НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Том 17
№ 2. 2018

СибГМУ 1888–2018

130 лет высшего медицинского образования в азиатской части России

ТОМСКАЯ КАФЕДРАЛЬНАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА ПЕДИАТРОВ

Экспозиции музея истории СибГМУ, 2018 г.

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК
«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА: НАУКА И ПРАКТИКА»

Том 17, № 2, 2018

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году
Зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ № 77-7366 от 26.03.2001 г.

Журнал издается при поддержке ТРОО «Академия доказательной медицины»

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

Индексация:
Web of Science (WoS (ESCI))
РИНЦ (Science Index)
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Редакция:
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.
Тел.: (382-2)-51-41-53.
http://bulletin.tomsk.ru
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Оригинал-макет:
Издательство СибГМУ.
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
Редактор Е.Е. Степанова
Корректор Ю.П. Готфрид
Электронная верстка, дизайн обложки Л.Д. Кривцова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,
634055, г. Томск, ул. Королёва, 4.

Подписано в печать 20.06.2018 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».
Печ. л. 22,6. Усл. печ. л. 21,05.
Тираж 500 экз. Заказ 469.

Цена – свободная.
Дата выхода в свет 26.06.2018.

Подписка по каталогу «Роспечать» в любом отделении почты России, подписной индекс 46319
При перепечатке ссылка на «Бюллетень сибирской медицины» обязательна

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

© Сибирский государственный медицинский университет, 2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
В.В. Новицкий, *академик РАН* (Томск)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Л.М. Огородова, *член-корреспондент РАН* (Томск)
О.И. Уразова, *член-корреспондент РАН* (Томск)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
В.В. Калюжин, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР ВЫПУСКА
О.С. Федорова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)

РЕДКОЛЛЕГИЯ:
В.М. Алифирова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
Л.И. Афтанас, *академик РАН* (Новосибирск)
А.Н. Байков, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
А.А. Баранов, *академик РАН* (Москва)
А.И. Венгеровский, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
Е.Г. Григорьев, *член-корреспондент РАН* (Иркутск)
А.М. Дыгай, *академик РАН* (Томск)
М.В. Завьялова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
Л.В. Капилевич, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
С.И. Карась, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
Р.С. Карпов, *академик РАН* (Томск)
В.И. Киселев, *член-корреспондент РАН* (Барнаул)
Н.А. Корнетов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
С.В. Логвинов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
А.Д. Макацария, *член-корреспондент РАН* (Москва)
Л.С. Намазова-Баранова, *академик РАН* (Москва)
С.А. Некрылов, *профессор, д-р ист. наук* (Томск)
В.П. Пузырёв, *академик РАН* (Томск)
В.Ю. Серебров, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
В.И. Стародубов, *академик РАН* (Москва)
Е.А. Степовая, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
А.Т. Тепляков, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
В.А. Ткачук, *академик РАН* (Москва)
В.А. Труфакин, *академик РАН* (Новосибирск)
О.С. Федорова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
И.А. Хлусов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
Е.Л. Чойнзонов, *академик РАН* (Томск)
А.Г. Чучалин, *академик РАН* (Москва)
А.В. Шабров, *академик РАН* (Санкт-Петербург)
В.А. Шкурупий, *академик РАН* (Новосибирск)
М.С. Юсубов, *профессор, д-р хим. наук* (Томск)
A. Antsaklis, *профессор* (Греция)
F. Chervenak, *профессор* (США)
C. Dadak, *профессор* (Австрия)
Y. Dekhtyar, *профессор* (Латвия)
M. Epple, *профессор* (Германия)
D. Gailani, *профессор* (США)
P. Odermatt (Швейцария)
J. Odland (Норвегия)
S. Orlov, *профессор* (Канада)
M. Poyurovsky, *профессор* (Израиль)
V. Zhdankin, *профессор* (США)

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal
Issued quarterly

SPECIAL ISSUE «MATERIAL AND CHILD HEALTH: SCIENCE AND PRACTICE»

Volume 17, No. 2, 2018

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)

FOUNDER AND PUBLISHER:
Siberian State Medical University, the Ministry for Healthcare of the Russian Federation

Registered by the Ministry of the Russian Federation for Affairs of the Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communication Media
Certificate of registration PI No. 77-7366 dated to 26.03.2001

The journal is published and supported by Tomsk Regional Organization «Academy of Evidence-based Medicine»

Bulletin of Siberian Medicine is included: in the List of peer-reviewed scientific journals and publications issued in the Russian Federation, which should publish main scientific results of doctor's and candidate's theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed:
Web of Science (WoS (ESCI))
Science Index
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Editorial Board Office:
107, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.
http://bulletin.tomsk.ru
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Publisher: the Siberian State Medical University.
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,
Russian Federation.
Editor E.E. Stepanova
Proofreader Yu.P. Gotfrid
Electronic makeup, cover design
L.D. Krivtsova

Printed in Litburo LLC,
4, Korolev Str., Tomsk, 634055, Russian Federation

Signed to print 20.06.2018
Format 60 × 84/8. Offset print.
Coated paper. Mysl' font.
P.l. 22,6. C.p.l. 21,05.
500 copies. Odder no. 469.

The price – free.
Date of publication 26.06.2018.

Pass-through copyright.
Advertising providers are liable for the truthfulness of information in advertising materials.

© Siberian State Medical University, 2018

EDITOR-IN-CHIEF
V.V. Novitsky, *Academician of RAS (Tomsk)*

DEPUTY-EDITORS-IN-CHIEF
L.M. Ogorodova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*
O.I. Urazova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

SCIENCE EDITOR
V.V. Kalyuzhin, *Professor (Tomsk)*

EDITOR OF SPECIAL ISSUE
O.S. Fedorova, *Professor (Tomsk)*

EDITORIAL BOARD:
V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
A.N. Baikov, *Professor (Tomsk)*
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*
Ye.G. Grigoriyev, *Corresponding Member of RAS (Irkutsk)*
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*
M.V. Zav'yalova, *Professor (Tomsk)*
L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Kiselyov, *Corresponding Member of RAS (Barnaul)*
A.N. Kornetov, *Professor (Tomsk)*
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*
A.D. Makatsaria, *Corresponding Member of RAS (Moscow)*
L.S. Namazova-Baranova, *Academician of RAS (Moscow)*
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.Yu. Serebrov, *Professor (Tomsk)*
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*
Ye.A. Stepovaya, *Professor* (Tomsk)
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
O.S. Fedorova, *Professor (Tomsk)*
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St. Petersburg)*
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*
F. Chervenak, *Professor (USA)*
C. Dadak, *Professor (Austria)*
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*
M. Epple, *Professor (Germany)*
D. Gailani, *Professor (USA)*
P. Odermatt (Switzerland)
J. Odland (Norway)
S. Orlov, *Professor (Canada)*
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*
V. Zhdankin, *Professor (USA)*

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
Белоусова Т.В., Леонова А.А., Плюшкин В.А. Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями	6	*Belousova T.V., Leonova A.A., Plyushkin V.A.* Health and gene polymorphisms of the hemostatic system in newborn with thrombotic and ischemic events
Богатырева Е.М., Новик Г.А. Лечение девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью	13	*Bogatyreva E.M., Novik G.A.* Treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome and insulin resistance
Гирш Я.В., Юдицкая Т.А. Сравнительный анализ пищевого поведения детей различных возрастных групп	21	*Girsh Ya.V., Yuditskaya T.A.* Comparative analysis of eating behavior of children of different age groups
Даренская М.А., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Гребенкина Л.А., Храмова Е.Е., Колесников С.И. Показатели метаболического статуса у подростков тофаларов, представителей малого коренного этноса Восточной Сибири	31	*Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Grebenkina L.A., Khramova E.E., Kolesnikov S.I.* Indicators of the metabolic status of tofalar teenagers, representatives of small indigenous ethnos of Eastern Siberia
Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Михеенко Г.А. Факторы риска, ассоциированные с развитием недифференцированной дисплазии соединительной ткани	41	*Kalaeva G.Yu., Khokhlova O.I., Deev I.A., Mikheenko G.A.* Risk factors associated with the development of undifferentiated connective tissue dysplasia
Лихачева В.В., Маркдорф А.Г., Баженова Л.Г., Власенко А.Е., Шрамко С.В. Оценка влияния клинических факторов на результативность программ экстракорпорального оплодотворения	49	*Likhacheva V.V., Markdorf A.G., Bazhenova L.G., Vlasenko A.E., Shramko S.V.* Evaluation of the influence of clinical risk factors on the performance of extracorporal fertilization programs
Плотникова И.В., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Саушкин В.В., Ковалев И.А. Аритмии у детей с функционально единственным желудочком сердца	60	*Plotnikova I.V., Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I., Saushkin V.V., Kovalev I.A.* Arrhythmias in children with a single ventricle
Поляков В.М., Рычкова Л.В., Белогорова Т.А., Михнович В.И., Бугун О.В., Бердина О.Н., Прохорова Ж.В., Тетерина Т.А., Лебедева Л.Н., Колесникова Л.И. Влияние применения L-триптофана на динамику когнитивных функций в комплексной терапии задержек психоречевого развития у детей	71	*Polyakov V.M., Rychkova L.V., Belogorova T.A., Mikhnovich V.I., Bugun O.V., Berdina O.N., Prokhorova Zh.V., Teterina T.A., Lebedeva L.N., Kolesnikova L.I.* Influence of L-tryptophan use on the dynamics of cognitive functions in the complex therapy of delayed psycho-speech development in children
Рафикова Ю.С., Подпорина М.А., Саприна Т.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В., Столярова В.А., Нагаева Т.А., Агаркова Л.А., Михеенко Г.А. Отдаленные последствия недоношенности: нарушения физического развития и пищевого поведения детей и подростков	80	*Rafikova Ju.S., Podporina M.A., Saprina T.V., Loshkova E.V., Mikhalev E.V., Stolyarova V.A., Nagaeva T.A., Agarkova L.A., Mikheenko G.A.* Remote consequences of prematurity: violations of physical development and eating behavior of children and adolescents

Сметанина С.А., Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Гирш Я.В.
Ожирение у матери и метаболические нарушения у потомства: возможные влияния 93

Smetanina S.A., Suplotova L.A., Khramova E.B., Girsh Y.V.
Obesity in mothers and metabolic disorders in both mothers and children: possible influences

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ | **REVIEWS AND LECTURES**

Бохан Н.А., Лукьянова Е.В., Симуткин Г.Г.
Депрессивные расстройства у женщин в климактерическом возрасте (обзор зарубежной литературы за 2012–2016 гг.) 100

Bokhan N.A., Lukiyanova E.V., Simutkin G.G.
Depressive disorders in women of climacteric age (review of foreign literature for 2012–2016)

Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Асманов А.И.
Значение эпидермального барьера и сенсибилизации к бытовым аллергенам на развитие атопического марша в обосновании первичной профилактики 114

Varlamov E.E., Pampura A.N., Asmanov A.N.
Significance of the epidermal barrier and sensitisation to household allergens to the development of atopic march for primary prevention

Гирш Я.В., Герасимчик О.А.
Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела 121

Girsh Ya.V., Gerasimchik O.A.
The role and place of bioimpedance analysis assessment of body composition of children and adolescents with different body mass

Зенкина В.Г., Солодкова О.А.
Молекулярно-генетические механизмы организации и развития яичника 133

Zenkina V.G., Solodkova O.A.
Molecular genetic mechanisms of ovarian organization and development

Камалтынова Е.М., Деев И.А., Федорова О.С., Николаева Н.В., Полевщикова М.И.
Клинические инструменты оценки тяжести бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста 143

Kamaltynova E.M., Deev I.A., Fedorova O.S., Nikolaeva N.V., Polevshchikova M.I.
Clinical scale to assess of bronchial obstruction severity at preschoolers

Федотова М.М., Федорова О.С., Коновалова У.В., Камалтынова Е.М., Нагаева Т.А., Огородова Л.М.
Пищевая аллергия к куриному яйцу: обзор современных исследований 156

Fedotova M.M., Fedorova O.S., Konovalova U.V., Kamaltynova E.M., Nagaeva T.A., Ogorodova L.M.
Hen's egg allergy: an update

Халева Е.Г., Новик Г.А., Рохлина Ф.В.
Патогенетические основы таргетной терапии рецидивирующего полихондрита 167

Khaleva E.G., Novik G.A., Rokhlina F.V.
Pathogenetic mechanisms of biological agents in managing of relapsing polychondritis

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ | **CASE OF CLINICAL PRACTICE**

Аксельров М.А., Храмова Е.Б., Евдокимов В.Н., Шайтарова А.В., Столяр А.В.
Ущемленная паховая грыжа у детей с нарушением формирования пола 175

Axel'rov M.A., Khramova E.B., Evdokimov V.N., Shaytarova A.V., Stolyar A.V.
The restrained inguinal hernia at children with violation a floor form

Дорогие коллеги!

Позвольте представить Вашему вниманию тематический выпуск журнала «Бюллетень сибирской медицины» – «Здоровье матери и ребенка: наука и практика».

Состояние здоровья детского населения и охрана материнства являются важными показателями развития системы здравоохранения, а также отражают социально-экономическое состояние общества. Цели в области устойчивого развития, сформулированные Организацией Объединенных Наций, призваны содействовать благополучию детского населения, в том числе к 2030 г. привести к устранению предотвратимой смертности новорожденных и детей в возрасте до пяти лет. За последние годы в нашей стране достигнут существенный прогресс в медицинских технологиях, что позволило добиться снижения младенческой смертности, стабилизации демографических показателей.

Однако в глобальной повестке в области охраны здоровья матери и ребенка появляются новые приоритеты, такие как хронические болезни органов дыхания, диабет, ожирение, злокачественные новообразования. Отмечается рост глобального бремени болезней по причине неинфекционных заболеваний, в том числе в детском возрасте, что создает новые вызовы для медицинской науки.

При создании данного тематического выпуска мы стремились осветить самые актуальные вопросы научного и прикладного характера в области педиатрии, акушерства и гинекологии, следуя принципам непрерывного медицинского и фармацевтического образования. В центре внимания – аспекты патогенеза, клиники и диагностики хронических неинфекционных заболеваний детского возраста, вопросы внедрения современных терапевтических стратегий, профилактики и реабилитации, совершенствование репродуктивных технологий.

Отличительной особенностью подготовленного выпуска является широкая география авторских коллективов публикаций, представивших научные школы различных регионов России. Мы рады отметить сложившуюся междисциплинарную дискуссию специалистов в области педиатрии, акушерства и гинекологии, аллергологии, эндокринологии, хирургии, кардиологии, а также представителей фундаментальной медицины.

Редакционная коллегия искренне выражает благодарность авторам присланных в адрес журнала материалов и надеется на дальнейший диалог и сотрудничество. Объединяя усилия, мы следуем важной миссии – сохранению и укреплению здоровья матери и ребенка!

Выпускающий редактор
Ольга Сергеевна Федорова,
д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

УДК 616-005.6-005.4:575.174.015.3]-053.31
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-6–12
Для цитирования: Белоусова Т.В., Леонова А.А., Плюшкин В.А. Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 6–12.

Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями

Белоусова Т.В., Леонова А.А., Плюшкин В.А.

Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)

Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – выявление особенностей состояния, полиморфизма генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и связанных с ними ишемическими событиями.

Материалы и методы. Проведен анализ 40 медицинских стационарных карт новорожденных с тромбозами и ишемическими событиями, находившихся в отделениях ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Пациентам было проведено исследование показателей системы гемостаза, определено носительство тромбогенных полиморфных вариантов генов. В группу контроля включены 30 здоровых новорожденных.

Результаты. Проанализирована структура тромботических осложнений, выявлен ряд ишемических осложнений у детей периода новорожденности. Проведен статистический анализ, который позволил установить наличие особенностей системы гемостаза при тромботических и связанных с ними ишемических событий у новорожденных. Выявлены наиболее значимые полиморфизмы генов, сочетающиеся с данными осложнениями в неонатальном периоде жизни.

Заключение. В системе гемостаза у детей рассматриваемой группы выявлен высокий уровень Д-димеров, в неонатальном периоде наибольшее значение имеет мутация FV Leiden, тромботические и ишемические события достоверно чаще встречаются у детей с сочетанием нескольких тромбогенных полиморфизмов генов системы гемостаза.

Ключевые слова: тромботические и ишемические события, тромбофилия, новорожденные, полиморфизм генов.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема возникновения комплекса тромботических и связанных с ними ишемических осложнений относится к междисциплинарным и является актуальной для широкого круга специалистов разных медицинских направлений. Актуальность обусловлена, прежде всего, высокой встречаемостью тромботических и связанных с ними ишемических событий, что подтверждается данными ряда авторов [1–7]. Кроме того, в практике врачей неонатологов, реаниматологов, педиатров все более часто используется такой термин, как «тромбофилия», практически как профессиональная повседневная реальность. Вместе с тем тромбофилия – это состояние, которое, прежде всего, характеризуется предрасположенностью к развитию рецидивирующих артериальных и венозных тромбозов, обусловленных патологическими изменениями свойств крови. Данный термин впервые предложил О. Эгеберг в 1965 г., когда обследовал семью со склонностью к тромбозам, обусловленным дефицитом антитромбина III.

✉ *Плюшкин Валерий Александрович,* e-mail: plyushkin@ngs.ru.

Согласно Р. Вирхову, при формировании тромботического процесса преимущественно имеет место развитие трех взаимодополняющих патогенетических аспектов, а именно: повышение свертываемости крови, повреждение эндотелиальной выстилки сосуда и стаз крови. При этом имеет место прямая связь между риском развития тромбоза и количеством компонентов из триады Вирхова [5–8].

За последнее время был выявлен ряд наследственных изменений в системе свертывания крови, предрасполагающих к тромбообразованию. Это позволило объяснить причину происхождения тромботических событий, появляющихся у детей при различных патологических процессах и состояниях, в том числе в ситуациях, осложняющих такие инвазивные вмешательства, как катетеризация магистральных и периферических сосудов. В структуре тромбофилий значительную долю занимают именно наследственные обусловленные варианты, в частности мутация FV Leiden, мутация гена протромбина, полиморфизмы генов метилентетрагидрофолатредуктазы, *PAI-1*, тромбоцитарных рецепторов, а также мутация ферментов фолатного цикла (*MTHFR* (C667 T)) [5, 6, 9, 10].

Пусковыми механизмами в реализации тромботической направленности этих генов являются инвазивные вмешательства, тяжелые инфекционные процессы, иммобилизация, прием гормональных препаратов и другие приобретенные факторы. Наиболее часто у пациентов с развившимся тромбозом встречаются сочетания тех или иных факторов риска развития тромботических и связанных с ними ишемических осложнений, которые могут реализоваться в раннем возрасте, в том числе в периоде новорожденности. Выявление их на раннем этапе развития позволяет профилактировать возникновение необратимых последствий, появляющихся на фоне тромботических и ишемических событий. Профилактика возникновения подобных осложнений наиболее важна в педиатрической практике вследствие того, что развитие тромботических и ишемических событий является одним из значимых факторов, отягощающих течение основного и сопутствующих заболеваний, оказывая влияние на общее состояние детей, увеличивая риски развития серьезных осложнений вплоть до инвалидизации или наступления летального исхода [1, 4, 7–9]. В связи с вышеуказанным проведение исследований, направленных на выявление наиболее неблагоприятных сочетаний наследственных и приобретенных факторов, способствующих появлению тромботических и связанных с ними ишемических событий у детей, относится к категории наиболее актуальных.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей состояния, полиморфизма генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и связанными с ними ишемическими событиями. Для достижения цели проведена оценка состояния здоровья и системы гемостаза у новорожденных, рассмотрена структура тромботических и ишемических осложнений, выполнено генетическое исследование на наличие мутаций и полиморфизмов генов в системе гемостаза, т.е. проведено выявление носительства тромбогенных аллелей, имеющих наиболее значимое влияние на реализацию указанных событий у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование организовано по типу проспективного, сравнительного. В группу исследования включены 40 пациентов, у которых диагностированы тромботические и связанные с ними ишемические события. Эти пациенты были разделены на три подгруппы.

В подгруппу 1 включены дети только с тромботическими событиями (тромбозами сосудов), верифицированными инструментальными методами исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) с допплерографией).

В подгруппу 2 включены дети только с ишемическими событиями, документированными инструментальными методами исследования (УЗИ с допплерографией, данными компьютерной и (или) магнитно-резонансной томографии).

В подгруппу 3 включены дети с сочетанием тромботических и ишемических событий, верифицированных инструментальными методами исследования (УЗИ с допплерографией, данными компьютерной и (или) магнитно-резонансной томографии).

Всем этим пациентам выполнены следующие объемы обследования:

1. Анализ анамнестических данных и результатов объективного медицинского осмотра.

2. Лабораторные и инструментальные методы: молекулярно-генетическое тестирование ДНК клеток буккального эпителия осуществлено в группе фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ) СО РАН методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В скрининг включены тромбогенные полиморфизмы генов системы гемостаза и фолатного цикла, в частности протромбина

FII (20210 G/A), фактора V (Arg506Gln или мутация FV Leiden), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (Ala222Val), ингибитора активатора плазминогена *PAI-I* (675 4G/5G), тромбоцитарного гликопротеида *GpIIIa* (Le- u33Pro). Исследования проводились в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Изучение показателей системы гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), фибриноген, Д-димеры) осуществляли по стандартизированным методикам. Всем пациентам с тромбозом сосудов и (или) ишемическим событием проводились нейросонография, УЗИ внутренних органов, эхокардиография, допплерография сосудов головного мозга, центральных и (или) периферических сосудов, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, осмотр глазного дна, компьютерная и (или) магнитно-резонансная томография с контрастированием.

