].

Линейный веррукозный эпидермальный невус – наиболее частый вариант эпидермального невуса – начинается с появления пятен, папул или папилломатозных элементов телесного, розового цвета, округлой или полигональной формы, которые постепенно увеличиваются в размерах и количестве, становятся более элевирующими

и приобретают рыжевато-коричневую, коричневатую-черную окраску. Изначально мягкие элементы со временем становятся плотными гиперкератотичными, поверхность варьирует от шероховатой вельветовой до выраженной папилломатозной [17–19]. Линейный веррукозный эпидермальный невус может распространяться за пределы своей первоначальной локализации, после полового созревания прогрессирует редко [20]. Сочетание с экстракожной патологией (синдром линейного веррукозного эпидермального невуса) регистрируется более редко, чем при других формах эпидермального невуса. Преобладают аномалии центральной нервной системы, скелета, сердечно-сосудистой системы, иногда выявляется врожденная катаракта. Описаны случаи ассоциации линейного веррукозного эпидермального невуса со злокачественными опухолями внутренних органов, синдромом Маффуччи, сально-железистым невусом Ядассона, шерстяным волосатым невусом [20–22].

Возникновение других опухолей в зоне расположения веррукозного невуса возможно при любом его варианте (локализованном, унилатеральном и систематизированном). Отмечены случаи формирования кератоакантом, базальноклеточного и плоскоклеточного рака [23, 24].

Клиническое наблюдение

Больная П., 1996 г.р., находится под наблюдением дерматологов в течение 20 лет.

Анамнез заболевания: больна с рождения. Родилась переношенной, от первой беременности, плацента содержала множество кальцинатов. У матери во время беременности наблюдались анемия, ранний токсикоз, угроза преждевременных родов. При рождении у ребенка отмечена сухость кожных покровов, которая расценивалась дерматологом как себорейный дерматит. В трехмесячном возрасте появились унилатеральные гиперкератотические высыпания с причудливым расположением. Окончательный диагноз – иглистый ихтиоз – был установлен в 2001 г. в возрасте 5 лет (рис. 1, 2, 3). Больная ежегодно обследуется и получает лечение в лечебных учреждениях дерматологического профиля, в том числе проходит медико-генетическое переосвидетельствование по поводу группы инвалидности. Пациентка является инвалидом детства по иглистому ихтиозу в связи с выраженной распространенностью кожного патологического процесса, нарушающего двигательную активность и создающего серьезные косметические проблемы.

Локальный статус: кожный патологический процесс распространенный, симметричный, не островоспалительного характера с локализацией на коже



Рис. 1. Поражение кожи туловища и конечностей (больная П. в возрасте 5 лет)



Рис. 2. Причудливое расположение гиперкератотических высыпаний на задней поверхности нижних конечностей (больная П. в возрасте 5 лет)



Рис. 3. Роговые шиповидные разрастания на коже подколенной области (больная П. в возрасте 5 лет)

передней и задней поверхности конечностей, тыле кистей, шее, туловище, лобной части лица (ближе к зоне роста волос) (рис. 4, 5, 6, 7). Представлен ассоциациями грубых роговых чешуек и пластинок толщиной от 0,1 до 0,3 см, местами разделенных неглубокими трещинами (рис. 8). На отдельных участках в области крупных суставов и складок кожи (локтевые, подколенные ямки, задняя поверхность бедра) образуются конические, жесткие гиперкератотические образования буровато-коричневого цвета, располагающиеся как линейно, так и диффузно (рис. 8, 9, 10, 11). Кожа ладоней и подошв свободна от высыпаний. Придатки кожи не изменены.

Аллергологический анамнез отягощен (полливалентная аллергия, аллергический ринит). Наследственность не отягощена, среди нескольких поколений в семье и у близких родственников подобные изменения кожи не выявлялись. Заключение генетика: «иглистый ихтиоз (мутация *de novo*)».

При клинико-лабораторном обследовании пациентки общеклинические показатели в пределах возрастной нормы, при консультации смежными специалистами (невролог, кардиолог, гастроэнтеролог, хирург) – патологии не обнаружено.

Патоморфологическое исследование кожного биоптата: в эпидермисе выражены диффузный и фолликулярный гиперкератоз, акантоз, папилломатоз сосочков дермы. Очаговая вакуолярная дистрофия клеток мальпигиева слоя. Внутриэпидермально локализуются фокальные зоны спонгиоза с единичными акантолитическими клетками – «зернистая дистрофия». В верхних отделах дермы расположены периваскулярные мелкофокусные круллоклеточные инфильтраты.

Обсуждение

Уникальность представленного клинического случая состоит в трудностях постановки диагноза. Анализ особенностей клинической картины и течения заболевания у данной пациентки, а также наличие типичного бляшко-линейного расположения гиперкератотических шиповидных разрастаний позволили провести дифференциальный диагноз между иглистым ихтиозом и линейным веррукозным эпидермальным невусом. Существующее сходство клинической картины этих заболеваний характеризуется причудливым и распространенным поражением кожи при обеих нозологиях. К тому же поражение кожи туловища представляется в виде изогнутых, петлеобразных и вихревидных полос, не распространяющихся за среднюю линию. На конечностях образуются прерывистые или сплошные продольные полосовидные очаги длиной



Рис. 4. Расположение гиперкератотических высыпаний по линиям Блашко на коже спины (больная П. в возрасте 20 лет)



Рис. 5. Расположение гиперкератотических высыпаний по линиям Блашко на коже задней поверхности бедер и голеней (больная П. в возрасте 20 лет)



Рис. 6. Расположение гиперкератотических высыпаний по линиям Блашко на коже передней брюшной стенки (больная П. в возрасте 20 лет)



Рис. 7. Роговые шиповидные элементы на коже боковой поверхности живота (больная П. в возрасте 20 лет)



Рис. 8. Расположение роговых шиповидных высыпаний на коже внутренней поверхности плеча и подмышечной ямки (больная П. в возрасте 20 лет)



Рис. 9. Расположение гиперкератотических шиповидных высыпаний на коже локтевого сгиба (больная П. в возрасте 20 лет)



Рис. 10. Расположение гиперкератотических высыпаний по линиям Блашко на коже в области коленного сустава (больная П. в возрасте 20 лет)



Рис. 11. Роговые шиповидные элементы, располагающиеся по линиям Блашко на коже задней поверхности коленного сустава (больная П. в возрасте 20 лет)

от нескольких сантиметров до всей конечности, что наблюдается у нашей пациентки. Отмечено, что блашко-линейное расположение высыпаний не соответствует каким-либо нервным, кровеносным или лимфатическим структурам, при этом морфологические элементы сыпи включают в себя компоненты эпидермиса и придатков кожи. Важным отличием иглистого ихтиоза от линейного веррукозного эпидермального невуса являются тяжелые, часто врожденные висцеральные поражения и аномалии развития, исключенные многочисленными на протяжении длительного времени клинко-лабораторными исследованиями у данной больной. За время наблюдения за

пациенткой поражение кожи не распространялось за пределы своей первичной локализации, а после пубертата не выявлено прогрессирования кожных высыпаний. Клиническая картина и особенности течения заболевания в описываемом случае свидетельствуют в пользу иглистого ихтиоза. Установленный тип Ламберта подтверждается развитием веррукозных изменений с периода новорожденности, отсутствием поражения лица, ладоней и подошв.