В группу контроля включено 30 практически здоровых новорожденных. Среди них новорожденные, у которых ранее было установлено носительство полиморфных тромбогенных аллелей, не реализовавшееся в тромботические и (или) ишемические события на момент проведения исследования. С целью корректного сравнения значений уровня Д-димеров в группу контроля были добавлены 42 здоровых новорожденных от соматически здоровых матерей. В предыдущих исследованиях у группы контроля отсутствовала информация о референсных значениях данного показателя, которые представлены в научной работе И.В. Пикалова, выполненной в равнозначных условиях в нашей клинике [11]. Использование полученных результатов считаем допустимым ввиду следующих обстоятельств: единство клинической базы и лабораторно-инструментальной основы учреждения.

Статистический анализ полученных данных осуществлен с помощью программы Statistica с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни, статистическими значимыми считались различия в группах сравнения с $p < 0,05$. Для определения вклада мутаций в развитие тромботических и ишемических событий у детей был выполнен логистический регрессионный анализ – произведен расчет отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (CI 95%) с использованием программы genetics (R-project, version 2.11.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты из группы исследования по гендерному признаку имели равнозначное распределение (мальчики и девочки по 20 человек), из них доношенными родились 14 (35%), недоношенными 26 (65%) детей, их средний гестационный возраст при рождении составил (30 ± 4,4) нед. Состояние большинства детей 37 (92,5%) при рождении было тяжелым и очень тяжелым, они нуждались в проведении интенсивной терапии, имели инвазивные вмешательства в виде катетеризации магистральных и (или) периферических сосудов. При исследовании системы гемостаза на момент состоявшегося тромботического и (или) ишемического события получены следующие результаты: АПТВ (36,4 ± 19,1) с, АПТВ (контроль) (31,9 ± ± 4,7) с; фибриноген (3 687,5 ± 1 401,6) мг/л, фибриноген (контроль) (4 001,7 ± 1 063,6) мг/л, ПВ (15,4 ± 3,0) с, ПВ (контроль) (12,6 ± 2,0) с; РФМК (13,4 ± 9,5) × 10^{-2} г/л, РФМК (контроль) (20,1 ± ± 8,4) × 10^{-2} г/л; Д-димеры (3 234,8 ± 2 579,9) нг/мл, Д-димеры (контроль) (569,5 ± 24,0) нг/мл. При этом достаточный уровень статистической значимости различий имели такие показатели, как протромбиновое время, концентрация РФМК и уровень Д-димеров ($p < 0,05$).

По результатам генетического скрининга у всех детей из группы исследования выявлены полиморфизмы генов системы гемостаза: гетерозиготная мутация протромбина FII (20210 G/A) у одного ребенка, гетерозиготная мутация FV Leiden у 3 (7,5%) детей, гомозиготная мутация по гену *MTHFR* у 5 (12,5%), а гетерозиготная – 15 (37,5%) пациентов. Гомозигота по *PAI*-1 выявлена у 10 (25%), гетерозигота – 19 (47,5%) детей. Гомозиготное носительство гена *GpIIIa* установлено у одного ребенка, гетерозиготное – у 11 (27,5%) детей. У большинства 24 (60%) пациентов установлено сочетанное носительство двух или трех тромбогенных аллелей, в частности два аллеля – у 19 (47,5%) детей, три аллеля – у 5 (12,5%), один аллель – у 13 (32,5%), отсутствие полиморфных вариантов генов системы гемостаза – у 3 (7,5%) детей. При сравнении с группой контроля, у которой также выявлено носительство тромбогенных аллелей, но с меньшей частотой: у одного ребенка наблюдалась гетерозиготная мутация FV Leiden, мутаций в гене протромбина не отмечено ни в одном случае, 3 (10%) имели гомозиготную мутацию по гену *MTHFR*, 13 (43,3%) – гетерозиготное носительство. У 6 (20%) пациентов выявлена гомозигота по *PAI-1* и у 16 (40%) – гетерозигота по данному полиморфизму. У 9

(30%) детей наблюдалось гетерозиготное носительство гена *GpIIIa*. При этом у большинства 16 (53,3%) детей установлено носительство одного тромбогенного аллеля, два аллеля – у 7 (23,3%) детей, три аллеля – у 6 (20%), отсутствие полиморфных вариантов генов системы гемостаза установлено у одного ребенка. Среди изученных сочетаний достаточный уровень статистической значимости различий с контрольными значениями имели дети из группы исследования с носительством двух тромбогенных аллелей ($p < 0,05$).

Проведенный анализ по указанным подгруппам продемонстрировал следующие результаты. В подгруппе 1 обследовано 13 (32,5%) детей, мальчиков 7, девочек 6, доношенными из них родились 5 (38,4%), недоношенными 8 (61,5%) детей, их средний гестационный возраст на момент рождения составил (27,6 ± 4,6) нед. Из общего числа детей данной подгруппы 3 (23,1%) имели признаки задержки внутриутробного развития (ЗВУР). При рождении у всех детей состояние расценивалось как тяжелое и очень тяжелое. Среди тромботических событий артериальный тромбоз выявлен у 3 (23,1%) детей (артерии предплечья, подвздошно-бедренного сегмента, коронарные). У 10 (76,9%) пациентов – тромбозы венозные (в системе верхней и нижней полой вены, яремные, подключичные, пупочные, бедренные вены, синус-тромбоз).

В подгруппе 2 обследовано 22 (55%) ребенка, из них мальчиков 11, девочек 11, доношенными родились 7 (31,8%), недоношенными 15 (68,2%) детей, среднее значение их гестационного возраста при рождении составило (30,9 ± 3,8) нед. Кроме того, среди пациентов данной подгруппы 4 (18,2%) ребенка имели признаки ЗВУР. У 19 (86,4%) детей состояние при рождении было расценено как тяжелое и очень тяжелое, в состоянии средней тяжести родилось 3 (13,6%) ребенка. Тяжесть состояния была обусловлена патологической неврологической симптоматикой, выставлен диагноз церебральной ишемии III степени у всех пациентов (у детей была исключена гипоксически-ишемическая энцефалопатия вследствие асфиксии), проявлениями некротического энтероколита (НЭК) у 6 (27,3%) пациентов (инфекционный генез НЭК был исключен по результатам бактериологического, генетического (ПЦР) и иммунологического (ИФА) исследований).

В подгруппе 3 было обследовано 5 (12,5%) детей, из них 3 ребенка родились недоношенными (гестационный возраст (31,7 ± 5,9) нед) и 2 доношенными, мальчиков 2, девочек 3. Все дети имели на момент рождения и в последующем тяжелое и очень тяжелое состояние, тяжесть была обусловлена неврологическим дефицитом вследствие церебральной ишемии и тромбозами в центральных и периферических сосудах. У пациентов данной подгруппы так же, как и у подгруппы 2, исключены иные причинно-значимые факторы развития церебральной ишемии тяжелой степени.

Среди изученных показателей системы гемостаза достаточный уровень статистической значимости различий с контрольными значениями имели следующие: ПВ, концентрация РФМК и уровень Д-димеров. В частности, при сравнении подгруппы детей с тромботическими событиями (подгруппа 1) с группой контроля показатели имели следующие значения: ПВ (15,4 ± 3,0) с, ПВ (контроль) (12,6 ± 2,0) с ($p < 0,05$); РФМК (12,1 ± ± 9,5) × 10^{-2} г/л, РФМК (контроль) (20,1 ± 8,4) × × 10^{-2} г/л ($p < 0,05$); Д-димеры (3 188,8 ± ± 2 280,4) нг/мл, Д-димеры (контроль) (569,5 ± ± 24,0) нг/мл ($p < 0,05$).

При сопоставлении показателей детей из подгруппы 2 с группой контроля значения были следующими: ПВ (14,8 ± 2,6) с, ПВ (контроль) (12,6 ± ± 2,0) с ($p < 0,05$); РФМК (13,5 ± 9,4) × 10^{-2} г/л, РФМК (контроль) (20,1 ± 8,4) × 10^{-2} г/л ($p < 0,05$); Д-димеры (3 476,8 ± 2 846,0) нг/мл, Д-димеры (контроль) (569,5 ± 24,0) нг/мл ($p < 0,05$).

При сравнении показателей детей из подгруппы 3 с группой контроля показатели имели следующие значения: ПВ (17,5 ± 3,2) с, ПВ (контроль) (12,6 ± 2,0) с ($p < 0,05$); РФМК (26 ± 2) × × 10^{-2} г/л, РФМК (контроль) (20,1 ± 8,4) × 10^{-2} г/л ($p > 0,05$); Д-димеры (1 212 ± 557) нг/мл, Д-димеры (контроль) (569,5 ± 24,0) нг/мл ($p < 0,05$).

В результате логистического регрессионного анализа среди всех изученных показателей достаточный уровень статистической значимости различий получен у детей из подгруппы 1. Наличие тромботических событий у новорожденных ассоциировалось с гетерозиготной мутацией FV Leiden по сравнению с группой контроля (OR 8,700, CI [0,810–93,493], $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования была установлена структура тромботических и связанных с ними ишемических событий у новорожденных. Полученные данные сопоставимы с результатами исследования других авторов, которые, в частности, указывают на высокую частоту венозных тромбозов среди пациентов с генетическим полиморфизмом генов системы гемостаза. Ишемические осложнения у пациентов с тромботической

готовностью большей частью представлены церебральной ишемией тяжелой степени. В то же время у некоторых детей диагностированы сочетанные нарушения в виде тромботических и ишемических событий, что свидетельствует о более высоком риске развития осложнений у детей периода новорожденности и, следовательно, необходимости проведения комплексного исследования системы гемостаза и терапии для профилактики развития неблагоприятных тромботических последствий.

Система гемостаза у детей группы исследования при сравнении с группой контроля характеризуется тенденцией к гипокоагуляции по внешнему пути свертывания крови, что, вероятно, обусловлено как дефицитом витамин-К-зависимых факторов, что особенно характерно для недоношенных детей, так и потреблением этих факторов вследствие их участия в тромбообразовании. При этом уровень тромбинемии у детей с тромботическими и ишемическими событиями оказался ниже, чем у детей из группы контроля, что, возможно, обусловлено уже свершившимся фактом тромбоза. В то же время выявлен более высокий уровень Д-димеров в группе исследования в целом и во всех подгруппах по сравнению с контрольной, что связано с процессом тромбообразования и обусловлено появлением продуктов деградации фибрина. Аналогичные изменения представлены и другими исследователями [1, 3, 8, 11]. Есть основания полагать, что определение уровня Д-димеров имеет диагностическую значимость для пациентов с формирующимися тромботическими и связанными с ними ишемическими событиями. Среди различных тромбогенных полиморфизмов с реализацией в тромботические и связанные с ними ишемические события в неонатальном периоде жизни наиболее значимой явилась мутация FV Leiden, гетерозиготные носители которой оказались в группе с тромбозами, что согласуется также с данными, полученными другими авторами [4–6, 9]. Иные тромбогенные полиморфизмы, описанные в литературе как агрессивные, также были выявлены у данных пациентов, но оказались менее значимыми по сравнению с FV Leiden. Сочетание носительства нескольких тромбогенных аллелей у детей сопровождалось статистически значимым, более частым развитием тромботических и ишемических событий, что свидетельствует о целесообразности выявления не только наиболее тромбогенных мутаций, таких как мутация FV и FII, но и менее «агрессивных», сочетание которых при определенных условиях (при состояниях и заболеваниях, требующих интенсивной терапии, инвазивных манипуляциях в неонатальном периоде жизни) может реализоваться в тромботические и связанные с ними ишемические события.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования можно сформулировать следующие выводы:

1. Состояние системы гемостаза у детей с тромботическими и ишемическими событиями характеризуется достоверно значимым наличием тенденции к гипокоагуляции во внешнем каскаде свертывания крови, уровнем тромбинемии ниже нормативных значений для детей данного возраста и высоким уровнем Д-димеров (выше нормативных значений), что свидетельствует о процессе активного тромбообразования.

2. Дети с мутацией Лейдена (в том числе с гетерозиготным носительством) имеют более высокую вероятность реализации тромботических осложнений в неонатальном периоде жизни по сравнению с пациентами, имеющими другие тромбогенные полиморфизмы.

3. Носительство нескольких тромбогенных полиморфизмов чаще встречается у детей с тромботическими и ишемическими событиями.

Обобщая выводы, приходим к заключению о том, что у новорожденных особое значение в развитии тромботических и ишемических событий имеют различные факторы, в том числе и наследственные. Представленные данные следует принимать во внимание как при диагностике тромботической готовности у новорожденных, нуждающихся в проведении интенсивной терапии и имеющих инвазивные сосудистые вмешательства, так и, безусловно, при разработке профилактики развития тромботических и ишемических осложнений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Andrew W. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br. J. Haematol*. 2015; 169: 324–332.
2. Свирин П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е., Суворова А.В., Жарков А.П. Лечение неонатальных тромбозов. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2013; 1: 76–85. [Svirin P.V., Rumyancev S.A., Larina L.E., Suvorova A.V., Zharkov A.P. Treatment of neonatal thrombosis.

Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie – Neonatology: news, opinions, training. 2013; 1: 76–85 (in Russ.)].
3. Чупрова А.В. Система свертывания крови и ее нарушения у новорожденных (функционально-структурные особенности, методы диагностики и контролируемой терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994: 35. [Chuprova A.V. Blood clotting system and its disorders in newborns (functional and structural features, methods of diagnosis and controlled therapy): abstract ... of doctor of medical sciences. M., 1994: 35 (in Russ.)].
4. Jeican I.I., Ichim G., Gheban D. Intestinal ischemia in neonates and children. *Clujul Med*. 2016; 89 (3): 347–351.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2007: 1064. [Makacariya A.D., Bicadze V.O., Akin'shina S.V. Thrombosis and thromboembolism in obstetrics and gynecology clinic: molecular genetic mechanisms and prevention strategy for thromboembolic complications: guide for physicians. M.: Medical news Agency Publ., 2007: 1064 (in Russ.)].
6. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория*. 2013; 1: 24–27. [Momot A.P., Taranenko I.A., Cyvkina L.P. The thrombotic state of readiness – the possibilities of modern diagnosis and prospects. *Medicinskij alfavit. Sovremennaya laboratoriya – Medical Alphabet. Modern Laboratory*. 2013; 1: 24–27 (in Russ.)].
7. Willams A.N. Childhood strake: beyond re-inventing the wheel. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2000; 4: 103–107.
8. Hudson I.R., Gibson B.E., Brownlie J. et al. Increased concentration of D-Dimers in newborn infants. *Arch. Dis. Child*. 1990; 65 (4): 383–389.
9. Морозова Н.Я., Буров А.А., Дорофеева Е.И. и др. Опыт ведения венозных тромбозов у новорожденных: два клинических наблюдения. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017; 2: 91–98. [Morozova N.Ya., Burov A.A., Dorofeeva E.I. et al. Experience of venous thrombosis management in newborns: two clinical observations. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie – Neonatology: News, Opinions, Training*. 2017; 2: 91–98 (in Russ.)].
10. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И., Сазонов А.Э., Калюжин В.В. Распределение частот генотипов и аллелей в генах II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолат редуктазы среди населения г. Томска. *Медицинская генетика*. 2008; 7 (5): 35–37. [Sibireva O.F., Hitrinskaya E.Yu., Ivanchuk I.I., Sazonov A.E., Kalyuzhin V.V. Distribution of frequencies of genotypes and alleles in genes II, V factors of blood coagulation and methylenetetrahydrofolate reductase among the population of Tomsk. *Meditsinskaya genetika – Medical Genetics*. 2008; 7 (5): 35–37 (in Russ.)].
11. Пикалов И.В. Механизмы, диагностика и пути коррекции важнейших нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 1998: 34. [Pikalov I.V. Mechanisms, diagnostics and ways of correction of the most important disorders of hemostasis in premature newborns: abstract... of doctor of medical sciences. Barnaul, 1998: 34 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 15.02.2018
Утверждена к печати 24.04.2018

Белоусова Тамара Владимировна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, заслуженный врач РФ, НГМУ, г. Новосибирск.
Леонова Алена Александровна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, НГМУ, г. Новосибирск.
Плюшкин Валерий Александрович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, НГМУ, г. Новосибирск.

(✉) **Плюшкин Валерий Александрович**, e-mail: plyushkin@ngs.ru.

УДК 616-005.6-005.4:575.174.015.3]-053.31
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-6–12
For citation: Belousova T.V., Leonova A.A., Plyushkin V.A. Health and gene polymorphisms of the hemostatic system in newborn with thrombotic and ischemic events. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 6–12.

Health and gene polymorphisms of the hemostatic system in newborn with thrombotic and ischemic events

Belousova T.V., Leonova A.A., Plyushkin V.A.

Novosibirsk State Medical University (NSMU)
52, Krasnyi Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

ABSTRACT

The purpose of this study is to reveal the peculiarities of the state, polymorphism of hemostatic genes in newborns with thrombotic and related ischemic events.

Materials and methods. The analysis of 40 fixed cards for newborns with thrombosis and isschemic events who were in the offices of GBUZ NSO "Novosibirsk State regional clinical hospital". A study of indicators of blood coagulation, defined by the carriage of thrombohemorrhagic gene polymorphic variants was conducted. The control group included 30 healthy newborns.

Results. The structure of thrombotic complications was analyzed, and a number of ischemic complications were revealed in infants. A statistical analysis was carried out, which allowed the presence of features of hemostatic system in thrombotic and related ischemic events in newborns to be established. The most significant gene polymorphisms found with these complications in the neonatal period of life are revealed.

Conclusion. The hemostatic system in children of the considered group is characterized by a high Level of d-dimers, in the neonatal period, Leiden mutation is the most important, thrombotic and ischemic events are more common in children with a combination of several polymorphisms of the genes of the hemostasis system.

Key words: thrombotic events, thrombophilia, ischemia, newborns, gene polymorphism.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 15.02.2018
Accepted 24.04.2018

Belousova Tamara V., DM, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

Leonova Alena A., Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

Plyushkin Valeriy A., PhD, Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Plyushkin Valeriy A.**, e-mail: plyushkin@ngs.ru.

УДК 618.11-006.2:612.349.8]-085-053.6-055.25
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-13–20
Для цитирования: Богатырева Е.М., Новик Г.А. Лечение девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 13–20.

Лечение девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью

Богатырева Е.М., Новик Г.А.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПб ГПМУ)
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Синдром поликистозных яичников (СПЯ), наиболее распространенная форма гиперандрогении, является частой причиной бесплодия. Также синдрому поликистозных яичников часто сопутствуют метаболические осложнения. Манифестация симптомов гиперандрогении у большинства женщин происходит в период пубертата.
Раннее выявление синдрома поликистозных яичников и ассоциированных с ним метаболических нарушений позволяет решить серьезные проблемы пубертатного возраста и профилактировать бесплодие, метаболический синдром, сахарный диабет II типа у женщин репродуктивного возраста.
Одной из задач исследования была оценка эффективности одновременного использования комбинированного орального контрацептива (этинилэстрадиол + дроспиренон) и метформина у девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников.

Материалы и методы. Обследованы 113 девушек-подростков с гиперандрогенией в возрасте 14–19 лет включительно. Из них 32 девушки 14–18 лет с синдромом поликистозных яичников получали лечение препаратом этинилэстрадиол + дроспиренон, в том числе 20 девушек с инсулинорезистентностью принимали одновременно метформин. Методы обследования до и после лечения: осмотр, оценка волосяного покрова (шкала Ферримана – Голлвея), ультразвуковое исследование малого таза, определение гормонального статуса (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, 17-гидроксипрогестерон, эстрадиолтиреотропный гормон, дигидроэпиандростерон-сульфат, тестостерон), базальных уровней глюкозы, инсулина, глюкозотолерантный тест. В качестве диагностического приема использовали критерии синдрома поликистозных яичников C. Sultan (2004).

Результаты. Выявлено снижение частоты признаков СПЯ после лечения: лабораторной гиперандрогении на 90,6%, дермопатии – 65,6%, инсулинорезистентности – 43,8%, гиперинсулинемии – 18,8%, ультразвуковых признаков СПЯ – 34,4%.

Заключение. Результаты исследования подтверждают эффективность лечения синдрома поликистозных яичников с инсулинорезистентностью в пубертате низкодозированным комбинированным оральным препаратом (0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) в сочетании с метформином.

Ключевые слова: девушки-подростки, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, гиперандрогения, дроспиренон, метформин.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема гиперандрогенных нарушений полового созревания у девочек ставит серьезные задачи по выбору адекватного лечения и профилактике нарушений системы репродукции. Пубертатный возраст – период важных изменений в организме. Окончательное становление репродуктивной функции, детородный прогноз и фертильность, финальный рост и метаболический

✉ *Богатырева Елена Магометовна*, e-mail: elen_bogat@mail.ru.

статус у взрослых во многом зависят от того, насколько полноценно протекает и благополучно завершается у подростка период полового созревания [1].

Гиперандрогения (ГА) – патологический процесс, ассоциированный с избыточными эффектами андрогенов в женском организме. Помимо изменений внешнего облика ГА может проявляться нарушениями функции репродуктивной системы (ановуляция, бесплодие, невынашивание). Кроме высокой распространенности в популяции гиперандрогения актуальна доказанной ассоциацией с метаболическими расстройствами, сахарным диабетом II типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями [2–4]. Частота распространенности гиперандрогенных состояний у девочек-подростков составляет 4–7,5% [1, 5].