Таким образом, на основании типичной клинической картины – двустороннее симметричное блашко-линейное расположение роговых шиповидных гистриксидных образований, а также



раннего (с рождения) дебюта заболевания, характерных гистологических изменений, отсутствия висцеральных поражений и поражения нервной системы больной был поставлен диагноз иллисто-го ихтиоза типа Ламберта.

Заключение

Описанный выше спорадический случай иллистого ихтиоза – заболевание, регистрируемое крайне редко. Принадлежность иллистого ихтиоза к той или иной группе ихтиозиформных дерматозов продолжает дискутироваться. Несмотря на большое сходство иллистого ихтиоза и веррукозного эпидермального невуса, двусторонний

симметричный характер поражения, отсутствие системности нарушений на протяжении длительного времени наблюдения позволяют квалифицировать данную патологию как иллистый ихтиоз. Более того, постановка диагноза «иллистый ихтиоз», на наш взгляд, позволила определить дальнейшую тактику ведения пациентки, а значит, заметно улучшить качество ее жизни.

Следует отметить важность своевременно-го выявления таких больных, их полноценного всестороннего обследования, последующего динамического наблюдения, а также медико-генетического консультирования семей со случаями ихтиозиформных дерматозов. ☺

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

Литература

1. Кондратьева ЮС, Сафонов НЕ, Клеймуш ВА, Шпилов АА. Семейный случай иллистого ихтиоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;(4):73–9.
2. Biswas P, De A, Sendur S, Nag F, Saha A, Chatterjee G. A case of ichthyosis hystrix: unusual manifestation of this rare disease. *Indian J Dermatol.* 2014;59(1):82–4. doi: 10.4103/0019-5154.123512.
3. Айвазян АА. Иллистый ихтиоз (тип Курта – Маклина). Вестник дерматологии и венерологии. 1990;(9):64.
4. Basler RS, Jacobs SI, Taylor WB. Ichthyosis hystrix. *Arch Dermatol.* 1978;114(7):1059–60. doi: 10.1001/archderm.1978.01640190047016.
5. Nayak S, Acharjya B, Mohanty P. Ichthyosis hystrix. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(1):47–9. doi: 10.4103/2229-5178.105483.
6. Richardson ES, Lee JB, Hyde PH, Richard G. A novel mutation and large size polymorphism affecting the V2 domain of keratin 1 in an African-American family with severe, diffuse palmoplantar keratoderma of the ichthyosis hystrix Curth-Macklin type. *J Invest Dermatol.* 2006;126(1):79–84. doi: 10.1038/sj.jid.5700025.
7. van Geel M, van Steensel MA, Küster W, Hennies HC, Happle R, Steijlen PM, König A. HID and KID syndromes are associated with the same connexin 26 mutation. *Br J Dermatol.* 2002;146(6):938–42.
8. Au WY, Ma SY, Yeung CK, Chan HH, Trendell-Smith N. A patient with congenital ichthyosis hystrix (disseminated congenital naevus) and acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(1):209–12.
9. Burch JV, Leveille AS, Morse PH. Ichthyosis hystrix (epidermal nevus syndrome) and Coats' disease. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(1):25–30.
10. Wang WH, Li LF, Zhang Q, Yang SM, Jiang W, Wang YY, Lei PC, Chen XR. Ultrastructural features of ichthyosis hystrix strongly resembling Lambert type. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):1027–31. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07792.x.
11. Yusuf SM, Mijinyawa MS, Maiyaki MB, Mohammed AZ. Ichthyosis hystrix Curth-Macklin type in an African girl. *Int J Dermatol.* 2009;48(12):1343–5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03291.x.
12. Gülzow J, Anton-Lamprecht I. Ichthyosis hystrix gravior typus Rheydt: an otologic-dermatologic syndrome. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1977;56(11):949–55.
13. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Pinto JL. KID syndrome associated with features of ichthyosis hystrix. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(2):115–7. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01726.x.
14. Todt I, Hennies HC, Küster W, Smolle J, Rademacher G, Mutze S, Basta D, Eisen-schenk A, Ernst A. Neurotological and neuro-anatomical changes in the connexin-26-related HID/KID syndrome. *Audiol Neurootol.* 2006;11(4):242–8. doi: 10.1159/000093110.
15. Adams BB, Mutasim DF. Adult onset verrucous epidermal nevus. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(5 Pt 2):824–6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70334-8.
16. Brandling-Bennett HA, Morel KD. Epidermal nevi. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(5):1177–98. doi: 10.1016/j.pcl.2010.07.004.
17. Callahan AB, Jakobienc FA, Zakka FR, Fay A. Isolated unilateral linear epidermal nevus of the upper eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012;28(6):e135–8. doi: 10.1097/IOP.0b013e318248e66e.
18. Rogers M, McCrossin I, Commens C. Epidermal nevi and the epidermal nevus syndrome. A review of 131 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(3):476–88.
19. Bygum A, Fagerberg CR, Clemmensen OJ, Fiebig B, Hafner C. Systemic epidermal nevus with involvement of the oral mucosa due to FGFR3 mutation. *BMC Med Genet.* 2011;12:79. doi: 10.1186/1471-2350-12-79.
20. Laura FS. Epidermal nevus syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:349–68. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00041-5.
21. Tay YK, Weston WL, Ganong CA, Klingensmith GJ. Epidermal nevus syndrome: association with central precocious puberty and woolly hair nevus. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(5 Pt 2):839–42. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90098-5.
22. Waltz KM, Helm KF, Billingsley EM. The spectrum of epidermal nevi: a case of verrucous epidermal nevus contiguous with nevus sebaceus. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(3):211–3. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.00056.x.
23. Cramer SF, Mandel MA, Hauler R, Lever WF, Jenson AB. Squamous cell carcinoma arising in a linear epidermal nevus. *Arch Dermatol.* 1981;117(4):222–4. doi: 10.1001/arch-derm.1981.01650040038017.
24. Ichikawa T, Saiki M, Kaneko M, Saida T. Squamous cell carcinoma arising in a verrucous epidermal nevus. *Dermatology.* 1996;193(2):135–8.