Термин «гиперандрогения» объединяет различные по патогенезу состояния, проявляющиеся сходными клиническими проявлениями. Наиболее частой причиной гиперандрогении является синдром поликистозных яичников (СПЯ), или гиперандрогенная овариальная дисфункция.

Манифестация симптомов СПЯ обычно происходит в период пубертата. Наиболее частыми симптомами СПЯ, возникающими после менархе, являются нарушения менструального цикла, проявляющиеся чаще гипоменструальным синдромом, дермопатией (акне, алопеция, жирная себорея), и гирсутизм. Последний признак в этом возрасте обычно минимален, но к окончанию пубертатного периода и позже может приобрести чрезмерную выраженность. На практике все эти проявления могут быть расценены как транзиторные, соответствующие переходному возрасту явления. Поэтому в пубертатном периоде большое значение для своевременной диагностики СПЯ имеет этап лабораторной диагностики.

Сопутствующие синдрому поликистозных яичников нарушения углеводного и жирового обмена обычно имеют начальные проявления уже в пубертатном периоде. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия в этом возрасте могут быть единственными проявлениями и предвестниками гиперандрогении (СПЯ) и метаболического синдрома, проявляющегося в последующем снижением фертильности, нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом II типа, ожирением, дислипидемией, атеросклерозом, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др. [6]. Настороженность со стороны педиатров, детских эндокринологов и гинекологов имеет решающее значение для ранней диагностики и своевременной коррекции всех гормональных и метаболических проявлений СПЯ [7].

До настоящего времени терапия СПЯ носит симптоматический характер и основана на решении конкретных клинических задач с применением различных фармакологических средств: устраняющих проявления андрогензависимой дермопатии и улучшающих восстановление фертильности (устранение ановуляции), улучшающих чувствительность тканей к инсулину; для снижения веса; подавляющих гиперплазию эндометрия и профилактирующих опухолевые процессы эндометрия и др. Естественно, многие из этих средств не актуальны в подростковой практике в силу гораздо меньшего диапазона клинических задач и опасности фармакологической агрессии в уязвимый возрастной период. Из клинических задач при СПЯ в пубертатном периоде наиболее актуальными являются устранение основных признаков гиперандрогении (нарушения менструального цикла и дермопатия) и в случаях выявления – лечение метаболических нарушений (инсулинорезистентности и (или) гиперинсулинемии).

Традиционно в качестве антиандрогенной терапии для взрослых пациенток используются комбинированные оральные контрацептивы, в состав которых входят ципротерон или дроспиренон. Для взрослых пациенток (старше 18 лет) с целью лечения инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии применяются препараты, относящиеся к группе сенситайзеров инсулина: метформин и глитазон (пиоглитазон). В литературе имеются малочисленные сведения о лечении СПЯ или дермопатии в пубертате с помощью комбинированных оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон [8, 9], а также недостаточно информации по лечению инсулинорезистентности у подростков, в том числе и о лечении СПЯ с инсулинорезистентностью у подростков [10].

С целью обоснования дифференцированного подхода к ведению и усовершенствованию методов лечения гиперандрогении в пубертатном периоде было проведено исследование на базе молодежной консультации Адмиралтейского района г. Санкт-Петербурга. Одна из задач исследования – оптимизация методов лечения СПЯ у девушек-подростков с помощью низкодозированного монофазного контрацептива с антиандрогенным действием (0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) и сенситайзера инсулина (500 мг метформина). Дроспиренон-содержащий препарат был выбран для терапии девочек-подростков в связи с четким антиандрогенным эффектом, низкими дозами и доказанной безопас-

ностью на протяжении многолетнего применения в медицине, что особенно актуально в детской практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 113 пациенток в возрасте 14–19 лет (включительно) с разными вариантами гиперандрогении. Из них 32 девушки-подростка 14–18 лет с синдромом поликистозных яичников получали лечение препаратом этинилэстрадиол + дроспиренон, в том числе 20 девушек с инсулинорезистентностью получали одновременно метформин. Группу контроля составили 25 девочек аналогичного возраста без нарушений гинекологического статуса.

Девочки основной группы и группы контроля не имели достоверных различий по возрасту ((17,0 ± 0,15) года в основной группе и (17,1 ± 0,34) года в группе контроля, $p > 0,05$), менструальному возрасту ((4,3 ± 0,12) и (4,2 ± 0,23) года, $p > 0,05$), возрасту менархе ((12,7 ± 0,11) года и (12,9 ± 0,3) года, $p > 0,05$).

Из 113 девушек была выделена группа с СПЯ (63 человека) для оценки эффективности лечения. Группа девушек с гиперандрогенией на фоне СПЯ получала терапию в виде низкодозированного монофазного орального контрацептива с антиандрогенным действием (0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона). Пациентки с инсулинорезистентностью одновременно получали метформин в дозе 500 мг/сут (на ночь), в случае гиперинсулинемии – метформин в дозе 500 мг два раза в сутки. Курс лечения 6 мес. Через 1 мес после отмены препаратов на 2–4-е сут естественного менструального цикла проводилось полное клинико-лабораторное обследование.

В ходе исследования использовались следующие методы: изучение анамнеза, объективный осмотр, расчет индекса массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, оценка волосяного покрова (по шкале Ферримана – Голлвея), выявление дермопатии, оценка полового развития по методу Таннера, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, определение гормонального статуса, исследование биохимических показателей (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, липидограмма), исследование углеводного обмена. Все девушки консультированы эндокринологом.

Эхографическая оценка состояния внутренних половых органов определялась на 2–4-е и 21–23-е сут менструального цикла на ультразвуковом аппарате Medison Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея).

Гормональный статус изучали путем определения в крови базальных уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободных Т3 и Т4, 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ), эстрадиола (Е2), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-с), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), тестостерона (Т), дегидротестостерона. На основании уровней тестостерона и ГСПС рассчитывался индекс свободного тестостерона (ИСТ) по формуле: ИСТ = (Т / ГСПС) × 1 000. В лабораторной диагностике использовались: иммунохемилюминесцентный метод (анализатор Элексис 2010 и реагенты (Рош, Германия)), иммуноферментный метод (набора фирмы ELISA (Monobind I C и реагентов nc., США), плашечный фотометр Biotek EL*800 (Biotek Instruments Inc., США). Все девушки обследованы на выявление нарушений углеводного обмена (С-пептид, гликозилированный гемоглобин, базальные уровни глюкозы венозной крови и инсулина, глюкозотолерантный тест). Для выявления инсулинорезистентности использовался гомеостатический индекс HOMA-IR, который рассчитывался на основе базальных уровней глюкозы и инсулина: HOMA-IR = (инсулин × глюкоза) / 22,5. Значение индекса HOMA-IR более 2,2 расценивалось как состояние инсулинорезистентности [11], уровень инсулина более 13 мкМЕ/мл – как гиперинсулинемия.

В качестве диагностических критериев СПЯ в пубертатном периоде использовались критерии, предложенные C. Sultan специально для подростков [12] и отличающиеся от критериев консенсуса 2003 г. [13] большей требовательностью: олиго- или аменорея, клиническая гиперандрогения (дермопатия, гирсутизм), биохимическая гиперандрогения, поликистоз яичников по данным УЗИ, инсулинорезистентность и (или) гиперинсулинемия (необходимо наличие четырех критериев из пяти). От всех девушек и матерей девушек до 16 лет получено информированное согласие на участие в исследовании.

При анализе полученных данных применялись стандартные методы математической статистики (пакет прикладных программ Statistica for Windows 6.0). Рассчитывали среднее арифметическое (M), медиану (Me), ошибку среднего значения (m) и частоту встречаемости признаков. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Манна – Уитни, для частотных пока-

зателей – критерий χ^2 Пирсона. При анализе сопряженных выборок использовали парные td- и Ud-критерии, критерий МакНамары. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью r-критерия Пирсона и критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень достоверности отсутствия значимых различий p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группу ГА на фоне СПЯ составили 63 девушки. Средний уровень индекса инсулинорезистентности в группе оказался равным 2,54 ± 0,36; в группе контроля – 1,53 ± 0,09 ($p < 0,001$). Частота инсулинорезистентности в группе – 55,6% ($n = 35$), гиперинсулинемии – 36,5% ($n = 23$). В группе контроля таких нарушений не выявлено. Средний индекс массы тела при СПЯ составил 20,85 ± 0,40, что не имело достоверных отличий от группы контроля. В группе СПЯ избыточная масса тела выявлена лишь в 4 (6,4%) случаях в отличие от группы ГА на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода (ГСПП), где превышение нормы массы тела наблюдалось в 100% случаев. Диагноз ГСПП констатировали только после консультации невролога и эндокринолога.

Из 63 девушек-подростков с СПЯ отказались от лечения 9 человек (14,3%). Остальные девушки ($n = 54$) прошли полный курс лечения. В группе СПЯ ($n = 63$) 33% девушек на момент исследования не имели сексуального дебюта.

Повторное клинико-лабораторное обследование после лечения проведено для 32 девушек. Не смогли пройти контрольное обследование по разным причинам 22 девушки, 7 из которых не захотели прерывать лечение препаратами с гарантированным контрацептивным эффектом. При этом через 1 год после окончания лечения отмечено, что менструальный цикл сохранялся регулярным у 4 из 15 необследованных повторно девушек (и применявших препараты только 6 мес).

Из 32 девушек, прошедших полный курс лечения и повторное клинико-лабораторное обследование, лишь 56,3% сексуально активных девушек ($n = 18$) нуждались в контрацепции. Все пациентки принимали комбинированный оральный контрацептив с антиандрогенным действием (0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона). Из них 20 девушек с инсулинорезистентностью принимали одновременно метформин: 8 – в дозе 500 мг/сут, и 12 девушек с гиперинсулинемией – в дозе 500 мг два раза в сутки. Курс лечения 6 мес. Результаты контрольного исследования через 1 мес после окончания лечения в соответствии с признаками диагностики СПЯ в пубертате приведены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Частота основных признаков синдрома поликистозных яичников в пубертате до и после лечения, $n = 32$
Frequency of main signs of polycystic ovarian disease (POD) in puberty before and after, $n = 32$

Признак Sign	Количество пациентов, абс. (отн., %) Number of patients, abs. (rel., %)		χ^2	p
	до лечения before treatment	после лечения after treatment		
Нарушение менструального цикла Menstrual disorder	32 (100)	0	60,06	< 0,001
Лабораторная гиперандрогения Laboratory hyperandrogenism	32 (100)	3 (9,4)	49,43	< 0,001
Гирсутизм Hirsutism	17 (53,1)	16 (50,0)	0,01	0,998
Дермопатия Dermopathy	26 (81,2)	5 (15,6)	25,02	< 0,001
Инсулинорезистентность Insulin resistance	20 (62,5)	6 (18,8)	10,95	< 0,001
Гиперинсулинемия Hyperinsulinemia	12 (37,5)	6 (18,8)	1,93	0,164
Ультразвуковые признаки СПЯ Ultrasonic signs of POD	28 (87,5)	17 (53,1)	7,48	0,006

Примечание. Гирсутизм диагностировали при 8 баллах и выше по шкале Ферримана – Голлвея. Для оценки динамики частот использован критерий МакНамары.

Note. Hirsutism was diagnosed at the score of 8 and higher according to Ferriman – Gallwey evaluation system. McNemar's test was used to evaluate changes in frequency.

Через 1 мес после окончания лечения инсулинорезистентность выявлена у 6 девушек (18,75%), у них же – гиперинсулинемия. У других 6 девушек с гиперинсулинемией на старте исследования значения индекса IR-HOMA находились на верхней границе нормы (N < 2,2 по исследованию И.В. Чубкина [11]). Таким образом, отмечено статистически достоверное снижение частоты инсулинорезистентности в три раза. Менее яркое снижение частоты гиперинсулинемии, возможно, связано с проведением повторного обследования через 1 мес после отмены препаратов. Вероятно, при исследовании параметров углеводного обмена сразу после лечения эффект был бы еще более значительным.

При исследовании гормонального статуса выявлены достоверно значимое снижение значений ЛГ, тестостерона, ИСТ, 17-ОПГ; повышение уровня ГСПС (табл. 2). Незначительная лабораторная гиперандрогения на основании только индекса свободного тестостерона выявлена у 3 девушек (9,4%). Также отмечено статистически значимое снижение эстрадиола через 1 мес после лечения. Остальные показатели не претерпели достоверно значимых изменений на фоне лечения.

Через 3 мес после окончания лечения цикл был регулярным у 30 человек (93,8%); через 6 мес – у 17 (53,1%), еще у 7 девушек стало некорректно оценивать менструальный цикл в связи с возобновлением приема комбинированного орального контрацептива (с целью контрацепции). Через 1 год после лечения цикл сохранялся регулярным у 10 человек (31,3%), еще у 2 девушек наступила желанная беременность с благополучным исходом.

Таблица 2
Table 2

Показатели гормонального статуса в группе СПЯ до и после лечения, $M \pm m$, $n = 32$
Hormonal state indices in POD patients before and after treatment, $M \pm m$, $n = 32$

Параметр Parameter	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	*p*
ТТГ, мкЕд/мл TSH, mcUnit/ml	1,54 ± 0,15	1,62 ± 0,13	0,420
ПРЛ, нг/мл PRL, ng/ml	20,34 ± 1,91	19,98 ± 2,45	0,813
Е2, пг/мл E2, pg/ml	57,64 ± 6,86	33,21 ± 3,79	< 0,0001
17-ОПГ, нмоль/л 17-HPG, nmol/l	3,47 ± 0,45	2,75 ± 0,32	< 0,002
ФСГ, мМЕ/мл FSH, mlU/ml	5,21 ± 0,61	5,03 ± 0,58	0,623
ЛГ, мМЕ/мл LH, mlU/ml	9,09 ± 1,80	4,54 ± 0,57	< 0,0001
ГСПС, нмоль/л BG, nmol/l	53,51 ± 6,94	131,55 ± 16,63	< 0,0001
ДЭА-с, мкмоль/л DHEAS-s, mkmol/l	6,83 ± 0,61	6,36 ± 0,77	0,340
ИСТ FTI	67,16 ± 13,09	20,74 ± 3,20	< 0,0001
Т, нмоль/л T, nmol/l	2,98 ± 0,18	2,45 ± 0,21	0,0004

Примечание. Для оценки динамики использованы парные td- и Ud-критерии.

Note. TSH – thyroid-stimulating hormone, PRL – prolactin, E2 – estradiol, 17-HPG – 17-hydroxyprogesterone, FSH –follicle-stimulating hormone, LH – luteinizing hormone, GBSS – globulin, binding sex steroids, DHEAS-s – dehydroepiandrosterone sulfate (DEA-c), FTI – free testosterone index, T– testosterone. Ud- and td-criterias were used to evaluate the changes occurred.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено резкое снижение количества основных признаков СПЯ в пубертате через 1 мес после лечения: лабораторной гиперандрогении – на 90,6%, дермопатии – 65,6%, инсулинорезистентности – 43,8%, гиперинсулинемии – 18,8%, ультразвуковых признаков СПЯ – 34,4%. Через 3 мес после лечения цикл сохранялся регулярным почти у 94% девушек. Отмечено отсутствие прогрессирования гирсутизма. Улучшение гормонального фона в результате комплексного лечения отмечено в подавляющем большинстве случаев.

Результаты исследования были прогнозируемы и не противоречат имеющимся исследованиям [1, 8, 10]. Нами не найдено работ, изучающих результаты лечения на основании одновременного применения препарата с антиандрогенным

действием и сенситайзера инсулина при выявлении инсулинорезистентности у подростков. Наблюдаемый отчетливый эффект от комплексной терапии, вероятно, связан с одновременным воздействием на два главных патогенетических механизма СПЯ – избыточную продукцию андрогенов и снижение чувствительности инсулинового рецептора. Несмотря на хороший эффект подобной терапии, не следует ожидать длительного сохранения достигнутых результатов. Подростки с СПЯ требуют постоянного наблюдения и коррекции гормональных и метаболических нарушений в пубертате и после пубертата во взрослой жизни в целях профилактики снижения фертильности и метаболических осложнений.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования доказывают необходимость дифференцированного подхода к гиперандрогении подросткового периода, выявления и лечения метаболических осложнений в пубертате (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и др.), а также подтверждают эффективность лечения синдрома поликистозных яичников с инсулинорезистентностью в пубертате низкодозированным комбинированным оральным препаратом (0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) в сочетании с метформином.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено решением этического комитета СПб ГПМУ (протокол № 3/9 от 05.03.2014).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шилин Д.Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек. *Фарматека*. 2003; 16: 51–58. [Shilin D.E. Correction of metabolic and endocrine disorders in the treatment of hyperandrogenism in girls and young women. *Farmateka*. 2003; 16: 51–58 (in Russ.)].
2. Дедов И.И., Андреева Е.Н. Синдром поликистозных яичников. Практические рекомендации для врачей. М.: ИТМ, 2009: 4–5. [Dedov I.I., Andreeva E.N., Karpova E.A. Polycystic ovary syndrome. M.: ITM Publ., 2009: 4–5 (in Russ.)].
3. Conway G.S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (*Oxf). 1992; 37: 119–125.
4. Wild R.A., Alaupovic P., Parcer I.G. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. *Am. G. Obstet.* Gynecol. 1992; 166 (4): 1191–1196.
5. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА, 2009: 698. [GurkinYu.A. The children and adolescent gynecology. M.: MIA Publ., 2009: 698 (in Russ.)].
6. Кузнецова И.В. Гормональная терапия и контрацепция у женщин с избыточной массой тела. М.: ОРЖИН, 2009. [Kuznetsova I.V. Hormonal therapy and contraception in women with overweight. M.: ORZHIN, 2009 (in Russ.)].
7. Богатырева Е.М., Новик Г.А., Кутушева Г.Ф. Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков. *Лечащий врач*. 2016; 2: 70–74. [Bogatyreva E.M., Novik G.A., Kutusheva G.F. Phenotype and endotipy of hyperandrogenism in adolescent girls. *Lechashchiy vrach*. 2016; 2: 70–74 (in Russ.)].
8. Чеботарева Ю.Ю. Некоторые аспекты применения препарата, содержащего дроспиренон + этинилэстрадиол, при формирующемся синдроме поликистозных яичников у девочек-подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2009; 2: 35–43. [Chebotaryova Yu.Yu. Certain aspects of the drug with drospirenon+ethinylestradiol use in polycystic ovaries syndrome in adolescent girls. *Reproduktivnoe zdorove detej i podrostkov*. 2009; 2: 35–40 (in Russ.)].
9. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. *Лечащий врач*. 2008; 3: 75–89. [Uvarova E.V. Pathogenetic aspects and modern possibilities of correction of hyperandrogenic symptoms in adolescent girls. *Lechashchiy vrach*. 2008; 3: 75–89 (in Russ.)].
10. Мадянов И.В., Мадянова Т.С. Синдром поликистозных яичников у девочек-подростков: клинико-метаболические особенности и перспективы применения метформина. *Практическая медицина*. 2010; 4 (43): 86–90. [Madyanov I.V., Madyanova T.S. Polycystic ovary syndrome at adolescent girls: Clinical and metabolic features and prospects use of Metformin. *Prakticheskaya medicina*. 2010; 4 (43): 86–90 (in Russ.)].
11. Чубкин И.В. Метаболический синдром у девушек подросткового возраста: автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб., 2007: 23. [Chubkin I.V. Metabolic syndrome in girls adolescence: abstract … cand. of med. sciences.] Sant-Peterburg, 2007: 23 (in Russ.)].
12. Sultan C. Clinical expression of polycystic ovarian disease in the adolescent. *Horm. Res*. 2005; 64. (1): 4.
13. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop Group. / Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril*. 2004. 81: 9–25.

Поступила в редакцию 25.02.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Богатырева Елена Магометовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург.
Новик Геннадий Айзикович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. SPIN-код: 6289-0209, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7571-5460.

(✉) **Богатырева Елена Магометовна**, e-mail: elen_bogat@mail.ru.

УДК 618.11-006.2:612.349.8]-085-053.6-055.25
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-13–20
For citation: Bogatyreva E.M., Novik G.A. Treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 13–20.

Treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome and insulin resistance

Bogatyreva E.M., Novik G.A.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya Str., Saint-Petersburg, 194353, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Polycystic ovary syndrome is a common cause of infertility. In addition, polycystic ovary syndrome is often associated with metabolic complications. In most women hyperandrogenic manifestations occur during puberty. Early detection of polycystic ovary syndrome and associated metabolic problems can solve the problem of puberty and prevent infertility, metabolic syndrome, and diabetes mellitus type 2 in women of reproductive age.
One of the objectives of the study was to evaluate the effectiveness of the simultaneous use of a combined oral preparation (ethinyl estradiol + drospirenone) and metformin in adolescent girls with polycystic ovary syndrome.

Materials and methods. 113 adolescent girls with hyperandrogenism from 14 to 19 years were included. 32 of these girls aged 14–18 years with polycystic ovary syndrome were treated with medication ethinyl estradiol + drospirenone. Of these 32 patients, 20 girls with insulin resistance were obtained simultaneously with metformin.
The following methods were used: examination, evaluation of hair (Ferriman-Gallwey score), pelvic ultrasound, determination of hormone status (LH, FSH, PRL, 17-OHP, E_2, TSH, DHEA-s, SHBG, T), glucose, insulin, and glucose tolerance test. The diagnostic technique used the Sultan C. criteria of polycystic ovary syndrome (2004).

Results. A reduction in the frequency characteristics after treatment was shown: of laboratory hyperandrogenism 90.6% , dermopathy 65.6% , insulin resistance 43.8%, hyperinsulinemia 18.8%, ultrasonic signs of PCOS 34.4%.