References

1. Kondratiyeva YuS, Safonov NYE, Kleimush VA, Shipilov AA. Family case of hystriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2011;(4):73–9. Russian.
2. Biswas P, De A, Sendur S, Nag F, Saha A, Chatterjee G. A case of ichthyosis hystrix: unusual manifestation of this rare disease. *Indian J Dermatol.* 2014;59(1):82–4. doi: 10.4103/0019-5154.123512.
3. Ayvazyan AA. Ichthyosis hystrix (Curth-Macklin type). *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 1990;(9):64. Russian.



4. Basler RS, Jacobs SI, Taylor WB. Ichthyosis hystrix. *Arch Dermatol.* 1978;114(7):1059–60. doi: 10.1001/archderm.1978.01640190047016.
5. Nayak S, Acharjya B, Mohanty P. Ichthyosis hystrix. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(1):47–9. doi: 10.4103/2229-5178.105483.
6. Richardson ES, Lee JB, Hyde PH, Richard G. A novel mutation and large size polymorphism affecting the V2 domain of keratin 1 in an African-American family with severe, diffuse palmoplantar keratoderma of the ichthyosis hystrix Curth-Macklin type. *J Invest Dermatol.* 2006;126(1):79–84. doi: 10.1038/sj.jid.5700025.
7. van Geel M, van Steensel MA, Küster W, Hennies HC, Happle R, Steijlen PM, König A. HID and KID syndromes are associated with the same connexin 26 mutation. *Br J Dermatol.* 2002;146(6):938–42.
8. Au WY, Ma SY, Yeung CK, Chan HH, Trendell-Smith N. A patient with congenital ichthyosis hystrix (disseminated congenital naevus) and acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(1):209–12.
9. Burch JV, Leveille AS, Morse PH. Ichthyosis hystrix (epidermal nevus syndrome) and Coats' disease. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(1):25–30.
10. Wang WH, Li LF, Zhang Q, Yang SM, Jiang W, Wang YY, Lei PC, Chen XR. Ultrastructural features of ichthyosis hystrix strongly resembling Lambert type. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):1027–31. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07792.x.
11. Yusuf SM, Mijinyawa MS, Maiyaki MB, Mohammed AZ. Ichthyosis hystrix Curth-Macklin type in an African girl. *Int J Dermatol.* 2009;48(12):1343–5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03291.x.
12. Gülzow J, Anton-Lamprecht I. Ichthyosis hystrix gravior typus Rheydt: an otologic-dermatologic syndrome. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1977;56(11):949–55.
13. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Pinto JL. KID syndrome associated with features of ichthyosis hystrix. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(2):115–7. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01726.x.
14. Todt I, Hennies HC, Küster W, Smolle J, Rademacher G, Mutze S, Basta D, Eisen-schenk A, Ernst A. Neurological and neuro-anatomical changes in the connexin-26-related HID/KID syndrome. *Audiol Neurootol.* 2006;11(4):242–8. doi: 10.1159/000093110.
15. Adams BB, Mutasim DF. Adult onset verrucous epidermal nevus. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(5 Pt 2):824–6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70334-8.
16. Brandling-Bennett HA, Morel KD. Epidermal nevi. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(5):1177–98. doi: 10.1016/j.pcl.2010.07.004.
17. Callahan AB, Jakobiec FA, Zakka FR, Fay A. Isolated unilateral linear epidermal nevus of the upper eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012;28(6):e135–8. doi: 10.1097/IOP.0b013e318248e66e.
18. Rogers M, McCrossin I, Commens C. Epidermal nevi and the epidermal nevus syndrome. A review of 131 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(3):476–88.
19. Bygum A, Fagerberg CR, Clemmensen OJ, Fiebig B, Hafner C. Systemic epidermal nevus with involvement of the oral mucosa due to FGFR3 mutation. *BMC Med Genet.* 2011;12:79. doi: 10.1186/1471-2350-12-79.
20. Laura FS. Epidermal nevus syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:349–68. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00041-5.
21. Tay YK, Weston WL, Ganong CA, Klingensmith GJ. Epidermal nevus syndrome: association with central precocious puberty and woolly hair nevus. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(5 Pt 2):839–42. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90098-5.
22. Waltz KM, Helm KF, Billingsley EM. The spectrum of epidermal nevi: a case of verrucous epidermal nevus contiguous with nevus sebaceus. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(3):211–3. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.00056.x.
23. Cramer SF, Mandel MA, Hauler R, Lever WF, Jenson AB. Squamous cell carcinoma arising in a linear epidermal nevus. *Arch Dermatol.* 1981;117(4):222–4. doi: 10.1001/archderm.1981.01650040038017.
24. Ichikawa T, Saiki M, Kaneko M, Saida T. Squamous cell carcinoma arising in a verrucous epidermal nevus. *Dermatology.* 1996;193(2):135–8.

Ichthyosis hystrix disease or verrucous epidermal nevus (a retrospective analysis of 20-year observation)

El'kin V.D.¹ • Sedova T.G.¹ • Plotnikova E.V.¹ • Kuznetsov I.D.¹ • Novoselova M.Yu.¹

We present a clinical case of ichthyosis hystrix, a rare genetic ichthyosiform dermatosis. Specifics of the disease are related to the complexity of differential diagnosis and verification of the diagnosis, because clinical manifestation of ichthyosis hystrix is similar with that of verrucous epidermal nevus. Clinical particulars of both nosologies are characterized by bizarre and widespread skin lesions of spicular hyperkeratotic growth, located along Blaschko lines. The exclusive feature of the

clinical case described is a long-term (20 years) clinical and laboratory monitoring of the patient. The literature review provides brief information on etiology, pathogenesis, clinical features, differential diagnosis, and pathomorphology of ichthyosis hystrix and verrucous epidermal nevus.

Key words: ichthyosis hystrix disease, verrucous epidermal nevus, clinic, differential diagnosis

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-62-67

El'kin Vladimir D. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Dermatovenereology¹

Sedova Tat'yana G. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology¹

✉ 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation. Tel.: +7 (908) 249 91 99.