Conclusions. The study results confirm the efficacy of the treatment of polycystic ovary syndrome with insulin resistance during puberty by Low-dose combined oral preparation (0.03 mg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone) in combination with metformin.

Key words: adolescent girls, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperandrogenism, drospirenone, metformin.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Protocol No. 3/9 of 05.03.2014).

Received 25.02.2018
Accepted 24.04.2018

Bogatyreva Elena M., PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Children's Gynecology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Novik Gennady A., DM, Professor, Head of the Department of Paediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation.

(✉) **Bogatyreva Elena M.**, e-mail: elen_bogat@mail.ru.

УДК 613.2:612.3]-053.3/.6
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-21–30
Для цитирования: Гирш Я.В., Юдицкая Т.А. Сравнительный анализ пищевого поведения детей различных возрастных групп. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 21–30.

Сравнительный анализ пищевого поведения детей различных возрастных групп

Гирш Я.В.[1], Юдицкая Т.А.[2]

[1] *Сургутский государственный университет*
Россия, 628412, Ханты-Мансийский автономный округ, Тюменская область, г. Сургут, пр. Ленина, 1

[2] *Областная детская клиническая больница*
Россия, 644001 г. Омск, ул. Куйбышева, 77

РЕЗЮМЕ

Феномен пищевого поведения в развитии ожирения в детской возрастной группе остается недостаточно изученным.

Цель исследования. Определить особенности пищевого поведения детей различных возрастных групп в зависимости от массы тела.

Материалы и методы. Проведено сравнительное одномоментное исследование 905 детей: 342 ребенка 1–7 лет (4,7 ± 1,29), 249 детей в возрасте 8–12 (11,08 ± 0,81) и 314 подростков 13–18 (14,25 ± 1,34) лет. Физикальное исследование проведено по стандартной методике с расчетом индекса массы тела. Для изучения пищевого поведения младшей возрастной группы дошкольников анкетированы родители по шкалам CEBQ (Child Eating Behaviour Questionnaire; J. Wardle, 2001; по лицензии автора), анализ пищевого поведения детей 8–12 лет проведен путем оценки специального опросника FEV–II, детей пубертатного возраста – голландского опросника DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire). Для статистического анализа использованы Microsoft Excel 7.0, базовая программа Statistica 8.

Результаты. Оценка частоты встречаемости различных типов пищевого поведения и их нарушений у детей и подростков показала, что все дети имели нарушения пищевого поведения вне связи с возрастом и массой тела. Формирование патологических нарушений начинается с 5-летнего возраста, и они приобретают определенные черты к 7 годам. В подгруппах детей различного возраста с массой тела, соответствующей возрасту и полу, преобладал внешний тип пищевого поведения, в подгруппах пациентов с избыточной массой тела и ожирением превалировал ограничительный тип. У 1/3 детей с ожирением диагностированы комбинированные формы пищевого поведения с преобладанием сочетания у детей 8–12 лет ограничительного и внешнего типов, у детей 13–18 лет – ограничительного и эмоционального типов. Частота этих комбинаций увеличивалась с нарастанием у детей массы тела.

Ключевые слова: индекс массы тела, дети, подростки, ожирение.

Введение

Ожирение относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям современности и является одной из значимых проблем общественного здравоохранения. Более 1,9 млрд взрослого населения имеют избыточный вес, а свыше 650 млн из них страдают от ожирения [1]. Согласно данным статистики, численность детей с ожирением также неуклонно растет, удваива-

✉ *Гирш Яна Владимировна,* e-mail: yanaef@yandex.ru.

ясь каждые три десятилетия. В 2016 г. 340 млн детей и подростков в возрасте 5–19 лет имели избыточный вес или ожирение [1, 2]. В странах Европы до 30% детей 7–11 лет и до 25% подростков 14–17 лет имеют избыточный вес. Общество по изучению ожирения Японии озвучило, что указанная проблема приобрела характер цунами, угрожая здоровью нации. Частота ожирения среди школьников 6–14 лет Страны восходящего солнца оставляет более 10% [3]. Особую обеспокоенность вызывает рост ожирения в младшей возрастной группе.

По данным ВОЗ (2016), в младшей возрастной группе до 5 лет лишний вес или ожирение диагностированы у 41 млн детей [1]. Актуальность проблемы ожирения у детей дошкольного возраста во многом связана со стереотипным мнением родителей, согласно которому, избыточный вес у ребенка ассоциируется с его здоровьем [4]. Следует понимать, что уже в этом возрасте у пациентов с ожирением определяются различной степени выраженности метаболические нарушения и высокая частота сопутствующих заболеваний [5].

Детское ожирение способствует раннему развитию патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2-го типа, нарушений опорно-двигательного аппарата, психологических проблем, значительно снижающих качество жизни ребенка [2]. Избыточный вес в детстве – значимый прогностический фактор ожирения во взрослом возрасте. Лишний вес у детей в возрасте шести лет в 50% случаев приводит к сохранению его в старшей возрастной группе. Вероятность взрослого ожирения увеличивается до 80%, если избыточный вес продолжает увеличиваться в подростковом возрасте [6].

Различные аспекты питания детей первых лет жизни, такие как характер введения прикормов, объем и характер блюд, время и частота приема пищи и формирование пищевых предпочтений, определяющих дальнейший характер питания человека, обладают программирующим эффектом и связаны с риском развития ряда заболеваний, в том числе ожирения [7–9]. Несмотря на исключительную важность понимания особенностей пищевого поведения и его отклонений в развитии и прогрессировании ожирения, этот феномен требует комплексного изучения в детской возрастной группе. В то время как недостаточная оценка роли и места пищевого поведения (ПП) приводит к снижению эффективности терапии, что связано как со снижением комплаентности пациента, так и с полным отказом от лечения. В этой связи проблема изучения ПП приобретает самостоятельное значение [10–12].

Пищевое поведение – это совокупность форм поведения человека, связанных с приемом пищи: темп (скорость), режим (распределение во времени, частота), пищевые привычки (предпочтение определенным продуктам), поводы и субъективное отношение к приему пищи, побудительные причины (не только чувство голода). Симптомокомплекс нарушений пищевого поведения возникает из-за длительного воздействия совокупности поведенческих, эмоциональных, психологических, межличностных и социальных факторов [11, 12]. Различают три базовых типа нарушения ПП: эмоциогенное, ограничительное и экстернальное (внешнее) пищевое поведение [11–13]. Ограничительное ПП отражает степень контроля над приемом пищи. Для эмоционального ПП характерно увеличение частоты приемов пищи на фоне эмоционального дискомфорта. При экстернальном ПП прием пищи провоцируется преимущественно внешними раздражителями (внешним видом, оформлением блюд, рекламой продуктов) [12–14]. Учитывая возрастание частоты встречаемости нарушений ПП в последние десятилетия, пищевое поведение и его структура вызывают большой интерес, однако исследования у детей немногочисленны [14–16].

Цель исследования – определить особенности пищевого поведения детей в зависимости от возраста и массы тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОД

Проведено сравнительное одномоментное исследование детей трех возрастных групп: 1–7 лет, 8–12 и 13–18 лет. В исследовании приняли участие 905 пациентов: 342 ребенка в возрасте 1–7 лет, 249 детей в возрасте 8–12 лет и 314 подростков 13–18 лет, из числа детей, посещающих детский сад и школы, а также пациентов с избыточной массой тела и ожирением, находящихся в эндокринологическом отделении. Критериями исключения стали дети с различными формами вторичного ожирения, острой стрессовой ситуацией в семье и окружении, психическими расстройствами.

Метод исследования: физикальное исследование по стандартной методике с оценкой антропометрических показателей, расчетом индекса массы тела (ИМТ = масса тела (кг)/рост ($м^2$) с учетом возрастных и половых признаков. Наличие ожирения устанавливали при показателях ИМТ > 95‰, при ИМТ > 85‰ – избыточную массу тела, согласно нормативам, рекомендованным ВОЗ. В ка-

ждой возрастной группе в зависимости от значений ИМТ были выделены подгруппы детей с нормальной массой тела, с избыточной массой и ожирением.

Для изучения пищевого поведения детей младшей возрастной группы (дошкольный возраст) проведено анкетирование родителя или родителей по шкалам CEBQ (Child Eating Behaviour Questionnaire; J. Wardle, 2001; по лицензии автора). Пищевое поведение детей 8–12 лет анализировали посредством опросника FEV–II [17]. В подростковой группе пищевое поведение оценивали по самоотчетам пациентов с использованием голландского опросника пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) [13]. В настоящем исследовании изучались: частота встречаемости типов ПП у детей различных возрастных групп, типы, особенности ПП, а также их связь с различной массой тела пациентов. В работе использованы разные анкеты для детей и подростков, однако типы пищевого поведения, представленные в них, сопоставимы для проведения сравнительной оценки.

Статистический анализ проведен с использованием программ Statistica (версия 8), Microsoft Excel 7.0. Применены непараметрические критерии: Манна – Уитни (независимые выборки), дисперсионный анализ (ANOVA) Краскела – Уоллиса. Корреляционный анализ – непараметрический критерий Спирмена. Сравнительная оценка внутренних связей по шкалам CEBQ у детей с различной массой тела проведена с использованием методов кластерного анализа и многомерного шкалирования для выделения группировки патологических признаков в зависимости от возраста.

Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (*LQ; UQ*) – 25–75‰. Качественные бинарные признаки представлены в виде относительной частоты (%) ее 95%-го доверительного интервала. Для определения статистической значимости отличий качественных признаков использованы таблицы сопряженности с расчетом χ^2. Мощность исследований > 0,85. При уровне статистической значимости $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергалась.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объектом исследования младшей возрастной группы от 1 до 7 (4,7 ± 1,29) лет стали 342 ребенка: 177 (52%) девочек и 165 (48%) мальчиков. В зависимости от ИМТ выделены подгруппы: I (с избыточной массой тела) – 30 (9%) человек, II (с ожирением) – 27 (8%) и контроля (с нормальной массой тела) – 285 (83%) человек.

Среднюю возрастную группу 8–12 лет (11,08 ± ± 0,81) составили 249 детей, из которых 136 (54%) мальчиков и 113 (46%) девочек. Выделены (по ИМТ) подгруппы I (с избыточной массой тела) – 36 детей (14,5%), II (с ожирением) – 55 (22,1%) и подгруппа детей с нормальной массой тела – 158 человек (63,4%), составивших группу контроля.

В старшей возрастной группе объектом исследования стали 314 подростков 13–18 лет (14,23 ± 1,29): 175 (55%) мальчиков и 139 (45%) девочек. Оценка индекса массы тела позволила выделить подгруппы с нормальной массой тела (контроль) – 120 человек (38,3%), подгруппу с избыточной массой тела – 60 подростков (19,1%), подгруппу с ожирением (II) – 134 человека (42,6%).

В сравниваемых выборках детей с избыточной массой тела и ожирением число пациентов увеличивалось от младшего возраста к старшему (χ^2 = 37,2; df = 2; $p < 0,0001$), (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Сравнительная оценка показателей индекса массы тела в различных возрастных группах
Comparative evaluation of body mass index in different age groups

Масса тела Body weight	Дети младшей возрастной группы, *n* = 349 Infant age group, *n* = 349	Дети средней возрастной группы, *n* = 249 Junior age group, *n* = 249	Подростки, *n* = 314 Adolescents, *n* = 314	Критерий χ^2 Pearson criterion
Нормальная Normal	285 (83%)	158 (63,5%)	120 (38,2%)^	χ^2 = 37,2; df = 2; $p < 0,0001$*
Избыточная Overweight	30 (9%)	36 (14,6%)	60 (19,1%)	
Ожирение Obesity	27 (8%)	55 (22,1%)^	134 (42,7%)^	

* различия групп статистически значимы;
^ различия групп по показателю статистически значимы при $p < 0,05$, критерий χ^2.
*differences in groups are statistically significant;
^ differences in groups by the index are statistically significant at $p < 0.05$, Pearson criterion.

При оценке гендерных различий выявлено, что вне зависимости от возраста в группах детей с ожирением преобладали мальчики – 66, 55 и 56% соответственно. Оценка частоты встречаемости нарушений ПП в обследуемых группах детей разного возраста показала, что изменения пищевого поведения диагностированы вне зависимости от массы тела.

У детей дошкольного возраста оценка пищевого поведения проводилась по нескольким шкалам опросника CEBQ: EF – удовольствие от еды, EUE – эмоциональное недоедание, FR – реагирование на еду, SR – ощущение сытости, SE – медлительность в приеме пищи, FF – привередливость в еде, суетливость, EOE – переедание эмоциональное, DD – желание частого употребления напитков. Сравнительная оценка медианы значений, полученных по шкалам опросника CEBQ, детей трех подгрупп с различной массой тела показала, что статистически значимые различия выявлены только по одному аспекту ПП, такого как FR – реагирование на еду (табл. 2). Средний показатель FR был статистически значимо (p = 0,008) выше в группах детей с избыточной массой тела и ожирением: 2,0 (1,50–2,70) и 2,40 (1,41–3,59) соответственно. Указанная шкала отражает общий аппетит и употребление пищи ребенком при отсутствии голода.

По данным ряда исследований, для человека с нормальной массой тела ответная реакция на пищевые стимулы усиливается при нарастании чувства голода. Степень выраженности ее во многом определяется составом, количеством пищи и прямо пропорциональна временному интервалу между приемами пищи. У пациентов с ожирением исследователи не подтверждают подобной закономерности [11–13]. Внешний тип ПП в ответ на внешние пищевые стимулы в отсутствии чувства голода характерен для людей с лишним весом и ожирением [12, 18]. Реакция на внешние пищевые стимулы, чувство сытости у ребенка снижаются с увеличением массы тела [18]. Между группами с нормальной массой тела и ожирением оценка медианы показателей по шкалам CEBQ показала, что у детей с нормальной массой тела и ожирением имели место различия по трем шкалам: SR – ощущение сытости, реакция насыщения, FR – реагирование на еду, EOE – эмоциональное переедание (табл. 2). В группе детей с ожирением средний показатель SR определен ниже, чем у детей с массой тела, соответствующей полу и возрасту. Сытость характеризует возможность организма регулировать объем съеденной пищи под влиянием внутренних сигналов (моторики желудочно-кишечного тракта и наполненности желудка, уровня свободных жирных кислот и глюкозы).

Таблица 2
Table 2

Медиана показателей пищевого поведения детей 1–7 лет, CEBQ, *Me (LQ; UQ)*
Median value of behavioral indicators of diet among children at the age from 1 to 7 years, CEBQ, *Me (LQ; UQ)*

Показатель Indicator	Подгруппа			ANOVA К-У
	Контроль (нормальная масса тела), (n = 285) Control (normal body weight), (n = 285)	I (избыточная масса тела, n = 30) I (overweight, n = 30)	II (ожирение, n = 27) II (obesity, n = 27)	
FR Food Responsiveness	1,75 (1,41–2,21)	2,0 (1,50–2,70)	2,40 (1,41–3,59) p = 0,005*	p = 0,008
EOE Emotional Overeating	1,25 (1,1–1,74)	1,25 (1,1–2,1)	1,75 (1,2–2,51) p = 0,018*	p = 0,06
EF Enjoyment of Food	3,25 (2,76–3,76)	3,5 (3,1–4,1)	3,25 (2,51–4,26)	p = 0,12
DD Desire to Drink	2,33 (1,66–3,33)	2,66 (1,66–4,0)	2,0 (1,66–4,0)	p = 0,50
SR Satiety Responsiveness	3,60 (3,20–4,0)	3,6 (3,20–3,80)	3,20 (3,0–3,80) p = 0,047*	p = 0,12
SE Satiety Responsiveness	2,50 (2,0–3,0)	2,5 (1,75–3,25)	2,25 (1,75–3,0)	p = 0,46
EUE Emotional Undereating	2,50 (1,75–3,0)	2,75 (2,0–3,50)	3,0 (1,75–3,25)	p = 0,48
FF Food Fussiness	2,83 (2,33–3,33)	3,0 (2,50–3,50)	2,83 (2,50–3,33)	p = 0,25

* $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).
* differences in comparison with the "control" group are statistically significant at $p < 0.05$ (Mann – Whitney test).

Исследования свидетельствуют о низкой чувствительности сытости у детей с избыточным весом, что и может быть причиной его чрезмерного набора [18–20]. Низкая чувствительность к внутренним сигналам ощущения сытости, характерная для детей с ожирением, приводит к перееданию, нарушению энергетического баланса, что способствует дальнейшему нарастанию ожирения [18, 21].

В ответ на отрицательные эмоции человек с избыточной массой тела употребляет больше высококалорийной пищи. В то время как у пациентов с нормальной массой тела при отрицательных эмоциях значительно снижается и сокращается чувство голода [14, 22]. По шкале EOE определены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между детьми с ожирением и нормальной массой тела: 1,75 (1,0–2,50) и 1,25 (1,0–1,75) соответственно (см. табл. 2). Большое число исследований доказывает, что потребление пищи усиливается на фоне и отрицательных, и положительных эмоций. Однако отрицательные эмоции приводят к большему объему принимаемой человеком пищи, чем положительные. Отмечена связь эмоционального типа пищевого поведения с преимущественным потреблением сладкой по сравнению с соленой пищей [22].

На протяжении 7-летнего периода взросления детей младшей возрастной группы пищевое поведение претерпевало статистически значимые изменения. Метод многомерного шкалирования позволил дать оценку распределению признаков групп FR, EOE, EF, DD, SR, SE, EUE, FF.

По результатам кластерного анализа, наложенного на карту, полученную с помощью методов многомерного шкалирования, были выделены группы патологических признаков в зависимости от возраста пациентов. В группах пациентов с ожирением и избыточной массой тела формировались два базовых кластера с тесными и средней степени выраженности пространственными связями. У детей с нормальной массой тела не наблюдалось формирования базовых патологических кластеров.

У детей с избыточной массой тела тесная пространственная связь выявлена между шкалами в 1-м кластере: реагирование на еду, желание частого употребления напитков, эмоциональное недоедание и эмоциональное переедание и средняя степень связи во 2-м кластере: суетливость, привередливость в еде, медлительность в приеме пищи и ощущение сытости. У пациентов с ожирением в 1-м кластере определена тесная пространственная связь между аспектами ПП: удовольствие от еды, реагирование на еду, желание частого употребления напитков, эмоциональное переедание. Во 2-м кластере выявлены умеренные связи между шкалами: суетливость, привередливость в еде, медлительность в приеме пищи, эмоциональное недоедание.

Оценка возрастной динамики показала, что в раннем возрасте (до 4 лет) патологические признаки выявлялись изолированно, диффузно, а формирование патологического кластера начиналось через 5 лет после рождения. К 7-летнему возрасту происходила кластеризация сразу пяти основных патологических признаков (EOE, FF, FR, EUE, DD), что свидетельствовало о уже сформированном патологическом ПП.

В данном исследовании получены следующие результаты по шкалам опросника CEBQ: высокие значения (*Me*) по EOE (эмоциональное переедание), FR (реагирование на еду) и низкие значения по SR (ощущение сытости) у детей с ожирением в сравнении с группой детей с нормальной массой тела. Результаты сопоставимы с данными ряда зарубежных исследований [18, 21] и согласуются с поведенческой теорией восприимчивости детей к ожирению, активно обсуждаемой в настоящее время [7, 19, 21]. Согласно литературным данным, в младенческом возрасте дети самостоятельно регулируют ощущение сытости, однако, по мере взросления ребенка способность к такой регуляции снижается под влиянием внешних факторов, прежде всего, навязывание питания (продуктов и объемов родителями) [11, 18, 19, 21]. Уже в дошкольном возрасте (в данном случае 5 лет) у детей появляются индивидуальные различия в регуляции потребления энергии [11, 21].

Связь отдельных аспектов пищевого поведения, таких как низкая реакция насыщения и повышенный ответ на пищевые стимулы, с избыточной массой тела и ожирением у детей дошкольного и младшего школьного возраста показала, что снижение насыщения и повышение реагирования на пищу более типичны для детей с ожирением, увеличиваясь с возрастом [21, 22].

Среди детей 8–12 лет и подростков 13–18 лет с массой тела, соответствующей возрасту и полу, изменения ПП определялись с одинаковой частотой (75,6 и 76,8% соответственно). В то время как в обследуемых группах пациентов с избыточным весом и ожирением регистрировались различия по частоте отклонений ПП у детей и подростков. Нарушения ПП чаще диагностированы в средней возрастной группе у детей с избыточной массой тела, у подростков – в группе с ожирением (табл. 3).

Между группами с нормальной, избыточной массой тела и ожирением выявлены различия частоты встречаемости различных типов ПП у детей и подростков. Частота ограничительного поведения определена выше у подростков 13–18 лет с ожирением, чем у детей 8–12 лет с избыточной массой тела при сравнении с аналогичными группами. Внешнее пищевое поведение определялось чаще в возрастной группе детей 8–12 лет с ожирением в сравнении с группой ожирения подростков 13–18 лет. Эмоциональный тип ПП чаще регистрировался в подростковой группе с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с аналогичными группами детей 8–12 лет.