E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

Plotnikova Elena V. – Assistant, Chair of Dermatovenereology¹

Kuznetsov Igor' D. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology¹

Novoselova Marina Yu. – MD, PhD, Assistant, Chair of Dermatovenereology¹

¹ Perm State Medical University named after academician E.A. Vagner; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation



Кавернозная гемангиома мочевого пузыря у ребенка 6 лет 11 месяцев

Зрячкин Н.И.¹ • Чеботарева Г.И.¹ • Хмилевская С.А.¹ • Бучкова Т.Н.¹ • Безверхова М.А.²

Зрячкин Николай Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹
✉ 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Челюскинцев, 151/161–34, Российская Федерация.
Тел.: +7 (845) 226 19 91.
E-mail: nizryach@yandex.ru

Чеботарева Галина Ивановна – ассистент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

Хмилевская Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

Бучкова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

Безверхова Марина Алексеевна – врач-ординатор²

Представлен разбор клинического случая пациента 6 лет 11 месяцев с кавернозной гемангиомой мочевого пузыря. Манифестация заболевания характеризовалась изолированной макрогематурией. В ходе трехмерного ультразвукового исследования мочевого пузыря при тугом заполнении мочевого пузыря на левой стенке ближе к передней поверхности было визуализировано образование с бугристыми контурами и анэхогенными участками внутри, при неизменном наружном контуре мочевого пузыря. При цветовом доплеровском картировании отмечены сосуды в проекции образования, прорастающие из мышечного слоя мочевого пузыря. Наличие новообразования было подтверждено данными магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и малого таза (без и с контрастным усилением) и цистоскопией. Учитывая отягощенную наследственность (онкологическая патология по материнской и отцовской линии), а также высокую васкуляризацию выявленного образования рассматривалась возможность злокачественного процесса (рабдомиосаркома). Через 2 месяца после манифестации заболевания проведено

трансуретральное эндоскопическое хирургическое вмешательство, в ходе которого произведена коагуляция и резекция экзофитного образования размерами до 1 см на толстой ножке, неправильной бугристой формы, бурого цвета, с кистозным компонентом. Отмечено наличие по боковой стенке пузыря зоны геморрагически измененной слизистой оболочки. После гистологического исследования образца установлен окончательный диагноз «кавернозная гемангиома». При последующем наблюдении в течение 2 лет признаков рецидива заболевания обнаружено не было. Описываемый случай представляет клинический интерес в связи с редкой встречаемостью гемангиом мочевого пузыря в детском возрасте и свидетельствует о необходимости включения данной патологии в дифференциально-диагностический ряд с проведением соответствующих методов обследования у детей с макрогематурией.

Ключевые слова: кавернозная гемангиома мочевого пузыря, дети, диагностика, лечение

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-68-72

Кровотечения из мочевых путей от микрогематурии до интенсивной макрогематурии могут быть связаны с целым рядом патологических состояний, большинство из которых у детей, в отличие от взрослых, имеют доброкачественную этиологию. Основными причинами гематурии в детском возрасте становятся инфекции, травмы, метаболические и аутоиммунные заболевания, а также гломерулонефropатии [1]. Значительно реже в качестве этиологического фактора данного синдрома выступают новообразования, среди которых гемангиомы мочевого пузыря встречаются крайне редко [2].

В настоящее время в литературе описано порядка 100 случаев этого заболевания [3–9].

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация

² ГБУЗ СО «Петровская районная больница»; 412540, Саратовская область, г. Петровск, ул. Красноармейская, 14, Российская Федерация

Причины возникновения гемангиомы полностью не изучены. Редкость заболевания, определенные трудности диагностики, а также риск, связанный с развитием интенсивной гематурии, определяют актуальность обсуждения этой проблемы. В связи с вышеизложенным для врачебной практики представляет интерес описываемый ниже случай гемангиомы мочевого пузыря у ребенка, проявляющейся изолированной макрогематурией.

Клиническое наблюдение

Девочка А., 6 лет 11 месяцев. Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания первой половины беременности. С 30–31-й недели беременности у матери



диагностирована нейроциркуляторная дистония. Роды вторые, срочные. Ребенок рожден естественным путем. Оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. Вес при рождении 3650 г, рост 55 см. Выписана из роддома на 5-е сутки. Росла и развивалась соответственно возрасту. Привита по календарю. В декретированные сроки лабораторно обследовалась, изменений в общем анализе крови и общем анализе мочи обнаружено не было. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные вирусные инфекции, флегмонозный аппендицит в 5 лет.

Наследственностьотягощена. У матери – мочекаменная болезнь. По линии матери: у бабушки мочекаменная болезнь, у прабабушки – рак шейки матки, у прадедушки – рак желудка. По линии отца: у бабушки – рак шейки матки, у дедушки – опухолевидное образование в области шеи, явившееся, со слов матери, причиной смерти.

В возрасте 6 лет 11 месяцев на нижнем белье у девочки мама заметила следы крови и затем примесь крови в моче, по поводу чего обратилась в детскую поликлинику по месту жительства. Объективно: рост – 120 см, вес – 21,7 кг, индекс массы тела – 15. Физическое развитие – среднее гармоничное. Температура тела 36,4 °С. Сознание ясное. Общее состояние удовлетворительное. Самочувствие не страдает. Кожные покровы и слизистые чистые, нормальной окраски. Нёбные миндалины на уровне дужек. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно, распределен равномерно. Видимых отеков нет. Мочеиспускание безболезненное, 7 раз в сутки.

Ребенок был госпитализирован в стационар центральной районной больницы с диагнозом «гематурия неясной этиологии. Инфекция мочевыводящих путей? Острый гломерулонефрит?».

Проведено обследование. Общий анализ мочи: цвет – бурый, удельный вес 1030, моча мутная, реакция – кислая, белка и глюкозы нет, желчных пигментов нет, лейкоциты – 2–3 в поле зрения, эритроциты – сплошь в поле зрения, эпителий плоский – единичный в поле зрения. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 1500 в 1 мл; эритроциты – все поле зрения. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) патологии со стороны печени, селезенки и поджелудочной железы не обнаружено. При УЗИ почек и мочевого пузыря выявлена левосторонняя пиелозктазия (левая лоханка расширена до 23×9 мм). Установлен диагноз «неспецифическая гематурия».

Для проведения комплексного углубленного лабораторно-инструментального обследования пациентка была переведена в нефрологическое отделение Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Саратова, где находилась с 4-го по 13-й день с момента

манифестации заболевания: общий и биохимический анализ крови – без патологии, общий анализ мочи – сохраняются эритроциты сплошь в поле зрения, солей нет. УЗИ мочевыводящей системы – двусторонняя пиелозктазия. При доплеровском обследовании сосудов почек выявлено незначительное повышение периферического сопротивления в артериальном бассейне левой почки и наличие добавочных артерий в обеих почках.

При обзорной рентгенографии органов брюшной полости теней и рентгеноконтрастных конкрементов не обнаружено. В ходе экскреторной урографии диагностированы аберрантные сосуды обеих почек и двусторонняя пиелокаликозктазия. По данным трехмерного УЗИ мочевыводящей системы при тугом заполнении мочевого пузыря на левой стенке ближе к передней поверхности визуализировалось образование 0,8×0,8×0,9 см неоднородной экоструктуры с бугристыми контурами и анэхогенными участками внутри, наружный контур мочевого пузыря не изменен. При цветовом доплеровском картировании отмечены единичные сосуды в проекции образования, прорастающие из мышечного слоя мочевого пузыря. Полученные данные свидетельствовали о наличии неопластического процесса.

После проведенного обследования и консультаций гинеколога, уролога и онколога был установлен диагноз «аномалия мочевыводящей системы. Аберрантные сосуды обеих почек, двусторонняя пиелокаликозктазия. Объемное образование мочевого пузыря».