Таблица 3
Table 3

Сравнительная оценка частоты типов пищевого поведения в группах детей и подростков, % (95%-й ДИ)
Comparative evaluation of eating behavior among children and adolescents, % (95% CI)

Подгруппа Subgroup	Тип пищевого поведения / Type of eating behavior						Результаты сравнения Comparison results
	эмоциональный emotional		внешний exterior		ограничительный restrictive		
	8–12 лет years old	13–18 лет years old	8–12 лет years old	13–18 лет years old	8–12 лет years old	13–18 лет years old	
С нормальной массой тела Normal body weight	21,6 (15,4–28,6)	23,2 (16,2–31,8)	55,2 (47–63)	52,5 (43,3–61,8)	36,7 (29,3–44,6)	23,3 (16,2–31,8)	$\chi^2 = 68,8$; df = 7; $p < 0,0001$*
С избыточной массой тела Overweight	14,8 (5,3–30,4)	23,3 (13,3–36,1)	33,3 (18,5–50,9)	33,3 (21,6–46,6)	100 (90,3–100)	50 (36,7–63,3)	$\chi^2 = 64,2$; df = 5; $p < 0,0001$*
С ожирением Obesity	10,9 (4,2–22,3)	24,7 (17,7–32,9)	41,8 (28,6–55,9)	26,1 (19,1–34,2)	52,7 (38,7–66,4)	81,3 (73,8–87,6)	$\chi^2 = 135,3$; df = 7; $p < 0,0001$*

* различия статистически значимы при $p < 0,05$, критерий χ^2;
* differences between groups are statistically significant at $p < 0.05$, Pearson criterion.

Возникновение ощущения сытости в раннем детском возрасте определяет потребление пищи, энергии и, следовательно, отсутствие риска избыточного набора массы тела. Имеет место обратная связь реакции насыщения у ребенка и количества энергетической плотности потребляемой пищи [23]. С возрастом роль собственного регуляторного механизма насыщения у ребенка уменьшается под влиянием, прежде всего, давления родителей и навязывания ими приемов пищи в отсутствие у ребенка чувства голода. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что и для детей, и для подростков с избыточной массой тела или ожирением характерным является ограничительный тип ПП, возрастающий по мере набора массы тела, что сопоставимо с результатами большого числа российских [10, 24] и зарубежных исследований [14, 15, 25].

Высокая частота выявления внешнего типа пищевого поведения у детей всех возрастных групп с нормальной массой тела является возможным фактором риска переедания под действием внешних факторов с последующим нарастанием массы тела и обосновывает необходимость разработки активных профилактических мер. Результаты данного исследования подтверждают мнения ряда авторов о том, что связь внешнего поведения с лишним весом усиливается с возрастом и определяется проблемой, играющей значимую роль в развитии ожирения, начиная с пубертатного периода [17]. Что касается места эмоционального пищевого поведения у детей в развитии ожирения и его прогрессирования, то в настоящее время требуется получение большего объема информации для уточнения его роли.

В настоящем исследовании у детей 8–12 лет с избыточной массой тела и ожирением определена отрицательная корреляционная связь между эмоциональным и внешним типами ПП и окружностью талии ($r = -0,33$; $p < 0,05$ и $r = -0,35$; $p < 0,05$), а также эмоционального типа ПП с ИМТ ($r = -0,29$; $p < 0,05$), возрастом ($r = -0,37$; $p < 0,05$), что свидетельствует о меньшем влиянии внешнего и эмоционального типов на развитие абдоминального ожирения в группе среднего школьного возраста [14, 15, 25]. У детей 8–12 лет по мере увеличения массы тела уменьшалась частота встречаемости эмоционального типа.

У подростков 13–18 лет между группами с разной массой тела различий распространенности эмоционального типа не получено, однако по мере увеличения массы тела снижалась частота

встречаемости внешнего типа ПП без статистически значимой корреляционной связи внешнего типа ПП с ИМТ.

В средней возрастной подгруппе и у подростков 13–18 лет между группами с различной массой тела выявлены различия по частоте ограничительного ПП (у детей: $\chi^2 = 133{,}2$; df = 5; $p < 0{,}0001$; у подростков: $\chi^2 = 85{,}8$; df = 24; $p < 0{,}0001$) и внешнего типа ПП (у детей: $\chi^2 = 11{,}5$; df = 4; $p = 0{,}022$; у подростков: $\chi^2 = 19{,}8$; df = 3; $p = 0{,}0001$), (табл. 4). Между этими типами ПП выявлена отрицательная корреляционная связь (у детей: $r = -0{,}59$; $p < 0{,}05$; у подростков: $r = -0{,}23$; $p < 0{,}05$).

Таблица 4
Table 4

Балльная оценка типов пищевого поведения в группах детей 8–12 лет и подростков 13–18 лет с различной массой тела, *Me (LQ; UQ)*
Rating of eating behavior types in groups of children aged 8–12 and adolescents 13–18 with different body weight, *Me (LQ; UQ)*

Подгруппа Subgroup	Тип пищевого поведения Type of eating behavior					
	эмоциональный emotional		внешний exterior		ограничительный restrictive	
	8–12 лет years old	13–18 лет years old	8–12 лет years old	13–18 лет years old	8–12 лет years old	13–18 лет years old
С нормальной массой тела Normal body weight	1 (0–3)	1,3 (1,08–1,78)	4 (2–6)	2,9 (1,86–3,72)	2,5 (1–5)	1,5 (1,27–1,8)
С избыточной массой тела Overweight	1 (0–3)	1,6 (1,16–2,1) $p < 0{,}025$*	2 (1–5) $p < 0{,}025$*	2,2 (1,71–3,2) $p < 0{,}025$*	9 (7–10) $p < 0{,}001$*	2,4 (1,66–3,56) $p < 0{,}001$*
С ожирением Obesity	1 (0–2)	1,3 (1,1–1,81) $p < 0{,}01$^	3 (1–5)	2,3 (1,84–2,82) $p < 0{,}001$*	4 (1–5) $p < 0{,}001$^	3,1 (2,7–3,6) $p < 0{,}001$* $p < 0{,}001$^
ANOVA	H = 0,45; $p = 0{,}80$	H = 3,34 $p = 0{,}19$	H = 6,46; $p = 0{,}039$#	H = 11,75 $p = 0{,}003$#	H = 79,24; $p = 0{,}0000$#	H = 87,74 $p = 0{,}000$#

* раличия в сравнении с группой детей с нормальной массой тела статистически значимы при $p < 0{,}05$;
^ различия в сравнении с группой детей с избыточной массой тела статистически значимы при $p < 0{,}05$ (критерии Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни);
# различия статистически значимы между группами (ANOVA Краскела – Уоллиса).
* differences in comparison with the group of children with normal body weight are statistically significant at $p < 0.05$;
^ differences in comparison with the group of overweight children are statistically significant at $p < 0.05$ (Kolmogorov – Smirnov and Mann – Whitney tests);
# differences are statistically significant between groups (ANOVA Kruskal – Wallis test).

В группах детей 8–12 лет и подростков с массой тела, соответствующей возрасту и полу, превалировал внешний тип ПП ($p < 0{,}05$). В исследуемых группах с ожирением и избыточной массой тела у детей и подростков чаще выявляли ограничительный тип пищевого поведения. Комбинации сразу нескольких типов пищевого поведения имели место во всех группах детей и подростков. Однако чаще комбинированное ПП встречалось у пациентов 13–18 лет с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой с нормальной массой тела.

В группах детей с нормальной массой тела чаще диагностировано комбинированное ПП у детей 8–12 лет (31,1%), с преобладанием комбинации внешнего и ограничительного типов ПП (14,6%) в сравнении с группой 13–18 лет (20,1%), где чаще наблюдалась комбинация эмоционального и внешнего типов ПП (9,2%).

В группе детей 8–12 лет с избыточной массой тела комбинированное ПП также встречалось чаще (39%), чем в аналогичной группе подростков 13–18 лет (26,7%). И у детей, и у подростков с избыточной массой тела чаще выявляли комбинации внешнего и ограничительного типов, с большей частотой в детской возрастной подгруппе (19,5%), в сравнении с подростками (11,7%).

В обследуемых группах с ожирением третья часть пациентов (30,9% у детей; 32,7% у подростков) имели комбинированные варианты ПП с преобладанием у подростков сочетания ограничительного и эмоционального, у детей – внешнего и ограничительного. Частота этих характерных комбинаций увеличивалась во всех группах по

мере увеличения массы тела. Кроме того, комбинация всех трех типов пищевого поведения чаще выявлялась у детей средней возрастной группы с избыточным весом (14%) и у подростков 13–18 лет с ожирением (10,4%).

ВЫВОДЫ

Таким образом, сравнительная оценка частоты распространенности различных типов пищевого поведения и их комбинированных форм у детей в различных возрастных группах показала, что вне зависимости от массы тела и возраста, дети имели нарушения пищевого поведения, которые различались в зависимости от массы тела и возраста. Следует учитывать, что каждый ребенок имеет особенности аппетита, которые, взаимодействуя с факторами окружающей среды, определяют формирование его ПП, а следовательно, и массу тела.

Патологические кластеры сочетания различных аспектов ПП формировались в группах пациентов с избыточной массой тела и ожирением в отличие от детей с нормальной массой тела. Оценка пищевого поведения детей младшей возрастной группы (1–7 лет) в динамике показала, что начало формирования группы патологических нарушений пищевого поведения, которые четко определяются у детей в 7 лет, отмечались с 5-летного возраста, который можно считать критическим для формирования отчетливых изменений пищевого поведения, определяя дальнейший риск переедания и развитие ожирения. Полученные результаты показали, что у детей с ожирением в возрасте 5–7 лет уже диагностированы значимые изменения пищевого поведения, ведущие к перееданию, дальнейшему набору веса, и требующие своевременной коррекции.

Для детей старшей возрастной группы 13–18 лет с нормальной массой тела характерен внешний тип ПП, для группы с избыточной массой тела и ожирением – ограничительное пищевое поведение. Выявлено, что с возрастом детей укрепляется связь внешнего типа пищевого поведения с избыточным весом тела. В большей степени данное утверждение имеет значение в группе подростков. Роль эмоционального пищевого поведения в детской возрастной группе в настоящее время требует уточнения.

Между группами пациентов с нормальной массой тела и с ожирением в подростковом возрасте выявлены различия по частоте распространенности внешнего и ограничительного типов ПП, в то время как в группе детей среднего школьного возраста статистически значимые различия отсутствовали.

Наиболее типичным для пациентов всех возрастных групп с ожирением (1/3) явилось комбинированное пищевое поведение. В средней возрастной группе (8–12 лет) преобладало сочетание внешнего и ограничительного поведения, а подростковый возраст характеризовался комбинацией эмоционального и ограничительного типов. Отмечена тенденция – частота комбинированных форм в возрастных подгруппах возрастала по мере увеличения массы тела.

Своевременная оценка особенностей аппетита ребенка, определение доминирующего типа пищевого поведения позволяют целенаправленно подойти к ранней профилактике развития ожирения и его своевременной коррекции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено комитетом по этике Сургутского государственного университета (протокол № 36 от 18.05.2016 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. Октябрь 2017 г. [WHO. Media centre. Obesity and overweight. Fact sheet N 311. Updated January 2015 (in Russ.)]. URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/
2. Nielsen L.A., Bøjsøe C., Kloppenborg J.T., Trier C., Gamborg M., Holm J.C. The influence of familial predisposition to cardiovascular complications upon childhood obesity treatment. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120177. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120177.
3. Щербакова М.Ю., Порядина Г.И. Ожирение у детей и подростков: медицинские и общественные проблемы. *Медицинская сестра*. 2012; 8: 18–23. [Shcherbakova M.Yu., Poryadina G.I. Obesity in children and adolescents. *Meditsinskaya sestra – Meditsinskaya Sestra*. 2012; 8: 18–23 (in Russ.)].
4. Binkin N., Spinelli A., Baglio G. What is common becomes normal: The effect of obesity prevalence on maternal perception. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2013; 23 (5): 410–416.
5. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Богданов А.Р., Каганов Б.С. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013; 6: 91–97. [Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Surkov A.G., Bogda-

nov A.R., Kaganov B.S. Obesity in preschool children: metabolic features. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013; 6: 91–97 (in Russ.)].
6. Родионова Т.И., Тепаева А.И. Ожирение – глобальная проблема современного общества. *Фундаментальные исследования*. 2012; 12 (1): 132–136. [Rodionova T.I., Tepaeva A.I. Obesity – the global problem of modern society. *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental Research*. 2012; 12 (1): 132–136 (in Russ.)].
7. Юдицкая Т.А., Гирш Я.В. Пищевое поведение у детей дошкольного возраста с различной массой тела. *Вопросы диетологии*. 2016; 6 (1): 33–39. [Yuditskaya T.A., Girsh Ya.V. Eating behaviour in preschool children with various body weight. *Voprosy dietologii*. 2016; 6 (1): 33–39 (in Russ.)].
8. Robinson S., Fall C. Infant Nutrition and Later Health: A Review of Current Evidence. *Nutrients*. 2012; 4: 859–874.
9. Guo S.S., Wu W., Chumlea W.C., Roche A.F. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am. J. Clin. Nutr*. 2002; 763: 653–658.
10. Ахмедова Р.М., Софронова Л.В. Нарушения пищевого поведения у подростков, страдающих ожирением. *Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения*. 2013; 6: 33–35. [Akhmedova R.M., Sofronova L.V. Violations of eating behavior of adolescent obese. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy i puti ikh resheniya*. 2013; 6: 33–35 (in Russ.)].
11. Гирш Я.В., Юдицкая Т.А. Роль и место нарушений пищевого поведения в развитие детского ожирения. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2013; 17: 14–21. [Girsh Ya.V., Judickaja T.A. The role and place of eating disorders in the development of childhood obesity. *Vestnik SurGU. Meditsina – Surgut State University Journal*. 2013; 17: 14–21 (in Russ.)].
12. Ожирение этиология, патогенез, клинические аспекты; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МИА, 2004: 456. [Dedov I.I., Melnichenko G.A Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects.Moscow: MIA, 2004: 456 (in Russ.)].
13. Van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int. J. Eating Disord*. 1986; 5 (2): 295–315.
14. Ledoux T., Watson K., Baranowski J., Tepper B.J., Baranowski T. Overeating styles and adiposity among multiethnic youth. *Appetite*. 2011; 56 (1): 71–77.
15. Braet C., Claus L., Goossens L., Moens E., Van Vlierberghe L., Soetens B. Differences in eating style between overweight and normal-weight youngsters. *Journal of Health Psychology*. 2008; 13 (6): 733–743.
16. Loh D.A., Moy F.M., Zaharan N.L., Mohamed Z. Eating Behaviour among Multi-Ethnic Adolescents in a Middle-Income Country as Measured by the Self-Reported Children's Eating Behaviour Questionnaire. *PLoS ONE*. 2013; 8 (12). URL: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0082885/
17. Grunert S.C. Ein Inventar zur Erhebung von Selbstaussagen zum Ernahrungsverhalten. *Diagnostica*. 1989; 2: 167–179.
18. Webber L., Hill C., Saxton J., Van Jaarsveld C.H., Wardle J. Eating behaviour and weight in children. *Int. J. Obes*. 2009; 33: 21–28.
19. Parkinson K.N., Drewett R.F., Le Couteur A.S. Do maternal ratings of appetite in infants predict later Child Eating Behaviour Questionnaire scores and body mass index? *Appetite*. 2010; 54 (1): 186–190.
20. Van Jaarsveld C.H., Boniface D., Llewellyn C.H., Wardle J. Appetite and growth: a longitudinal sibling analysis. *JAMA Pediatr*. 2014; 168 (4): 345–350.
21. Jiang X., Yang X., Zhang Y., Wang B., Sun L. et al. Development and Preliminary Validation of Chinese Preschoolers' Eating Behavior Questionnaire. *PLoS ONE*. 2014; 9 (2). URL: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088255
22. Van Strien T., Cebolla A., Etchemendy E., Gutiйrrez-Maldonado J., Ferrer-Garcna M., Botella C., Bacos R. Emotional eating and food intake after sadness and joy. *Appetite*. 2013; 66: 20–25.
23. Mallan K.M., Nambiar S., Magarey A.M. Satiety responsiveness in toddlerhood predicts energy intake and weight status at four years of age. *Appetite*. 2014; 74: 79–85.
24. Гирш Я.В., Юдицкая Т.А. Сравнительная характеристика типов пищевого поведения у подростков с различной массой тела. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2013; 16: 35–39. [Girsh Ya.V., Yuditskaya T.A. Types of eating disorders of adolescents with different body mass. *Vestnik SurGU. Meditsina – Surgut State University Journal*. 2013; 16: 35–39 (in Russ.)].
25. Silva J.R. Capurro G., Saumann M.P. Problematic eating behaviors and nutritional status in 7 to 12 year-old Chilean children. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2013; 13 (1): 32–39.

Поступила в редакцию 18.01.2018
Утверждена к печати 24.04.2018

Гирш Яна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней, Сургутский государственный университет, г. Сургут. orcid.org/0000-0003-0283-2428.

Юдицкая Татьяна Александровна, врач детский эндокринолог, кардиоэндокринологическое отделение, Областная детская клиническая больница, г. Омск.

(✉) **Гирш Яна Владимировна**, e-mail: yanaef@yandex.ru.

УДК 613.2:612.3]-053.3/.6
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-21–30
For citation: Girsh Ya.V., Yuditskaya T.A. Comparative analysis of eating behavior of children of different age groups. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 21–30.

Comparative analysis of eating behavior of children of different age groups

Girsh Ya.V.[1], Yuditskaya T.A.[2]

[1] *Surgut State University*
1, Lenina Str., Surgut, KMAO – Yugra, 628412, Russian Federation

[2] *Regional Children's Clinical Hospital*
77, Kuybisheva Str., Omsk, 644001, Russian Federation

ABSTRACT

The phenomenon of eating behavior in the development of obesity in the pediatric age group remains poorly understood.

The purpose of the study. To determine the peculiarities of eating behavior of children of various age groups depending on body mass.

Material and methods. A comparative prospective study of 905 children: 342 children 1–7 years (4.7 ± 1.29), 249 children aged 8–12 (11.08 ± 0.81) and 314 adolescents 13–18 (14.25 ± 1,34). A physical survey was conducted according to standard methods with calculation of body mass index. For the study of eating behavior of preschool children, a survey of the parents was conducted using the scales of CEBQ (Child Eating Behaviour Questionnaire; J. Wardle, 2001; by the license author), an assessment of eating behavior of children 8–12 years was conducted through the analysis of the questionnaire FEV - II, and an assessment of adolescents was done with the use of the Dutch questionnaire DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire). Statistical analysis: STATISTICA (version 8), Microsoft Excel 7,0.

Results. Assessment of the frequency of occurrence of eating disorders in children and adolescents showed that regardless of age and body mass, all the children had eating disorders. The development of pathological disorders begins at 5-years of age and acquires a clear shape at 7 years. All children with normal body weight was dominated by external type of eating behavior, in subgroups of patients with overweight / obesity was the prevalent restrictive type. In patients with obesity, a third had combined forms of food behavior with the prevalence of the combination in children 8–12 years of restrictive and external types, in children 13–18 years of restrictive and emotional types. The frequency of occurrence of these combinations was increased together with the increase in children of body weight.

Key words: body mass index, children, adolescents, obesity.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the Surgut State University (Protocol No. 36 of 18.05.2016).

Received 18.01.2018
Accepted 24.04.2018

Girsh Yana V., MD, Professor, Childrens Diseases Department, Surgut State University, KMAO-Yugra, Surgut, Russian Federation.

Yuditskaya Tat'yana A., PhD, Pediatric Endocrinologist, Regional Children's Clinical Hospital, Omsk, Russian Federation.

(✉) **Girsh Yana V.**, e-mail: yanaef@yandex.ru.

УДК 577.121.088.6:612.015.3:616-008.9]-053.6(571.5)
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-31–40
Для цитирования: Даренская М.А., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Гребенкина Л.А., Храмова Е.Е., Колесников С.И. Показатели метаболического статуса у подростков тофаларов, представителей малого коренного этноса Восточной Сибири. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 31–40.

Показатели метаболического статуса у подростков тофаларов, представителей малого коренного этноса Восточной Сибири

Даренская М.А.[1], Колесникова Л.И.[1], Рычкова Л.В.[1], Гребенкина Л.А.[1], Храмова Е.Е.[1], Колесников С.И.[1, 2]

[1] *Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ)*
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

[2] *Московский государственный университет (МГУ) имени М.В. Ломоносова*
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1

РЕЗЮМЕ

Цель работы – изучение состояния здоровья и особенностей метаболических реакций у подростков, представителей малого сибирского этноса тофаларов и европеоидов пришлого населения.

Материалы и методы. Проведено клинико-биохимическое обследование детей и подростков – представителей малой народности тофаларов – и европеоидов, постоянно проживающих на территории Тофаларии в Иркутской области. Метаболический статус подростков оценивали с помощью спектрофотометрических (содержание общего холестерина, диеновых конъюгатов), флуориметрических (активность супероксиддисмутазы, уровни α-токоферола и ретинола), иммуноферментных (определение концентраций тиреотропного гормона, свободных фракций трийодтиронина и тироксина, кортизола) методов исследования.

Результаты. Отмечена повышенная частота встречаемости заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также болезней эндокринной системы и расстройства питания (среди тофаларов); заболеваний мочеполовой системы (среди европеоидов). Для практически здоровых подростков тофаларов, в отличие от европеоидов пришлого населения, характерны адаптивные реакции метаболизма, что выражается сниженным уровнем общего холестерина и повышенными значениями антиоксидантных факторов (уровня жирорастворимых витаминов – α-токоферола и ретинола), а также адаптивными изменениями в системе нейроэндокринной регуляции.

Заключение. Оценка состояния здоровья детей и подростков Тофаларии показала необходимость проведения более интенсивного мониторинга уровня заболеваемости в указанном регионе с обязательным учетом этнического фактора для разработки региональных этноспецифических мероприятий по профилактике заболеваний.

Ключевые слова: заболеваемость, малые этносы, метаболические реакции, гормоны, витамины, липиды.