С момента поступления в ОДКБ ребенок получал: фуразидин по 0,025 г 3 раза в день внутрь. На фоне лечения симптом макрогематурии кратковременно купировался. Однако на 6-й день с момента госпитализации вновь появилась макрогематурия.

По данным магнитно-резонансной томографии (без контрастного усиления), проведенной на 15-й день манифестации заболевания, по ходу левой боковой стенки мочевого пузыря выявлено экзофитное объемное образование, без магнитно-резонансных признаков инвазии мышечного слоя, размерами 0,7×0,6×0,7 см. Лимфоузлы не увеличены.

В ходе диагностической цистоскопии на 19-й день от начала заболевания по боковой поверхности слева ближе к верхушке мочевого пузыря визуализировано образование 0,7×0,7 см, выступающее над поверхностью слизистой оболочки мочевого пузыря на 1 см, ярко-красного цвета, с неровной поверхностью, широким основанием и участками кровоизлияний темного цвета, не пульсирующее, без расширения прилегающих сосудов.

При исследовании онкомаркеров в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа уровень

альфа-фетопротейна составил 1 МЕ/мл (референсные значения – до 15 МЕ/мл).

Установлен окончательный диагноз «основное заболевание: объемное образование мочевого пузыря. Сопутствующее заболевание: двусторонняя пиелозктазия».

Для определения дальнейшей тактики лечения пациентка была переведена в отделение онкологии ОДКБ г. Саратова, где находилась с 27-го по 34-й день с момента манифестации заболевания. Данные компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением подтвердили наличие новообразования мочевого пузыря. Мочевой пузырь обычных размеров, контуры его ровные, четкие, стенка локально утолщена слева за счет образования на широком основании, протяженностью 1,7 см, шириной 0,7 см, с неровными бугристыми контурами, слабо накапливающего контраст; не исключена связь со стенкой прилежащей кишки (рисунок).

При микроскопии осадка мочи в 1, 2, 3-й порциях опухолевых клеток не найдено.

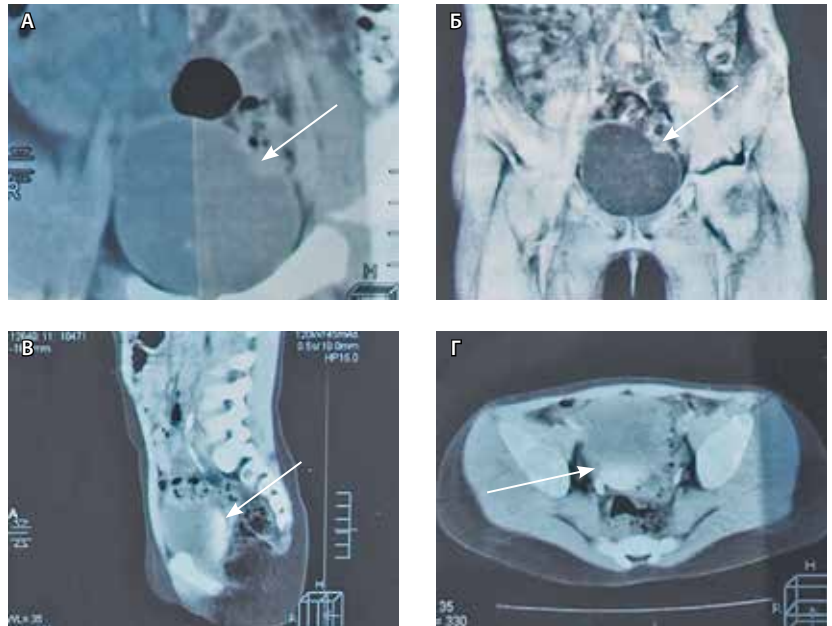
Учитывая активную васкуляризацию выявленного образования боковой стенки мочевого пузыря и его небольшие размеры, рассматривалась возможность наличия злокачественного процесса (рабдомиосаркома?).

На 57-й день с момента манифестации заболевания, после получения квоты на высокотехнологичную медицинскую помощь, больная была направлена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, где проведена трансуретральная эндоскопическая резекция опухоли мочевого пузыря. Ход операции: по левой боковой стенке в области верхушки мочевого пузыря экзофитное образование размерами до 1 см на толстой ножке, неправильной бугристой формы, бурого цвета, с кистозным компонентом, вокруг него слизистая чистая, по боковой стенке пузыря зона геморрагически измененной слизистой; произведена коагуляция и резекция образования с мышечным слоем. Послеоперационный период протекал гладко.

На основании гистологического исследования удаленного материала установлен диагноз «кавернозная гемангиома».

На 66-й день от начала заболевания пациентка в удовлетворительном состоянии выписана домой под наблюдение детского уролога по месту жительства. Рекомендовано: фуразидин по 50 мг 3 раза в день (1 месяц); общий анализ мочи 1 раз в неделю в течение 3 месяцев; УЗИ мочевого пузыря через 3 месяца; консультация уролога и онколога через 3 месяца.

При последующем наблюдении в течение 2 лет признаков рецидива заболевания обнаружено не было. В настоящее время ребенок здоров, отклонений в развитии нет.



Компьютерная томограмма органов забрюшинного пространства пациентки А., 6 лет 11 месяцев, в коронарной (А, Б), сагиттальной (В) и аксиальной (Г) проекциях. На постконтрастных изображениях левых верхних отделов стенки мочевого пузыря визуализируется образование неправильной формы (стрелки). Определяется умеренное повышение плотности данного образования (Б)

Обсуждение

Сосудистые новообразования мочевого пузыря и уретры – редкая, малоизученная патология, связанная с нарушением нормальной архитектуры и структуры сосудов, питающих стенку мочевого пузыря и/или мочеиспускательного канала. Гемангиомы составляют менее 1% от всех опухолей мочевого пузыря и встречаются преимущественно в детском возрасте. Данная патология у детей часто сочетается с другими сосудистыми заболеваниями – гемангиомами кожи, внутренних органов [3–5, 10]. В зависимости от особенностей гистологического строения все гемангиомы делятся на кавернозные (более распространенные) и капиллярные. Некоторые исследователи выделяют еще один гистологический вариант гемангиом – артериовенозный (артериовенозные мальформации) [3].

Гемангиома мочевого пузыря проявляется кровотечениями из мочевых путей – от микрогематурии до интенсивных макрогематурий, угрожающих жизни пациента. Дизурические явления обычно возникают при присоединении цистита. В некоторых случаях при гемангиомах мочевого пузыря наблюдаются боли, которые, как правило, ощущаются над лобком и в промежности и усиливаются в конце



мочеиспускания. При проведении цистоскопии у этих больных можно обнаружить различные изменения – от небольших участков повреждения, приподнятых над поверхностью слизистой, до полиповидных образований, расположенных на задней, боковой стенке или куполе мочевого пузыря; от единичных крупных солитарных гемангиом до множественных мелких образований [3, 11, 12].