✉ *Даренская Марина Александровна,* e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение региональных особенностей и механизмов формирования здоровья детского и подросткового населения, проживающего на различных территориях РФ, имеет большую значимость для сохранения здоровья подрастающего поколения [1, 2]. Иркутская область является одним из крупнейших по площади (767,9 тыс. км^2) субъектов Российской Федерации с численностью населения 2,4 млн человек. На территории области проживает около 2,5 тыс. представителей коренных малочисленных народностей.

К одному из самых малочисленных этносов относят тофаларов, проживающих в высокогорной местности (2 200–2 600 м над уровнем моря) и имеющих статус народов Севера. Представители данного этноса являются одним из древнейших тюркоязычных народов Восточной Сибири, проживают в трех небольших поселениях – Алыгджер, Нерха и Верхняя Гутара (общее название местности – Тофалария). Состав населения данного региона издавна складывался из коренных и пришлых этносов, что определялось исторически сложившимися условиями жизни. Численность тофаларов, согласно Всероссийской переписи населения 2010 г., составляет 678 человек, из них детского населения – 322 [3]. Негативные тенденции, характерные в настоящее время для малых этносов РФ, безусловно, затронули и тофаларов. Исследователи отмечают изменения исторически сложившегося жизненного уклада этноса: утрату языка, обычаев, традиций, активную ассимиляцию с русскими и бурятами, что непосредственно влияет на состояние здоровья коренного населения: повышение заболеваемости, снижение рождаемости и естественного прироста [4]. Необходимо отметить также, что Тофалария, ввиду уникальности ее природно-климатических условий, с точки зрения организации медицинского обслуживания является крайне сложным регионом.

Полигенность народов, населяющих северные территории Иркутской области, и сформировавшийся в ходе биокультурной адаптации к суровым климатическим условиям образ жизни коренного населения позволяют предполагать своеобразие биохимических характеристик, являющихся результатом приспособительных процессов [5]. Имеются данные о различной реактивности организма представителей коренных этносов и пришлого населения в ответ на воздействие экстремальных факторов внешней и внутренней среды [6]. Важное место в оценке резервных возможностей организма при этом отводят показателям системы нейроэндокринной регуляции, липидного обмена и развитию реакций окислительного стресса [7, 8]. Исследование изменений данных параметров при действии экстремальных факторов среды позволяет не только выявить ранее неизвестные стороны развития компенсаторных реакций, но и обосновать способы повышения адаптационных возможностей организма при развитии патологических состояний. Особенно это актуально для детского и подросткового населения вследствие высокой чувствительности данного контингента к средовым факторам [9, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния здоровья и особенностей метаболических реакций подростков – представителей малого сибирского этноса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментно проведен углубленный медицинский осмотр детей и подростков (n =301, возраст 6–18 лет), проживающих на территории Тофалярии (тофалары (n = 159) и европеоиды (n = 142)), который включал в себя общий осмотр педиатра и узких специалистов (невропатолога, отоларинголога, офтальмолога, ортопеда). Все подростки либо их родители подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, октябрь 2008).

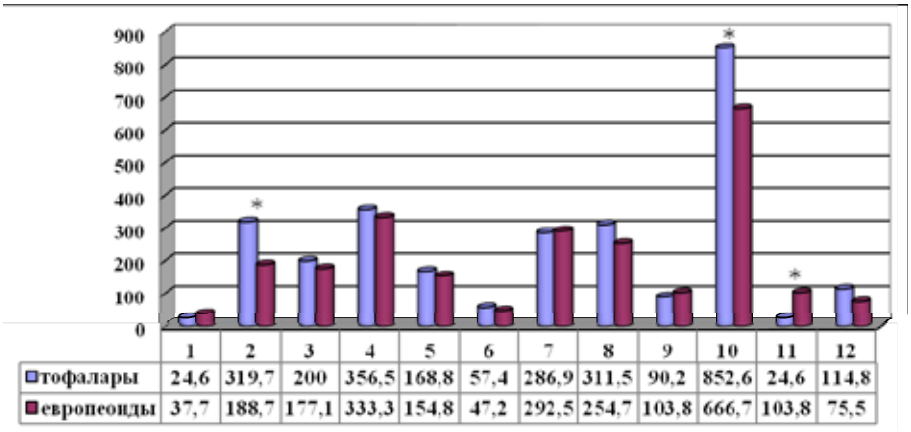
В исследовании собраны данные о распространенности некоторых классов болезней, 0/00, и ранговой структуре выявленных нарушений по отдельным классам болезней, %, среди детей и подростков Тофалярии. В ходе обследования выделены 73 практически здоровых подростка. Представители тофаларов – 17 девушек (средний возраст (13,94 ± 1,82) лет) и 20 юношей (средний возраст (14,35 ± 2,08) лет). Представители европеоидов – 18 девушек (средний возраст (14,06 ± 0,42) лет) и 18 юношей (средний возраст (15,17 ± 1,42) лет). В данных группах был проведен анализ биохимических показателей.

Отнесение к этнической группе тофаларов проводилось с учетом длительности проживания на определенной территории (как минимум одно поколение), генеалогического анамнеза (подростки, имеющие в двух поколениях родителей одной этнической группы) и путем самоидентификации с учетом элементов фенотипа. Набор материала для биохимического исследования осуществлялся в экспедиционных условиях в осеннее время года. Уровни общего холестерина (ОХС) определяли с помощью наборов Cormay на автоматическом ана-

лизаторе BTC-330 (BioSystems, Испания) методом фотометрии. Содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали спектрофотометрически; уровень компонентов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) α-токоферола, ретинола, активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали флуориметрически [11]. Измерения проводили на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-1501 (Япония), спектрофотометре Shimadzu RF-1650 (Япония). Определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) (референсные значения 0,25–4,0 мЕД/мл), свободного трийодтиронина (Т3 св.) (референсные значения 3,1–6,2 пмоль/л) и свободного тироксина (Т4 св.) (референсные значения 9–23,2 пмоль/л), а также кортизола (референсные значения 50–650 нмоль/л) в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Cobos ELL (США). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета комплексной обработки данных Statistica 6.1 (Stat-Soft Inc., США, правообладатель лицензии – ФГБНУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Для определения нормальности распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. В связи с тем, что выборки биохимических показателей характеризовались преимущественно неправильным распределением, для описания статистических различий использовали критерий Манна – Уитни (U-test). Для представления количественных биохимических данных приводили следующие характеристики: медиану *Me*, 25%-й (*Q1*) и 75%-й (*Q3*) квартили. Оценка значимости различий по разности выборочных долей производилась с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Критический уровень значимости p принимался равным 5% (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа заболеваемости детей и подростков Тофаларии статистически значимых различий по показателю патологической пораженности у тофаларов (2 807,6 $^{0}/_{00}$ (308 случаев)) и европеоидов (2 435,8 $^{0}/_{00}$ (241 случай)) выявлено не было ($p > 0,05$). Однако установлены статистически значимые различия по распространенности некоторых классов заболеваний (рис.).



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
тофалары	24,6	319,7	200	356,5	168,8	57,4	286,9	311,5	90,2	852,6	24,6	114,8
европеоиды	37,7	188,7	177,1	333,3	154,8	47,2	292,5	254,7	103,8	666,7	103,8	75,5

Рисунок. Распространенность некоторых классов болезней среди детей и подростков Тофаларии (на 1 000 обследованных, $^{0}/_{00}$): 1 – болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; 2 – болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ; 3 – психические расстройства и расстройства поведения; 4 – болезни нервной системы; 5 – болезни глаза и его придаточного аппарата; 6 – болезни системы кровообращения; 7 – болезни органов дыхания; 8 – болезни органов пищеварения; 9 – болезни кожи и подкожной клетчатки; 10 – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; 11 – болезни мочеполовой системы; 12 – врожденные аномалии (пороки развития), деформации, хромосомные нарушения; * статистически значимые различия между группами

Figure. Prevalence of some classes of diseases among children and adolescents Tofalaria (per 1 000-surveyed, $^{0}/_{00}$): 1 – diseases of blood, blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism; 2 – diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders; 3 – mental and behavioral disorders; 4 – diseases of the nervous system; 5 – diseases of the eye and its adnexa; 6 – diseases of the circulatory system; 7 – diseases of the respiratory system; 8 – diseases of the digestive system; 9 – diseases of skin and subcutaneous tissue; 10 – diseases of the musculoskeletal system and connective tissue; 11 – diseases of the genitourinary system; 12 – congenital anomalies (malformations), deformities, chromosomal abnormalities; * statistically significant differences between groups

Таблица
Table

Особенности метаболического статуса у подростков тофаларов и европеоидов, *Me [Q1; Q3]*
Peculiarities of metabolic status in adolescents of Tofalars and Europeans, *Me [Q1; Q3]*

Показатель Index	Девушки Girls		Юноши Boys	
	Тофалары Tofalars $n = 17$	Европеоиды Europeans $n = 18$	Тофалары, Tofalars $n = 20$	Европеоиды Europeans $n = 18$
ОХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	3,4 [3,0; 4,1] *	4,8 [4,1; 4,9]	3,8 [3,4; 4,3] **	4,2 [4,1; 4,5]
ДК, мкмоль/л DK, μmol/l	2,0 [1,6; 2,2] *	0,9 [0,9; 1,5]	1,8 [1,3; 2,5] ##	2,1 [1,7; 2,5]
СОД, усл. ед. Superoxide Dismutase, relative units	1,8 [1,8; 1,9]	1,9 [1,8; 1,9]	1,8 [1,8; 1,7]	1,8 [1,8; 1,9]
α-Токоферол, мкмоль/л α-Tocopherol, μmol/l	11,3 [8,8; 13,2] *	8,6 [8,1; 9,3]	15,4 [10,6; 16,8] ** #	7,2 [6,7; 9,8]
Ретинол, мкмоль/л Retinol, μmol/l	0,7 [0,6; 0,9] *	0,5 [0,4; 0,7]	0,9 [0,7; 1,1] **	0,5 [0,4; 0,6]
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	302 [244; 387] *	726,5 [440; 810]	486 [362,5; 792,5] ** # ##	382 [291; 491]
ТТГ, мЕД/мл Thyroid hormone, MED/ml	1,0 [1,0; 1,0] *	2,4 [1,7; 2,4]	1,8 [1,2; 2,3] #	1,9 [1,7; 2,3]
Т3 св., пмоль/л T3 free, pmol/l	6,2 [4,8; 6,7]	5,2 [5,0; 5,8]	5,7 [5,2; 6,4]	5,5 [4,8; 6,3]
Т4 св., пмоль/л T4 free, pmol/l	13 [11; 14,1]	12,40 [11,9; 12,9]	12,7 [11,7; 13,8]	12,2 [11,8; 13,5]

* статистически значимые различия с группой девушек-европеоидов; ** статистически значимые различия с группой юношей-европеоидов, # статистически значимые различия между группами девушек и юношей тофаларов; ## статистически значимые различия между группами девушек и юношей европеоидов.
* statistically significant differences with a group of European girls, ** statistically significant differences with a group of European ethnicity, # statistically significant differences between groups of girls and boys Tofalars, ## statistically significant differences between groups of girls and boys Europeans.

У детей и подростков тофаларов в отличие от европеоидов значительно чаще встречались болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (нарушения осанки, сколиоз, плоскостопие) ($p = 0,036$), а также болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (синдром неправильного пубертата, диффузный нетоксический зоб 1-й степени, задержка роста, гипотрофия) ($p = 0,036$). Заболевания мочеполовой системы (инфекции мочевыводящих путей неуточненной этиологии, пиелоэктазии различной степени, хронические пиелонефриты) встречались реже, чем у европеоидов ($p = 0,027$).

При этом было отмечено сходство в ранжировании патологии у детей и подростков различных этносов. Отмечено, что на первых местах у тофаларов и европеоидов находятся болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (26,3 и 25,7% соответственно), а также болезни нервной системы (13,3 и 13,3% соответственно). Отмечено некоторое различие в дальнейшем ранжировании классов болезней: у тофаларов на третьем месте находятся нарушения эндокринной системы и питания (12,6%), у европеоидов – патология органов дыхания (12,9%).

Анализ метаболических показателей у девушек тофаларов в сравнении с европеоидами показал наличие статистически значимо более низких значений уровня ОХС ($p < 0,0001$), повышенного содержания первичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгат ($p < 0,001$), более высоких значений жирорастворимых витаминов: α-токоферола ($p = 0,023$) и ретинола ($p = 0,042$) (таблица). Изменения в гормональном статусе

заключались в сниженных значениях кортизола ($p < 0{,}0001$) и повышенном уровне ТТГ ($p < 0{,}0001$) у девушек тофаларов в сравнении со сверстницами-европеоидами. В группах юношей тофаларов выявлены более низкие показатели ОХС ($p = 0{,}037$), повышенные уровни α-токоферола ($p < 0{,}001$) и ретинола ($p < 0{,}001$) относительно юношей-европеоидов (см. таблицу). Кроме того, в данной группе по сравнению с юношами-европеоидами зарегистрированы повышенные уровни кортизола ($p = 0{,}047$).

Гендерные различия заключались в сниженных значениях α-токоферола ($p = 0{,}049$), кортизола ($p = 0{,}005$) и ТТГ ($p = 0{,}029$) у девушек тофаларов в сравнении с юношами; сниженных значениях ДК ($p = 0{,}002$) и повышенных значениях кортизола ($p < 0{,}001$) у девушек-европеоидов в сравнении с юношами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ сведений о числе заболеваний, зарегистрированных у различных этносов Тофаларии, показал наличие статистически значимых различий в частоте встречаемости тех или иных нозологий. Так, среди функциональных нарушений и хронических заболеваний, по данным осмотра, у тофаларов значительно чаще встречаются заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также эндокринной системы и питания. У европеоидов – заболеваний мочеполовой системы. Заболевания костно-мышечной системы у подрастающего поколения в последние годы имеют неуклонную тенденцию к росту во всех регионах РФ [12]. Высокая распространенность данных нарушений в рассматриваемом регионе, возможно, связана с дефицитом минералов и ряда витаминов, принимающих непосредственное участие в формировании скелета [13]. На превалировании определенных нозологий у тофаларов также могут оказывать влияние многочисленные стрессы, действию которых в настоящее время подвергаются представители малой народности. Среди них особое значение имеют: изменение пищевых стереотипов, переход на европейский (смешанный) тип питания, неблагоприятные социально-экономические тенденции (неполная семья, неблагоприятные жилищные факторы, низкий доход семьи, низкий уровень образования родителей) [4]. Поскольку в основе любой из форм нозологий лежат изменения метаболизма, представляется целесообразным исследовать резервные возможности организма у практически здоровых индивидуумов.

В исследовании были установлены определенные различия в параметрах метаболизма у практически здоровых детей и подростков, представителей двух этносов – тофаларов и европеоидов. В качестве возможных гипотез происхождения данных различий можно рассматривать наличие генетически обусловленных влияний, а также внешнего алиментарного фактора. В настоящее время установлено, что народности Сибирского региона характеризуются определенным уровнем межпопуляционной дифференциации, степень которой определяется в большей мере антропологическими характеристиками, чем территориально-географической принадлежностью [14]. Выяснено, что популяция тофаларов характеризуется минимальными значениями генетического разнообразия и хорошо дифференцируется от остальных групп [15]. Низкое генетическое разнообразие данного этноса во многом может быть обусловлено их малочисленностью, обособленностью и эффектом инбридинга.

В последнее время появились исследования, которые постулируют, что часть генетического разнообразия коренного населения Северо-Восточной Азии представлена вариантами полиморфизма, связанными с метаболическими заболеваниями вследствие перехода от традиционной белково-липидной диеты к европейской углеводной [16]. Фактор питания считается важнейшим экологическим фактором, оказывающим влияние на тип обмена веществ, функциональную активность органов пищеварения, ферментативный статус [17]. Получены неоспоримые результаты, согласно которым нутриенты и биологически активные компоненты пищи прямо или косвенно регулируют активность генов, влияя на геном, транскриптом, протеом и метаболом [18]. Проявляется это в том, что на молекулярном уровне пищевые вещества действуют на факторы транскрипции; встраиваются в метаболические пути, продукты которых контролируют экспрессию генов; действуют на сигнальные пути [19]. Как показали многочисленные исследования, у коренных малочисленных народов Севера и Сибири азиатский тип питания с преобладанием доли жиров и белков считается наиболее благоприятным и обеспечивает эффективное приспособление человека к экстремальным климато-географическим условиям [7]. Характерными признаками метаболических реакций у представителей малых народов являются высокая синтетическая активность печени и гипермоторное состояние желчного пузыря, что обеспечивает высокую концентрацию желчи для усвоения липидной пищи и в

то же время способствует активной деградации холестерина [20]. Необходимо отметить, что хотя питание тофаларов имеет определенные этнические особенности, в последнее время оно претерпело значительные изменения в основном за счет появления легкоусвояемых углеводов в пище и в настоящее время его нельзя считать традиционным. Ряд исследователей предлагают применять термин «питание, близкое к традиционному». Закономерно, что алиментарный фактор будет иметь отражение в изменениях параметров гомеостаза этносов, в частности липидном обмене. В данном исследовании отмечены сниженные концентрации холестерина у девушек и юношей тофаларов в сравнении с европеоидами, что, в свою очередь, может свидетельствовать о стабильном метаболизме липидов у представителей малого этноса.

Важной характеристикой резервных возможностей организма является система «ПОЛ – АОЗ». Активация ПОЛ в условиях высоких широт обеспечивает мобилизацию важнейших гомеостатических механизмов адаптации (системы антиоксидантной защиты) и является вполне адекватной реакцией [21]. Истощение запасов эндогенных антиоксидантов в организме влечет за собой усиление гиперпероксидации, что может иметь серьезные последствия для клеточных и субклеточных мембран [22]. Известно, что изменения в системе «ПОЛ – АОЗ» предшествуют появлению выраженных клинических признаков, сказываются на общей реактивности организма, сопротивляемости его патогенным воздействиям [23]. По нашим данным, у девушек – представительниц тофаларов отмечаются повышенные значения первичных продуктов липопероксидации – ДК, что может объясняться активацией метаболических ресурсов. Особое место занимает надежное обеспечение растущего организма незаменимыми витаминами. Помимо антиоксидантной функции жирорастворимые витамины выполняют важную роль в регуляции становления репродуктивной системы, синтезе гонадотропных и стероидных половых гормонов [24]. Более высокие концентрации жирорастворимых витаминов (α-токоферола и ретинола) в группах подростков тофаларов в сравнении с европеоидами свидетельствуют о наличии компенсаторных механизмов, направленных на снижение прооксидантных факторов ДК, что в период гормональных перестроек имеет большое значение. Наши результаты в целом подтверждают данные литературы относительно высокой антиокислительной активности крови у представителей малочисленных народностей [25, 26], что свидетельствует о широких резервных возможностях, выработанных эволюционно, и может служить дополнительным фактором защиты.