Манифестация заболевания, возникшая у наблюдаемой пациентки 6 лет 11 месяцев, характеризовалась изолированной макрогематурией без болевого синдрома. Выраженность гематурии не требовала проведения экстренных мероприятий. Другой сосудистой патологии у девочки выявлено не было. После исключения иных возможных причин макрогематурии и обнаружения с помощью дополнительных инструментальных методов исследования новообразования мочевого пузыря основной диагностической задачей стало исключение злокачественного процесса. Высокая настороженность специалистов относительно онкопатологии в данном случае была обусловлена наличием отягощенной наследственности (злокачественные новообразования по материнской и отцовской линии), а также особенностями самого новообразования (бугристые контуры, анаэrogenные участки внутри; активная васкуляризация; возможная связь со стенкой прилежащей кишки). Отрицательные результаты исследования крови на онкомаркеры и отсутствие опухолевых клеток при микроскопическом исследовании осадка мочи не исключали возможности наличия злокачественного процесса (рабдомиосаркома?).

Большинство злокачественных опухолей мочевого пузыря у детей имеют мезодермальное происхождение (рабдомиосаркома, фибросаркома, лейомиосаркома, миксосаркома). Наиболее распространенной из них является

рабдомиосаркома. Макроскопически она имеет форму полиповидного образования [13].

У наблюдаемого ребенка определяющим стало проведение трансуретральной эндоскопической резекции опухоли мочевого пузыря с последующим гистологическим исследованием удаленного материала, что позволило установить окончательный диагноз: «кавернозная гемангиома».

Послеоперационный период протекал гладко. В ходе наблюдения в течение последующих 2 лет признаков рецидива заболевания обнаружено не было, в то время как по данным литературы нередко отмечаются рецидивы макрогематурии [12].

Трудности диагностики в данном случае, помимо редкости описываемой патологии, были обусловлены тем, что стандартное инструментальное обследование не выявило новообразования в мочевом пузыре. Лишь при трехмерном ультразвуковом исследовании мочевого пузыря системы было визуализировано новообразование и изменена тактика ведения пациента.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение ребенка с гемангиомой мочевого пузыря демонстрирует определенные трудности диагностики этого редко встречающегося заболевания и свидетельствует о необходимости включения данной патологии в дифференциально-диагностический ряд у детей с макрогематурией с применением соответствующих методов обследования. Несмотря на отсутствие склонности к озлокачествлению, подобные опухоли способны быстро расти и формироваться после оперативного вмешательства, что требует диспансерного наблюдения за больными с привлечением уролога и онколога, а также проведения при необходимости контрольного эндоскопического исследования мочевого пузыря. ☺

Литература

- Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. *Urology*. 2007;69(1):166–9. doi: 10.1016/j.urolgy.2006.10.018.
- Huppmann AR, Pawel BR. Polyps and masses of the pediatric urinary bladder: a 21-year pathology review. *Pediatr Dev Pathol*. 2011;14(6): 438–44. doi: 10.2350/11-01-0958-OA.1.
- Tavora F, Montgomery E, Epstein JI. A series of vascular tumors and tumorlike lesions of the bladder. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1213–9. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816293c5.
- Wiygul JB, Palmer L. Isolated hemangioma causing gross painless hematuria in an adolescent male. *Urology*. 2010;76(2):463–4. doi: 10.1016/j.urolgy.2009.11.055.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders; 2008. 984 p.
- Cheng L, Nascimento AG, Neumann RM, Nehra A, Cheville JC, Ramnani DM, Leibovich BC, Bostwick DG. Hemangioma of the urinary bladder. *Cancer*. 1999;86(3):498–504.
- Kibar Y, Kilciler M, Irkilata HC, Erdemir F, Zor M, Onguru O, Dayanc M. A rare cause of hematuria in children: arteriovenous hemangioma of the bladder. *Central European Journal of Urology*. 2010;63(2):103–4.
- Kim YY, Kim MJ, Lee MJ, Kim JY. Multiple hemangiomas of the urinary bladder in a child with gross hematuria. *Ultrasonography*. 2015;34(3):231–4. doi: 10.14366/usg.14056.
- Jibhkate S, Sanklecha V, Valand A. Urinary bladder hemangioma – a rare urinary bladder tumor in a child. *APSP J Case Rep*. 2015;6(1):6.



10. Lott S, Lopez-Beltran A, Maclennan GT, Montironi R, Cheng L. Soft tissue tumors of the urinary bladder, Part I: myofibroblastic proliferations, benign neoplasms, and tumors of uncertain malignant potential. *Hum Pathol.* 2007;38(6):807–23. doi: 10.1016/j.humpath.2007.03.017.

References

1. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. *Urology.* 2007;69(1):166–9. doi: 10.1016/j.urolgy.2006.10.018.
2. Huppmann AR, Pawel BR. Polyps and masses of the pediatric urinary bladder: a 21-year pathology review. *Pediatr Dev Pathol.* 2011;14(6):438–44. doi: 10.2350/11-01-0958-OA.1.
3. Tavora F, Montgomery E, Epstein JI. A series of vascular tumors and tumorlike lesions of the bladder. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(8):1213–9. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816293c5.
4. Wiygul JB, Palmer L. Isolated hemangioma causing gross painless hematuria in an adolescent male. *Urology.* 2010;76(2):463–4. doi: 10.1016/j.urolgy.2009.11.055.
5. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology.* 3rd edition. Philadelphia: Saunders; 2008. 984 p.

11. Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, Zalaudek I, Bañuls J, Llambich A, Puig S, Argenziano G, Malvey J. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1229–37. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10040.x.
12. Абдуллаев ФК, Николаев ВВ, Кулаев ВД, Черкашина ЕН. Гемангиомы мочевого пузыря

у детей: опыт эндоскопического лечения. *Урология.* 2011;(1):46–9.

13. Rifat UN, Hamadalla NY, Chiad Safi KC, Al Habash SS, Mohammed M. Urothelial bladder tumour in childhood: A report of two cases and a review. *Arab J Urol.* 2015;13(2):116–21. doi: 10.1016/j.aju.2014.11.002.