Среди наиболее важных функциональных систем, ответственных за формирование реактивного состояния организма в зависимости от эндогенных и экзогенных условий, является система нейроэндокринной регуляции, в особенности гипофизарно-тиреоидное и надпочечниковое звенья, обеспечивающие его пластическое и энергетическое снабжение [27]. Тиреоидные гормоны могут выполнять функции, имеющие общее приспособительное значение к постоянно действующим экстремальным факторам среды путем непосредственного влияния на перенос электронов в дыхательной цепи, а также через включение механизмов теплопродукции [28]. В данном исследовании отмечались сниженные концентрации ТТГ при повышенных величинах Т3 св. (относительно референсных значений) у девушек тофаларов как в сравнении с европеоидами, так и в сравнении с юношами тофаларов. Известно, что в популяциях, эволюционно адаптированных к йододефициту, компенсация последнего возможна за счет генетически детерминированной, более высокой функциональной активности периферических дейодиназ, что приводит к повышенной конверсии Т4 в более активный Т3 св., а освобождающийся йод вновь используется для синтеза тиреоидных гормонов [27]. Поэтому повышение Т3 св. при нормальном уровне ТТГ можно рассматривать как адаптивную реакцию на йододефицит. Реализацию данных изменений у девушек можно объяснить гендерными особенностями предрасположенности к йододефицитным заболеваниям щитовидной железы, установленным в ряде исследований [29–31]. Уровень кортизола имел сниженные значения у девушек тофаларов, при этом обращают на себя внимание верхние границы значений данного показателя у девушек европеоидов, что свидетельствует о повышенном влиянии на них стрессовых факторов. Более низкие значения уровня данного гормона у тофаларов могут быть обусловлены как повышением чувствительности рецепторного аппарата к этому гормону, так и изменениями глюкокортикоидной функции коры надпочечников в условиях сурового климата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка общей заболеваемости и метаболических реакций у детей и подростков, проживающих на территории Тофаларии, пока-

зала зависимость от этнической принадлежности обследуемого. Так, для представителей тофаларов по сравнению с европеоидами характерно преобладание болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, эндокринной системы и расстройств питания, при этом среди тофаларов реже встречаются болезни мочеполовой системы. Практически здоровые подростки тофаларов демонстрируют более адаптивные варианты функционирования метаболического статуса по сравнению с подростками европеоидов, проживающими на той же территории. Повышенная антиоксидантная активность у подростков тофаларов может свидетельствовать об адекватном функционировании неспецифической резистентности организма, адаптации к условиям среды. В связи с этим представляется актуальным более интенсивный мониторинг состояния здоровья подростков Тофаларии с обязательным учетом этнического фактора для разработки региональных этноспецифических мероприятий по профилактике заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Даренская М.А. – проведение практической части исследования, разработка дизайна, анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Колесникова Л.И., Колесников С.И. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Рычкова Л.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Гребенкина Л.А. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи. Храмова Е.Е. – проведение практической части исследования, анализ и интерпретация данных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике при НЦ ПЗСРЧ (протокол № 1 от 14.07.2010).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. и др. Результаты профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19 (5): 287–293. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Terletskaja R.N. et al. Results of preventive medical examinations of minors in the Russian Federation. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal – Russian Pediatric Journal*. 2016; 19 (5): 287–293 (in Russ.)].
2. Царегородцев Н.А., Иванова О.В., Дианов О.А. Состояние системы гемостаза у детей с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (5): 100–105. [Caregorodcev N.A., Ivanova O.V., Dianov O.A. The state of the hemostatic system in children with metabolic syndrome. *Bjulleten' sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14 (5): 100–105 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-100-105.
3. Тюркские народы Восточной Сибири; под ред. Д.А. Функ, Н.А. Алексеев. М.: Наука, 2008: 422. [The Turkic peoples of Eastern Siberia; ed. D.A. Funk, N.A. Alekseev. M.: Nauka Publ., 2008: 422 (in Russ.)].
4. Долгих В.В., Ярославцева Ю.Н., Рычкова Л.В. и др. Социально-демографические и эпидемиологические аспекты здоровья детей и подростков малых этнических групп населения, проживающих в Сибири (на примере народа тофов). *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 4 (92): 24–27. [Dolgih V.V., Jaroslavceva Ju.N., Rychkova L.V. et al. Social and demographic and epidemiological aspects of the health of children and adolescents of small ethnic groups living in Siberia (using the example of the Tof people). *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 4 (92): 24–27 (in Russ.)].
5. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al. Gender differences in parameters of lipid metabolism and of level of antioxidants in groups of juveniles-the even and the Europeans. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2014; 50 (1): 34–41. DOI: 10.1134/S0022093014010058.
6. Andersen S., Noahsen P., Rex K.F. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium and parathyroid hormone levels in Native and European populations in Greenland. *British Journal of Nutrition*. 2018; 119 (4):3 91–97. DOI: 10.1017/S0007114517003944.
7. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на севере (литературный обзор). *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (1): 93–100. [Sevost'janova E.V. Features of lipid and carbohydrate metabolism in the north (literary review). *Bjulleten' sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (1): 93–100 (in Russ.)].
8. Berger M., Leicht A., Slatcher A., Kraeuter A.K. et al. Cortisol awakening response and acute stress reactivity in first nations people. *Scientific reports*. 2017; 31 (7): 41760. DOI: 10.1038/srep41760.
9. Basnayake T.L., Morgan L.C., Chang A.B. The global burden of respiratory infections in indigenous children and adults: A review. *Respirology*. 2017; 22 (8): 1518–1528. DOI: 10.1111/resp.13131.
10. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Semenova N.V. et al. Lipid peroxidation and antioxidant protection in girls

with type 1 diabetes mellitus during reproductive system development. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2015; 51 (2): 107–111. DOI: 10.1016/j.medici.2015.01.009.

11. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. М.: МЕДпресс информ, 2009: 896. [Kamyshnikov V.S. [Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. 3-e izd. M.: MEDpress inform - 3rd ed. M .: MEDpress Inform Publ.,, 2009: 896 (in Russ.)].
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. и др. Итоги профилактических медицинских осмотров детского населения Российской Федерации в 2014 году. *Педиатр*. 2017; 8 (1): 33–39. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Terleckaja R.N. et al. Results of preventive medical examinations of the children's population of the Russian Federation in 2014. *Pediatr – Pediatrician*. 2017; 8 (1): 33–39. DOI: 10.17816/PED8133-39 (in Russ.)].
13. Лисецкая Л.Г., Ефимова Н.В. Региональные показатели содержания микроэлементов в волосах детского населения Иркутской области. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (3): 266–269. [Lisetskaja L.G., Efimova N.V. Regional indicators of micronutrients content in the hair of the children of the Irkutsk Region. *Gigiena i sanitarija – Hygiene and Sanitation*. 2016; 95 (3): 266–269 (in Russ.)].
14. Денисова Г.А. Структура генофондов этнических групп Южной и Центральной Сибири. *Вестник СВНЦ ДВО РАН*. 2009; 3: 78–85. [Denisova G.A. Structure of gene pools of ethnic groups in Southern and Central Siberia. Vestnik SVNTs DVO RAN – *Bulletin of the Scientific Center of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2009; 3: 78–85 (in Russ.)].
15. Деренко М.В. Молекулярная филогеография коренного населения Северной Азии по данным об изменчивости митохондриальной ДНК. *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук*. 2010; 4: 3–11. [Derenko M.V. Molecular phylogeography of indigenous population of North Asia from data on the variability of mitochondrial DNA. *Vestnik Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii nauk - Bulletin of the Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2010; 4: 3–11 (in Russ.)].
16. Малярчук Б.А., Деренко М.В. Геномные исследования коренного населения Северо-Восточной Азии. *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук*. 2017; 5 (195): 72–77. [Maljarchuk B.A., Derenko M.V. Genomic studies of the indigenous population of Northeast Asia. *Vestnik Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii nauk – Bulletin of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2017; 5 (195): 72–77. (in Russ.)].
17. Tsatsakis A.M., Nawaz M.A., Yang S.H. et al. Impact on environment, ecosystem, diversity and health from culturing and using GMOS as feed and food. *Food and Chemical Toxicology*. 2017; 107: 108–121. DOI: 10.1016/j.fct.2017.06.033.
18. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В. и др. Генетические подходы к персонализации питания. *Вопросы питания*. 2012; 81 (6): 4–11. [Baturin A.K., Sorokina E.Ju., Pogozheva A.V. et al. Genetic Approaches to Personalization of Nutrition. *Voprosy pitanija – Nutrition Issues*. 2012; 81 (6): 4–11 (in Russ.)].
19. Сенцова Т.Б., Тутельян В.А., Черняк О.О. и др. Протеомные и метаболомные проявления при различных вариантах полиморфизма гена аполипопротеина Е у больных ожирением. *Молекулярная медицина*. 2017; 15 (3): 15–20. [Sentsova T.B., Tutel'jan V.A., Chernjak O.O. et al. Proteomic and metabolic manifestations in different variants of polymorphism of the gene apolipoprotein E in obese patients. *Molekuljarnaja meditsina – Molecular Medicine*. 2017; 15 (3): 15–20 (in Russ.)].
20. Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л. др. Метаболические факторы защиты коренного населения Севера при ИБС и холелитиазе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2006; 2: 100–104. [Cukanov V.V., Nozdrachev K.G., Tonkih Ju.L. et al. Metabolic factors of protection of the indigenous population of the North in IHD and cholelithiasis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal – Siberian Scientific Medical Journal*. 2006; 2: 100–104 (in Russ.)].
21. Хаснулин В.И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. *Экология человека*. 2012; 1: 3–11. [Hasnulin V.I. Modern ideas about the mechanisms of the formation of northern stress in humans in high latitudes. *Jekologija cheloveka – Human Ecology*. 2012; 1: 3–11 (in Russ.)].
22. Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Rychkova L.V. et al. The assessment of oxidative stress intensity in adolescents with obesity by the integral index. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8 (1): 37–41. DOI: 10.21103/Article8(1)_OA5.
23. Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*. 2017; 86: 715–748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
24. Горелов Ф.А., Кубасов Р.В., Бичкаева Ф.А. и др. Взаимосвязи уровней витаминов и гормонов системы «гипофиз-половые железы» в сыворотке крови у детей европейского севера. *Экология человека*. 2009; 7: 24–26. [Gorelov F.A., Kubasov R.V., Bichkaeva F.A. et al. Interrelations of the levels of vitamins and hormones of the "pituitary gland" system in the blood serum of children in the European North. *Jekologija cheloveka – Human Ecology*. 2009; 7: 24–26 (in Russ.)].
25. Rudkowska I., Dewailly E., Hegele R.A. et al. Gene-diet interactions on plasma lipid levels in the Inuit population. *British Journal of Nutrition*. 2013; 109: 953–961. https://doi.org/10.1017/S0007114512002231.

26. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И. Межпопуляционные различия биохимической адаптации населения Горного Алтая. *Физиология человека*. 2014; 40 (2): 75–79. [Chanchaeva E.A., Ajzman R.I. Interpopulation differences in biochemical adaptation of the population of the Altai Mountains. *Fiziologija cheloveka – Human Pysiology*. 2014; 40 (2): 75–79 (in Russ.)].
27. Самсонова М.И., Бурцева Т.Е., Учакина Р.В. Этнические особенности функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы подростков Республики Саха (Якутия) и Приамурья. *Педиатрия*. 2012; 91 (2): 163–164. [Samsonova M.I., Burceva T.E., Uchakina R.V. Ethnic features of the functional activity of the pituitary-adrenal system of adolescents in the Republic of Sakha (Yakutia) and Priamurye. *Pediatrija – Pediatrics*. 2012; 91 (2): 163–164 (in Russ.)].
28. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H. et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2017; 14 (1): 39–55. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.174.
29. Aldrimer M., Ridefelt P., Rödöö P. et al. Reference intervals on the Abbot Architect for serum thyroid hormones, lipids and prolactin in healthy children in a population-based study. *Scandinavianj Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2012. 72: 326–332.
30. Gagnon D.D., Gagnon S.S., Rintamäk H. et al. The effects of cold exposure on leukocytes, hormones and cytokines during acute exercise in humans. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e110774. DOI: 10.1371/journal.pone.0110774.
31. Davis P.J., Goglia F., Leonard J.L. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016; 12 (2): 111–121. DOI:10.1038/nrendo.2015.205.

Поступила в редакцию 15.02.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Даренская Марина Александровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID ID 0000-0003-3255-2013.
Колесникова Любовь Ильинична, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID ID 0000-0003-3354-2992.
Рычкова Любовь Владимировна, д-р мед. наук, профессор РАН, директор НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID ID 0000-0003-2910-0737.
Гребенкина Людмила Анатольевна, д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID ID 0000-0002-1263-5527.
Храмова Елена Евгеньевна, канд. мед. наук, зав. отделением подростковой гинекологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.
Колесников Сергей Иванович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, гл. науч. сотрудник, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск; профессор, кафедра государственной политики, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

(✉) **Даренская Марина Александровна**, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru.

УДК 77.121.088.6:612.015.3:616-008.9]-053.6(571.5)
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-31–40
For citation: Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Grebenkina L.A., Khramova E.E., Kolesnikov S.I. Indicators of the metabolic status of tofalar teenagers, representatives of small indigenous ethnos of Eastern Siberia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 31–40.

Indicators of the metabolic status of tofalar teenagers, representatives of small indigenous ethnos of Eastern Siberia

Darenskaya M.A.[1], Kolesnikova L.I.[1], Rychkova L.V.[1], Grebenkina L.A.[1], Khramova E.E.[1], Kolesnikov S.I.[1,2]

[1] Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (SC FHHRP)
16, Timiryasev Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

[2] Lomonosov Moscow State University (MSU)
1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the work is to study the state of health and peculiarities of metabolic reactions in adolescents, representatives of the small Siberian ethnos - tofalars and caucasians.

Materials and methods. Clinico-biochemical examination of children and adolescents, representatives of a small ethnic group – Tofalars and Caucasians, permanently residing in the territory of Tofalaria in the Irkutsk region. The metabolic status of adolescents was assessed using spectrophotometric (total cholesterol, diene conjugates), fluorometric (superoxide dismutase activity, α-tocopherol and retinol levels), immunoenzymes (determination of thyroid-stimulating hormone concentrations, free fractions of triiodothyronine and thyroxine, cortisol).

Results. An increased incidence of diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, as well as diseases of the endocrine system and eating disorders – among Tofalars; diseases of the genitourinary system – among Caucasians. For practically healthy Tofalar teenagers, in contrast to Caucasians of the newcomer population, adaptive metabolism reactions are characteristic, which is expressed by a reduced level of total cholesterol and increased values of antioxidant factors (the level of fat-soluble vitamins – α-tocopherol and retinol), and adaptive changes in the system of neuroendocrine regulation.

Conclusion. An assessment of the health status of children and adolescents in Tofalaria has shown the need for more intensive monitoring of the incidence rate in the specified region, with the obligatory consideration of the ethnic factor for the development of regional ethno-specific preventive measures.

Key words: morbidity, small ethnoses, metabolic reactions, hormones, vitamins, lipids.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Protocol No. 1 of 14.07.2010).

Received 15.02.2018
Accepted 24.04.2018

Darenskaya Marina A., DBSc, Leading Researcher, Pathophysiology Laboratory, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.
Kolesnikova Lyubov I., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.
Rychkova Lyubov V., DM, Professor, Director of the SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.
Grebenkina Lyudmila A., DBSc, Leading Researcher, Pathophysiology Laboratory, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.
Khramova Elena E., PhD, Head of the Department of Adolescent Gynecology Clinic, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.
Kolesnikov Sergey I., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the SC FHHRP, Irkutsk; Professor, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Darenskaya Marina A.**, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru.

УДК 616-018.2-007.17-079.4-035.7
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-41–48
Для цитирования: Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Михеенко Г.А. Факторы риска, ассоциированные с развитием недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 41–48.

Факторы риска, ассоциированные с развитием недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Калаева Г.Ю.[1], Хохлова О.И.[1], Деев И.А.[2], Михеенко Г.А.[2]

[1] *Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров*
Россия, 652509, Кемеровская область, г. Ленинск-Кузнецкий, микрорайон 7, 9

[2] *Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)*
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Развитию недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) способствует влияние разнообразных неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития, при этом нет однозначного представления о вкладе отдельных факторов в развитие НДСТ.

Цель исследования. Установить факторы риска, ассоциированные с развитием НДСТ в подростковом возрасте, и оценить предиктивное значение исследуемых факторов в отношении НДСТ для возможности формирования диспансерных групп детей с НДСТ.

Материалы и методы. На I этапе исследования был проведен осмотр 110 подростков в возрасте 10–14 лет, наличие НДСТ устанавливали по шкале, предложенной Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009). На II этапе для выявления особенностей течения антенатального периода изучали сведения дородовых патронажей и выписок из роддомов, прикрепленных к амбулаторным картам. На III этапе апостериорно были сформированы две группы: с наличием НДСТ (n = 81) и без НДСТ (n = 29). Группы матерей были сформированы соответственно группам подростков.

Результаты. У матерей группы подростков с НДСТ чаще, чем без НДСТ беременность протекала на фоне анемии, угрозы прерывания беременности, хронической гипоксии плода, хронической фетоплацентарной недостаточности, токсикоза, гестоза, сопутствующих хронических заболеваний (болезней щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания). С помощью метода бинарной логистической регрессии предикторами формирования НДСТ были установлены: течение беременности на фоне токсикоза (ОШ = 10,9; ДИ 95% 2,94–40,49), анемии беременной (ОШ = 8,6; ДИ 95% 2,42–30,81), гестоза (ОШ = 6,53; ДИ 95% 1,27–33,71), хронической гипоксии плода (ОШ = 4,4; ДИ: 95% 1,09–17,83) и наличия хронических заболеваний у матери (ОШ = 3,6; ДИ 95% 0,86–15,48). Сочетание факторов в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка с НДСТ более, чем в 6,5 раз: хронические заболевания у матери с хронической гипоксией плода (ОШ = 6,8; ДИ 95% 1,95–48,57); анемия беременной с хронической гипоксией плода (ОШ = 7,2; ДИ 95% 1,01–50,99), с токсикозом (ОШ = 10,4; ДИ 95% 1,48–72,82).

Заключение. Факторами риска, ассоциированными с развитием НДСТ в подростковом возрасте, являются: течение беременности на фоне токсикоза, анемии беременной, гестоз, хроническая гипоксия плода и наличие хронических заболеваний у матери. Использование уравнения бинарной логистической

✉ *Калаева Ганна Юрьевна*, e-mail: gannas.ru@mail.ru.

регрессии позволяет с вероятностью 80,9% прогнозировать развитие НДСТ у ребенка в подростковом возрасте и сформировать диспансерные группы детей для профилактики развития диспластикозависимой патологии.

Ключевые слова: подростки, дисплазия соединительной ткани, антенатальные факторы.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) значима для врачей разных специальностей, так как составляет конституциональную основу полиорганных нарушений [1]. Клинические проявления соединительнотканных нарушений настолько разнообразны, что врач нередко затрудняется интегрировать множество отдельных симптомов и не может увидеть за ними единую системную патологию. Известно, что максимальный прирост признаков НДСТ отмечается в возрасте 11–14 лет [1–3]. Это объясняется прогредиентным характером манифестации признаков НДСТ в периоде интенсивного роста организма, связанной с увеличением общей массы соединительной ткани [2]. В настоящее время НДСТ считают мультифакторной патологией, патогенетическую основу которой составляют индивидуальные особенности генома [4, 5]. В развитии НДСТ значение имеют мутации генов, которые кодируют синтез и пространственную организацию коллагена [6]. Считается, что росту мутаций способствует влияние разнообразных неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития (наличие хронических заболеваний у матери, отягощенное течение беременности, различные тератогенные воздействия, в том числе неблагополучная экологическая обстановка) [7–9]. При этом нет четкого представления о значимости отдельных факторов в развитии НДСТ.

Цель исследования – установить факторы риска, ассоциированные с развитием НДСТ в подростковом возрасте, и оценить предиктивное значение исследуемых факторов в отношении НДСТ для возможности формирования диспансерных групп детей с НДСТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в три этапа. Схема исследования представлена на рис. 1. В рамках I этапа исследования был проведен осмотр учеников в возрасте 10–14 лет (средний возраст 11,9 ± 1,40) МБОУ «Основная общеобразовательная школа № 19» г. Ленинск-Кузнецкого Кемеровской области (n =110 человек). Критериями включения являлись: наличие подписанного информированного согласия одного из родителей, отсутствие у подростка негативной реакции на проведение исследования. Наличие НДСТ определяли по шкале балльной оценки значимости фенотипических критериев с оценкой суммарной величины баллов с помощью Байесовского классификатора [10].

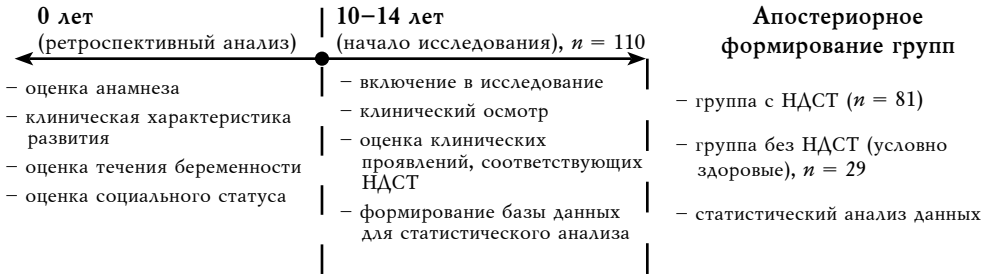


Рис. 1. Схема исследования

Fig. 1. Scheme of research

На II этапе для выявления особенностей антенатального периода развития исследуемых подростков изучали сведения дородовых патронажей и выписок из роддомов, прикрепленных к амбулаторным картам. Оценивали условия проживания и производственной деятельность матерей в период интересующей беременности, акушерско-гинекологический анамнез, наличие вредных привычек и сопутствующей патологии, осложнения беременности, особенности течения периода новорожденности.

На III этапе исследования апостериорно были сформированы две группы подростков: с наличием НДСТ (n = 81; 73,6%) и без НДСТ (условно

здоровые, $n = 29$; 26,4%). Группы матерей были сформированы соответственно группам подростков: матери подростков с НДСТ ($n = 81$) и матери условно здоровых детей ($n = 29$).

Для статистической обработки результатов применяли программы Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics 20.0. Для проверки характера распределения полученных количественных показателей использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При соответствии закону нормального распределения данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение. При несоответствии – результаты представлены в виде *Me (LQ–UQ)*, где *Me* – медиана и *(LQ–UQ)* – интерквартильный размах (25–75%). Качественные признаки представлены в виде абсолютной *n* и относительной величины, %. Различия по количественным параметрам между группами выявляли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Межгрупповое сравнение категориальных данных осуществляли с учетом объема выборки с помощью критерия долей χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Выявление прогностических факторов осуществляли с использованием метода бинарной логистической регрессии с последующим построением рабочей характеристической кривой (ROC-анализ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ дородовых патронажей и выписок из роддомов, прикрепленных к амбулаторным картам, не выявил различий по условиям проживания женщин во время беременности (геоклиматическим, социально-бытовым). Наличие вредных привычек, а именно курение, зарегистрировано у 8/81 (9,9%) женщин в группе с признаками НДСТ и 2/29 (6,9%) – в группе без НДСТ (ОШ 1,1 (ДИ 95% 0,79–1,53)). На момент рождения ребенка средний возраст женщин в обеих группах составлял (23 ± 3,5) года, беременность была первой в 50% случаев, первые роды – в 70% случаев. В анамнезе выкидыши отмечались у двух женщин.