6. Cheng L, Nascimento AG, Neumann RM, Nehra A, Cheville JC, Ramnani DM, Leibovich BC, Bostwick DG. Hemangioma of the urinary bladder. *Cancer.* 1999;86(3):498–504.
7. Kibar Y, Kilciler M, Irkilata HC, Erdemir F, Zor M, Onguru O, Dayanc M. A rare cause of hematuria in children: arteriovenous hemangioma of the bladder. *Central European Journal of Urology.* 2010;63(2):103–4.
8. Kim YY, Kim MJ, Lee MJ, Kim JY. Multiple hemangiomas of the urinary bladder in a child with gross hematuria. *Ultrasonography.* 2015;34(3):231–4. doi: 10.14366/usg.14056.
9. Jibhkate S, Sanklecha V, Valand A. Urinary bladder hemangioma – a rare urinary bladder tumor in a child. *APSP J Case Rep.* 2015;6(1):6.
10. Lott S, Lopez-Beltran A, Maclennan GT, Montironi R, Cheng L. Soft tissue tumors of the urinary bladder, Part I: myofibroblastic pro-

liferations, benign neoplasms, and tumors of uncertain malignant potential. *Hum Pathol.* 2007;38(6):807–23. doi: 10.1016/j.humpath.2007.03.017.

11. Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, Zalaudek I, Bañuls J, Llambich A, Puig S, Argenziano G, Malvey J. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1229–37. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10040.x.
12. Abdullaev FK, Nikolaev VV, Kulaev VD, Cherkashina EN. Urinary bladder hemangiomas in children: experience with endoscopic treatment. *Urologia.* 2011;(1):46–9. Russian.
13. Rifat UN, Hamadalla NY, Chiad Safi KC, Al Habash SS, Mohammed M. Urothelial bladder tumour in childhood: A report of two cases and a review. *Arab J Urol.* 2015;13(2):116–21. doi: 10.1016/j.aju.2014.11.002.

Cavernous hemangioma of the bladder in a child of 6 years and 11 months

Zryachkin N.I.¹ • Chebotareva G.I.¹ • Khmylevskaya S.A.¹ • Buchkova T.N.¹ • Bezverkhova M.A.²

We analyze a clinical case of the patient at the age of 6 years and 11 months with a cavernous hemangioma of the bladder. The disease manifested with isolated macrohaematuria. During the diagnostic assessment by 3D-ultrasound examination of the urinary tract with tight bladder filling, a mass with tuberous shape and echonegative areas inside was visualized on the left bladder wall close to its anterior surface, while external bladder contours were unchanged. Color Doppler mapping showed some vessels in the projection of the mass sprouting from the muscular layer of the bladder. The neoplasm was confirmed by abdominopelvic magnetic resonance imaging (with and without contrast enhancement) and by cystoscopy. Taking into account familial cancer history of the patient (oncological disorders in the maternal and paternal lines) and high degree of vascularization of the mass, a malignancy (rhabdomyosarcoma) was deemed highly probable. At 2 months after the

disease manifestation, transurethral endoscopic surgery was performed with coagulation and a resection of an exophytic mass of 1 cm in diameter, with a wide base, irregular tuberous shape, brown colored, with a cystic component. The mucous layer on the lateral bladder wall was abnormal with some hemorrhages. Histological examination of the tissue sample showed a cavernous hemangioma, that was the final diagnosis in this patient. During subsequent 2-year follow up, there was no recurrence of the disease. The described case is of clinical interest because bladder hemangiomas are rare in children; therefore, this disease should be on the list for differential diagnosis in children with macrohaematuria.

Key words: cavernous hemangioma, bladder, children, diagnostics, treatment

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-68-72

Zryachkin Nikolay I. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 151/161–34 Chelyuskintsev ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation. Tel.: +7 (845) 226 19 91. E-mail: nizryach@yandex.ru

Chebotareva Galina I. – Assistant, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

Khmylevskaya Svetlana A. – MD, PhD, Professor, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

Buchkova Tat'yana N. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

Bezverkhova Marina A. – Resident²

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation

² Petrovsk Regional Hospital; 14 Krasnoarmeyskaya ul., Petrovsk, Saratovskaya oblast', 412540, Russian Federation



Организаторы

Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)
Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)
Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (IUSTI)

при участии:

Национальной академии микологии
Профессионального общества трихологов
Российской парфюмерно-косметической ассоциации

Международный форум дерматовенерологов и косметологов

International Forum of Dermatovenerologists and Cosmetologists

www.ifdc.pro

Москва, «Крокус Экспо»
15-17 марта 2017 года

В рамках Форума пройдут:

- Весенняя сессия XXIII-го Междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии, косметологии, гинекологии, андрологии»
- Весенняя сессия Национальной академии микологии
- VI Всероссийский конгресс по дерматоскопии и оптической диагностике кожи
- VIII Московская конференция Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ»
- IX Российский герпес-форум

В программе Форума:

- Фундаментальные исследования в дерматологии
- Эпидемиологические исследования и разработка системы надзора и новых методов лабораторной диагностики и профилактики в дерматовенерологии
- Организация специализированной медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»: проблемы и пути решения
- Организационно-правовые вопросы
- Актуальные вопросы сифилидологии
- Болезни волос и кожи головы
- Психодерматология
- Лазеротерапия в дерматологии и косметологии
- Дерматоонкология
- Лимфомы и лимфопролиферативные заболевания
- Детская дерматология
- Клиническая лабораторная диагностика: прикладные аспекты в дерматовенерологии
- Комбинированные методы коррекции возрастных изменений кожи: возможные сочетания, авторские техники, показания, противопоказания, методика проведения
- Нежелательные явления, побочные эффекты и осложнения в косметологии, их профилактика и методы коррекции
- Инъекционные методы в косметологии
- Инновационные методы реабилитации человека в практике эстетической медицины
- Косметические средства интенсивного действия
- Кожные проявления соматической патологии
- Ревматология
- ВИЧ-ассоциированные заболевания в дерматовенерологии
- Подологические методы лечения инфекционных и неинфекционных болезней ногтей и кожи стоп

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
сайт: www.ifdc.pro

Академик Российской академии наук Юрий Леонидович Шевченко (к 70-летию со дня рождения)



Седьмого апреля 2017 года исполняется 70 лет выдающемуся ученому и хирургу, талантливому клиницисту, педагогу, организатору военного и гражданского здравоохранения, образованию, академику Российской академии наук, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу Российской Федерации, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, лауреату Государственной премии Российской Федерации, генерал-полковнику медицинской службы Юрию Леонидовичу Шевченко.

Родился Ю.Л. Шевченко в городе Якутске в семье военнослужащих. Трудовой путь начал после окончания школы матросом на судах Азовско-Черноморского бассейна. В 1966–1968 гг. проходил срочную службу; в этот период окончил военно-фельдшерское училище. В 1968 г. поступил в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова (ВМА), после успешного окончания которой в 1974 г. служил командиром оперативно-перевязочного взвода отдельного медицинского батальона. С 1975 г. – сотрудник кафедры и клиники госпитальной (торакальной) хирургии ВМА, прошел путь от клинического ординатора до старшего преподавателя кафедры. Особенное влияние на становление Ю.Л. Шевченко как хирурга-клинициста оказали академик И.С. Колесников, профессор Н.В. Путов, профессор М.И. Лыткин.

С 1991 г. Юрий Леонидович возглавил кафедру и клинику сердечно-сосудистой хирургии имени академика П.А. Куприянова, а с апреля 1992 г. он – начальник ВМА и председатель ее ученого совета. Возглавляя ВМА, Ю.Л. Шевченко в воспитательной работе уделял большое внимание высокой духовности и нравственности будущих военных медиков, восстановлению лучших традиций гуманизма и самопожертвования российских врачей. По его инициативе и авторскому проекту на территории академии был открыт первый в мире мемориал «Медикам мира, павшим в войнах», а городской площади, на которой расположен памятник, присвоено название «Площадь военных медиков». На территории бывшей Военно-морской медицинской академии был открыт мемориальный памятник легендарному «сталинградскому» курсу, большая часть выпускников которого героически погибла в Великой Отечественной войне.

С 1992 г. Ю.Л. Шевченко – представитель Российской Федерации в Международном комитете военной медицины. Он был инициатором создания международного движения «В защиту военных врачей», развития международного военно-медицинского сотрудничества в стране и успешной реализации крупных международных программ.

Пятого июля 1999 г. Указом Президента Российской Федерации Ю.Л. Шевченко назначен Министром здравоохранения России, до декабря 2000 г. одновременно оставаясь начальником ВМА и руководителем кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии.

Ю.Л. Шевченко – автор концепции здравоохранения России как системы жизнеобеспечения, фактора национальной безопасности, главного приоритета государства. Как член Правительства РФ он уделял особое внимание развитию системы здравоохранения регионов России, в ходе многочисленных поездок по стране неоднократно лично оперировал на сердце и магистральных сосудах, добивался внедрения самых передовых технологий в регионах. По его инициативе Совет безопасности Российской Федерации в 1999 г. рассмотрел вопрос «О законодательной деятельности по решению проблемы национальной безопасности в области охраны здоровья граждан Российской Федерации». Ю.Л. Шевченко непосредственно участвовал в разработке целого ряда федеральных целевых программ, принятых Правительством Российской Федерации, по отдельным проблемам сохранения и укрепления здоровья, профилактики заболеваний населения России, в том числе сахарного диабета, туберкулеза, ВИЧ-инфекции, а также создания эффективной системы вакцинопрофилактики населения.

С октября 2000 г. Ю.Л. Шевченко – заведующий кафедрой факультетской хирургии Московской медицинской академии (ММА) им. И.М. Сеченова, одновременно – директор НИИ грудной хирургии на базе ММА им. И.М. Сеченова.

В 2002 г. им организован Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Минздрава России, президентом которого он был единогласно избран на заседании расширенного состава ученого совета центра.

Научный путь Ю.Л. Шевченко отличает необыкновенная широта исследовательского поиска



и творческой мысли. Оставаясь неизменно верным проблемам кардиохирургии, он исследовал аномалии развития легких, пневмомикозы (материалы легли в основу двух глав руководства для врачей «Хирургия легких и плевры», 1988). Им внесен существенный вклад в хирургическое лечение врожденных пороков сердца: разработана пластика дефектов перегородок камер сердца с помощью аутоперикарда.

Талант ученого проявился в способности видеть всю глубину научной проблемы в частных вопросах. Так, в казалось бы отдельном хирургическом методе лечения инфекционного эндокардита он увидел целое научное направление – гнойно-септическую кардиохирургию, став его основоположником. Ю.Л. Шевченко обладает самым большим в мире опытом хирургического лечения этой тяжелой категории больных (свыше 7 тыс. клинических наблюдений, в том числе более 3,5 тыс. оперированных больных).

Нестандартный подход к проблеме внутрисердечной инфекции позволил ему разработать концепцию санирующего эффекта искусственного кровообращения, обосновать и внедрить принцип комплексной санации камер сердца. Разработана программа реабилитации и диспансерного наблюдения пациентов, перенесших инфекционный эндокардит.

Ю.Л. Шевченко по праву считается одним из основоположников отечественной кардионеврологии. Широкомасштабные исследования проводились им по проблемам сосудистой хирургии. Изучены особенности оперативных вмешательств при генерализованных формах атеросклеротического поражения артерий. Реализована программа фундаментальных исследований в области флебологии.

Как руководитель крупных научно-педагогических хирургической и кардиохирургической школ России Ю.Л. Шевченко подготовил к защите более 80 докторских и кандидатских диссертаций. На протяжении многих лет он был председателем специализированных диссертационных советов по хирургии и сердечно-сосудистой хирургии ВМА, ММА им. И.М. Сеченова, а в настоящее время возглавляет объединенный диссертационный совет Пироговского центра и Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. Идеальный вдохновитель, организатор и президент Конгресса хирургов с международным участием «Хирургия XXI век – от традиции к инновациям» (2016).

Опубликовал более 800 научных и учебно-методических работ, в том числе 32 монографии.

Учредитель и председатель наградного комитета Международной Пироговской премии (2010) – наиболее почетной хирургической награды, жалуемой ученым любой страны мира «за беспрецедентный для человечества личный вклад в развитие мировой медицины и верность профессии».

Учредил собственную Премию академика Юрия Шевченко (2015) для медиков всех специальностей «за милосердие и труды».

Ю.Л. Шевченко – доктор медицинских наук, доктор богословия, профессор, академик РАН, академик и вице-президент Российской академии естественных наук, академик ВМА, академик Международной академии наук по экологии, безопасности человека и природы, генерал-полковник медицинской службы, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, лауреат Государственной премии РФ (2000). Он – член координационного комитета Научного совета Российской академии наук по физиологическим наукам, президент Российской ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова, председатель созданного им международного наградного комитета «Международная награда академика Бориса Петровского» – золотой медали «Выдающемуся хирургу мира», член президиума Российского общества врачей, член правления Российской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Санкт-Петербургского хирургического общества имени Н.И. Пирогова, член Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, ассоциации торакальных хирургов США. Лауреат международной награды для хирургов Майкла Дебейки (1996) и Международной награды имени Рудольфа Вирхова (1999). Награжден орденом министерства обороны США за вклад в развитие военной медицины (1998). Почетный профессор и доктор ряда российских и зарубежных институтов, университетов и академий.

Награжден орденом Русской Православной Церкви святого благоверного князя Даниила Московского III степени (1998), международным орденом святого Константина Великого (1998), золотой медалью Петра Великого «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России» Международной академии наук о природе и обществе (1995), золотой медалью Российской академии естественных наук (1999), премией РАМН имени Н.А. Семашко (2002), золотой медалью имени профессора В.И. Колесова «За значительный вклад в развитие кардиоваскулярной хирургии» (2016) и многими другими наградами. ©



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

Возможности для авторов:

- ознакомиться с планом выпусков журнала на год и выбрать тематический номер для подачи рукописи
- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью в выбранный номер через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них в личном кабинете