Изучение особенностей течения беременностей выявило статистически значимые различия между группами (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Особенности течения беременности
Clinical features of the course of pregnancy

Показатель Criteria	Матери подростков с НДСТ Adolescent mother with UCTD ($n = 81$)	Матери подростков без НДСТ Adolescent mothers without UCTD ($n = 29$)	*p*
Анемия во время беременности, *n* (%) Anemia during pregnancy, *n* (%)	50 (61,7)	9 (31,0)	0,004
Токсикоз, *n* (%) Toxicosis, *n* (%)	48 (59,3)	9 (31,0)	0,009
Гестоз, *n* (%) Gestational toxicosis, *n* (%)	21 (25,9)	3 (10,3)	0,119
Угроза прерывания беременности, *n* (%) Threatened miscarriage, *n* (%)	34 (42,0)	8 (27,6)	0,171
Хроническая гипоксия плода, *n* (%) Chronic fetal hypoxia, *n* (%)	34 (42,0)	4 (13,8)	0,011
Хроническая фетоплацентарная недостаточность, *n* (%) Chronic fetoplacental insufficiency, *n* (%)	27 (33,3)	3 (10,3)	0,027
Заболевания сердечно-сосудистой системы, *n* (%) Cardio-vascular diseases, *n* (%)	29 (35,8)	4 (13,8)	0,033
Другие хронические заболевания Other chronic diseases, *n* (%)	29 (35,8)	3 (10,3)	0,009

Так, угроза прерывания беременности встречалась чаще в 1,5 раза у матерей группы с НДСТ, чем без НДСТ. Беременность протекала на фоне анемии и токсикоза в два раза чаще в группе с НДСТ и в 2,5 раза – на фоне патологии сердечно-сосудистой системы (вегетососудистая дистония, артериальная гипертензия, гипотензия), чем в группе без НДСТ ($p < 0,05$). Также в группе матерей подростков с НДСТ в три раза чаще отмечались хроническая гипоксия плода и хроническая фетоплацентарная недостаточность и в 3,5 раза – другие хронические заболевания (за-

болевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания), чем у матерей условно здоровых подростков.

Известно, что предположить у ребенка раннего возраста развитие дисплазии соединительной ткани можно при выявлении следующих факторов периода новорожденности: длина тела при рождении более 53 см, родовые травмы, задержка внутриутробного развития, реанимационные мероприятия и их длительность, средний и высокий уровень стигматизации, конъюгационная желтуха [8, 11].

Оценка раннего неонатального периода показала, что бóльшая часть детей была рождена в срок путем физиологических родов. По антропометрическим данным, параметрам состояния при рождении и течению раннего неонатального периода статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Особенности течения раннего неонатального периода
Features of the early neonatal period

Показатель Criteria	Подростки с НДСТ Adolescents with UCTD (n = 81)	Подростки без НДСТ Adolescents without UCTD (n = 29)	p
Физиологические роды, абс.(%) Physiological labour, abs. (%)	61 (75,3)	26 (89,7)	0,082
Масса при рождении, кг Weight at birth, kg	3,32 (2,52–4,10)	3,34 (2,56–4,16)	0,699
Рост при рождении, см Height at birth, cm	52,3 (47,8–56,0)	51,8 (47,0–54,8)	0,484
Оценка по шкале Апгар, балл на 1-й мин на 5-й мин Apgar score, point at 1st min after birth at 5th min after birth	 6,8 ± 0,68 8,2 ± 0,70	 7,0 ± 0,70 8,4 ± 0,73	 0,262 0,092
Состояние удовлетворительное в первые дни, абс. (%) Condition is satisfactory at the first days of life, abs. (%)	61 (75,3)	25 (86,2)	0,170

Имеющиеся в литературе сведения показывают, что развитие НДСТ у ребенка сопряжено с наличием соматических заболеваний матери, стресса на протяжении беременности, гестоза второй половины, медикаментозного сопровождения, вредных привычек [11, 12]. При этом значимость каждого из перечисленных факторов точно не определена.

Для выявления прогностически значимых факторов в развитии НДСТ нами был проведен множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных в модель, позволяющим выделить наиболее значимые факторы с использованием критерия Вальда (табл. 3). Факторы, которые были исключены из модели, – возраст матери, поздняя беременность, поздние роды, хроническая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, наличие у матери сердечно-сосудистой патологии, миопии.

Таблица 3
Table 3

Коэффициенты (B) уравнения бинарной логистической регрессии
Coefficients (B) of equation of binary logistic regression

Признак, включенный в модель Feature included into the model	Коэффициент B Coefficient B	Стд. ошибка Connective tissue dysplasia mistake	Статистика критерия Вальда χ^2 Wald test statistics	p	ОШ OR	ДИ 95% 95% CI
Токсикоз Toxicosis	–2,39	0,67	12,74	0,001	10,90	2,94–40,49
Анемия Anemia	–2,16	0,65	11,05	0,001	8,64	2,42–30,81
Гестоз Gestational toxicosis	–1,88	0,84	5,02	0,025	6,53	1,27–33,71

Окончание табл. 3
End of table 3

Признак, включенный в модель Feature included into the model	Коэффициент B Coefficient B	Стд. ошибка Connective tissue dysplasia mistake	Статистика критерия Вальда χ^2 Wald test statistics	p	ОШ OR	ДИ 95% 95% CI
Хроническая гипоксия плода Chronic fetal hypoxia	−1,49	0,71	4,35	0,037	4,41	1,09–17,83
Хронические заболевания матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания) Mother's chronic diseases (thyroid disorders, kidney diseases, diseases of the digestive and respiratory systems)	−1,29	0,74	3,06	0,08	3,64	0,86–15,48
Константа Invariable	7,18	1,49	23,18	0,001	0,001	–

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.
Note. OR – odds ratio, CI – confidence interval.

Установлено, что предикторами формирования НДСТ являются: течение беременности на фоне токсикоза (ОШ = 10,9; ДИ 95% 2,94–40,49), анемии беременной (ОШ = 8,6; ДИ 95% 2,42–30,81), гестоза (ОШ = 6,53; ДИ 95% 1,27–33,71), хронической гипоксии плода (ОШ = 4,4; ДИ 95% 1,09–17,83) и хронических заболеваний у матери (ОШ = 3,6; ДИ 95% 0,86–15,48). Причем сочетание анемии беременной как с хронической гипоксией плода, так и с токсикозом увеличивает вероятность рождения ребенка, имеющего в подростковом возрасте НДСТ, в 7,2 раза (ОШ = 7,2; ДИ 95% 1,01–50,99) и 10,4 раза соответственно (ОШ = 10,4; ДИ 95% 1,48–72,82); хронических заболеваний у матери с хронической гипоксией плода – в 6,8 раз (ОШ = 6,8; ДИ 95% 1,95–48,57).

Подставляя значения коэффициентов «B» для каждого из факторов в уравнение бинарной логистической регрессии, можно рассчитать вероятность рождения ребенка, имеющего в подростковом возрасте НДСТ по формуле

$$p = 1 / (1+e^{-Z}),$$

где e – это математическая константа, равная 2,72; Z = 7,18–2,4 × (токсикоз) – 2,16 × (анемия) – 1,88 × (гестоз) – 1,48 × (хроническая гипоксия плода) – 1,29 × (хронические заболевания у беременной. Отсутствие признака закодировано как «1», наличие – «0».

Если $p < 0,5$, то можно предположить, что событие не наступит; при $p \geq 0,5$ предполагается наступление события. Модель статистически значима: $\chi^2 = 39,09$ (степень свободы 5), $p < 0,001$. Общая точность модели составила 80,9%, и использование порога классификации 0,5 позволяет с точностью 96,3% прогнозировать развитие НДСТ, при низкой точности классификации группы без НДСТ – 37,9%. Поэтому эффективность полученной модели для прогнозирования развития НДСТ в дальнейшем оценивалась путем ROC-анализа. Для порога 0,6 диагностические чувствительность и специфичность модели составили 75% (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила 0,85 (ДИ: 0,778–0,923), что свидетельствует о достаточной эффективности модели.

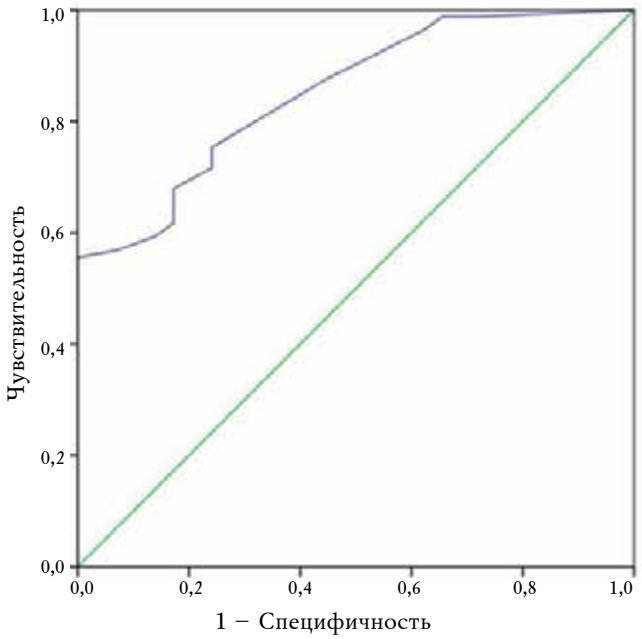


Рис. 2. Характеристическая кривая (ROC-кривая) зависимости чувствительности и специфичности прогнозирования развития НДСТ с помощью уравнения бинарной логистической регрессии

Fig. 2. Characteristic curve (ROC curve) showing sensitivity and specificity when predicting the development of UCTD using the binary logistic regression equation

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ретроспективный анализ результатов дородовых патронажей и выписок из роддомов показал, что неблагоприятными факторами в развитии НДСТ в подростковом возрасте являются (по мере уменьшения значимости): токсикоз, анемия беременной, гестоз, хроническая гипоксия плода и наличие хронических заболеваний (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания) у матери.

Сочетание анемии беременной как с токсикозом, так и с хронической гипоксией плода, и хронических заболеваний у матери с хронической гипоксией плода увеличивают вероятность рождения ребенка, имеющего НДСТ в подростковом возрасте, более чем в 6,5 раз.

Использование полученного уравнения бинарной логистической регрессии позволяет с вероятностью 80,9% прогнозировать развития НДСТ у ребенка в подростковом возрасте, что поможет сформировать диспансерные группы детей с целью профилактики развития диспластикозависимой патологии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБЛПУ «НКЦ ОЗШ» № 110 от 29 ноября 2009 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чемоданов В.В., Сесорова И.С., Шниткова Е.В. и др. Анкетирование индивидов в выявлении дисплазии соединительной ткани. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2: 90. [Chemodanov V.V., Sesorova I.S., Shnitkova E.V. i dr. Questioning of individuals in detection of a dysplasia of connecting fabric. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2015; 2: 90 (in Russ.)].
2. Дисплазия соединительной ткани: тактика ведения пациентов в условиях общей врачебной практики. Проект клинических рекомендаций. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. М., 2013: 5. [Connective tissue dysplasia: patient management tactics in the under the conditions of the general medical practice. Clinical recommendations / Association of the general practice doctors (family physicians) of the Russian Federation. Moscow, 2013: 5 (in Russ.)].
3. Иванова Е.А., Плотникова О.В., Глотов А.В. и др. Профилактика потерь здоровья у лиц подросткового возраста с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани. *Казанский медицинский журнал*. 2012; 1: 93–97 [Ivanova E.A., Plotnikova O.V., Glotov A.V. i dr. Prevention of the health problems in the adolescents with phenotypic manifestations of the connective tissue dysplasia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 1: 93–97 (in Russ.)].
4. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С. и др. Результаты молекулярно-генетического обследования детей с дисплазиями соединительной ткани. *Педиатрия*. 2013; 92 (4): 27–30 [Arsent'ev V.G., Aseev M.V., Baranov V.S. i dr. The results of molecular genetic research of children with dysplasia of connective tissue. *Pediatriya*. 2013; 92 (4): 27–30 (in Russ.)].
5. Czaprowski D., Kotwicki T., Pawłowska P. et al. Joint hypermobility in children with idiopathic scoliosis: SOSORT award 2011 winner. *Scoliosis*. 2011; 6: 22.
6. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015; 10. (1):. 5–35 [Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N. i dr. Heritable and multifactorial lesions of the connective tissue in children. Algorithms of the diagnostics. Management tactics. Project of the Russian recommendations. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2015; 10 (1): 5–35 (in Russ.)].
7. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014; 19 (3): 5–11. [Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Dysplasia of the connective tissue: the way to diagnosis. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2014; 19 (3): 5–11 (in Russ.)].
8. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Педиатр*. 2016; 7 (4): 5–38. [Abbakumova L.N., Arsent'ev V.G., Kadurina T.I. et al. Multiple organ disorders of the connective tissue dysplasia in children. Algorithms of the diagnostics. Management tactics. Project of the Russian recommendations. *Pediatriya*. 2016; 7 (4): 5–38 (in Russ.)].
9. Cappelli S., Bellando Randone S., Martinovic D. et al. "To Be or Not To Be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin. Arthritis Rheum*. 2012; 41: 589–598.
10. Кадурина Т.И. Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей. СПб., 2009: 704. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Dysplasia of the connective tissue : guideline for the physicians. St.-Peterburg, 2009: 704 (in Russ.)].

11. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. и др. Характеристика дисплазий соединительной ткани у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. *Педиатрия*. 2013; 92 (4): 31–36 [Kurzina E.A., Zhidkova O.B., Petrenko Yu.V. i dr. The characteristic of the connective tissue dysplasia in children suffered after severe perinatal pathology. *Pediatriya*. 2013; 92 (4): 31–36 (in Russ.)].

12. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Киселева Д.С. и др. Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах. *Лечащий врач*. 2014; 9: 76. [Viktorova I.A., Nechaeva G.I., Kiseleva D.S. i dr. Dysplasia of the connective tissue: features of ambulatory treatment of patients in different age periods. *Lechashchiy vrach*. 2014; 9: 76 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 20.12.2017
Подписана в печать 24.04.2018

Калаева Ганна Юрьевна, врач-педиатр, Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров, г. Ленинск-Кузнецкий, Кемеровская обл.

Хохлова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров, г. Ленинск-Кузнецкий, Кемеровская обл.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск.

Михеенко Галина Александровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) **Калаева Ганна Юрьевна**, e-mail: gannas.ru@mail.ru.

УДК 616-018.2-007.17-079.4-035.7
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-41–48
For citation: Kalaeva G.Yu., Khokhlova O.I., Deev I.A., Mikheenko G.A. Risk factors associated with the development of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 41–48.

Risk factors associated with the development of undifferentiated connective tissue dysplasia

Kalaeva G.Yu.[1], Khokhlova O.I.[1], Deev I.A.[2], Mikheenko G.A.[2]

[1]*Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection*
9, district 7, Leninsk-Kuznetsky, Kemerovo Region, 652509, Russian Federation

[2]*Siberian State Medical University*
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Development of the undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is influenced by various adverse factors to the fetus during intrauterine growth. There is not a clear linkage to the contribution of the separate factors to the development of the UCTD.

Aims of the study are to determine the risk factors associated with the development of the UCTD of the adolescents and to appreciate the predictive value of the examined factors related to UCTD to form the dispensary groups of the children with UCTD.

Materials and methods. During the first stage of the study there was an examination of 110 adolescents at the age of 10–14 years old, the UCTD presence was established according to the scale proposed by T.I. Kadurina and V.N. Gorbunova (2009). During the second stage the data of the prenatal casework and maternity hospital records attached to the out-patient medical records were examined to detect the specialties of the antenatal life course. During the third stage 2 groups were formed: with the presence of UCTD (n = 81) and without UCTD (n = 29). The mother groups were formed accordingly with the adolescents groups.

Results. The pregnancy of the mothers of the adolescents with UCTD proceeded against the anemia, threatening miscarriage, chronic fetal hypoxia, chronic fetoplacental insufficiency, toxicosis, gestosis, and concomitant chronic conditions (thyroid, kidneys, digestive apparatus, aspiration pathology) more common than the

pregnancy of the mothers of the adolescents without UCTD. The binary logistic regression method allowed the predictors of the UCTD's formation to be determined, there were: toxicosis during the gestation course (OR = 10.9; CI 95% 2.94–40.49), anemia of pregnancy (OR = 8.6; CI 95%: 2.42–30.81), gestosis (OR = 6.53; CI 95%: 1.27–33.71), chronic fetal hypoxia (OR = 4.4; CI 95%: 1.09–17.83) and pre-existing chronic conditions of the mothers (OR = 3.6; CI 95%: 0.86–15.48). Different factor combination enhances the likelihood of the delivery of a child with UCTD more than 6.5-fold: chronic conditions of the mothers and chronic fetal hypoxia (OR = 6.8; CI 95%: 1.95–48.57); anemia of pregnancy and chronic fetal hypoxia (OR = 7.2; CI 95%: 1.01–50.99), and toxicosis (OR = 10.4; CI 95%: 1.48–72.82).

Conclusion. The risk factors associated to the development of UCTD in adolescents are: toxicosis during the gestation course, anemia of pregnancy, gestosis, chronic fetal hypoxia and pre-existing chronic conditions of the mothers. The use of the equation of the binary logistic regression allows the prediction of the possibility of the development of UCTD in adolescents at the level of 80.9% and to form the dispensary groups of children in order to prevent the development of dysplastic-dependent pathology.

Key words: adolescents, connective tissue dysplasia, antenatal factors.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the (Protocol No. 110 of 29.11.2009).

Received 20.12.2017
Accepted 24.04.2018

Kalaeva Ganna Yu., Pediatrician, Children's Outpatient Department, Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Kemerovo Region, Russian Federation.

Khokhlova Olga I., DM, Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Kemerovo Region, Russian Federation.

Deev Ivan A., DM, Professor, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Mikheenko Galina A., DM, Professor, Department Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical Univercity, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Kalaeva Ganna Yu.**, e-mail: gannas.ru@mail.ru.

УДК 618.177-089.888.11-01-07
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-49–59
Для цитирования: Лихачева В.В., Маркдорф А.Г., Баженова Л.Г., Власенко А.Е., Шрамко С.В. Оценка влияния клинических факторов на результативность программ экстракорпорального оплодотворения. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 49–59.

Оценка влияния клинических факторов на результативность программ экстракорпорального оплодотворения

Лихачева В.В.[1], Маркдорф А.Г.[2], Баженова Л.Г.[1], Власенко А.Е.[1], Шрамко С.В.[1]

[1] *Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей (НГИУВ)*
Россия, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 15

[2] *Группа компаний «Мать и дитя», клиника женского здоровья и репродукции человека «Медика»*
Россия, 654041, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Сеченова, 30

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить и оценить влияние основных клинических факторов на результативность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. В исследование включены 3 969 пациенток, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО в клинике женского здоровья и репродукции человека «Медика» группы компаний «Мать и дитя» (г. Новокузнецк) в 2010–2015 гг. Критерием включения являлось наличие информации о результатах проведенной процедуры. Большинство женщин, которым проводилась процедура ЭКО, находились в возрасте до 34 лет включительно, больше половины всех проведенных процедур приходились на первую попытку.

Результаты. Основными причинами женского бесплодия являлись: трубный фактор, в ряде случаев ассоциированный с хроническим эндометритом, эндокринный фактор, наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз. У части пациенток в качестве сопутствующего гинекологического заболевания была выявлена миома матки, которая не считается основной причиной бесплодия, но ее наличие может оказывать влияние на результативность программ ЭКО. Статистически значимо чаще миома встречалась при аденомиозе и трубном факторе, ассоциированном с хроническим эндометритом. Дана количественная оценка степени влияния рассматриваемых факторов риска на результативность программ ЭКО, рассматривалось влияние как отдельных факторов, так и их сочетания.

Выводы. Основными факторами риска отрицательного исхода программы ЭКО являются: возраст женщины более 30 лет; повторная попытка в возрасте до 30 лет включительно (по сравнению с первой попыткой); трубное бесплодие в ассоциации с хроническим эндометритом; наличие миомы матки при трубном факторе, ассоциированном с хроническим эндометритом или аденомиозом.

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, результативность, хронический эндометрит, миома.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья является не только медицинской, но и социальной проблемой. По данным литературы, в мире бесплодны не менее 48,5 млн супружеских пар, из них 19,2 млн не могут родить первого ребенка, а 29,3 – второго, более половины нуждаются в использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. В структуре причин бесплодия наиболее частыми являются нарушение проходимости или

✉ *Власенко Анна Егоровна,* e-mail: VlasenkoAnna@inbox.ru.

отсутствие маточных труб, эндокринный фактор (ановуляция), маточный фактор (врожденные пороки развития матки, патология эндометрия, аденомиоз), наружный генитальный эндометриоз, а также мужской фактор. Для успешной имплантации необходимо наличие двух составляющих – качественный эмбрион и рецептивный эндометрий. Применение ВРТ позволяет отчасти решить проблему бесплодия, однако, несмотря на современные достижения науки и практики в области репродуктивных технологий, эффективность программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на сегодняшний день при переносе в полость матки эмбрионов хорошего качества остается не выше 38,4% [2]. Поэтому до сих пор не теряет актуальности поиск возможных причин неэффективности программ ЭКО. Одним из приоритетных направлений современной репродуктологии является поиск морфологических, иммуно-гистохимических, молекулярных, генетических и клинических маркеров результативности программ ЭКО [3].

Цель исследования – изучить и оценить влияние основных клинических факторов на результативность программ ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: продольный ретроспективный, типа «случай – контроль». В выборку включены все пациентки клиники женского здоровья и репродукции человека «Медика» группы компаний «Мать и дитя» г. Новокузнецка за период 2010–2015 гг., проходившие лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения ЭКО. Всем пациенткам проводилось комплексное обследование в соответствии с приказом № 107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Оценка овариального резерва проводилась на основании числа антральных фолликулов по ультразвуковому исследованию (УЗИ), уровня антимюллерова гормона, фолликулостимулирующего гормона, ответа на предыдущие стимуляции, если ранее уже были попытки ЭКО. Протокол индукции суперовуляции подбирался индивидуально исходя из клинических и лабораторных особенностей каждой пациентки. Перенос от 1 до 3 эмбрионов производился на 3–5-е сут культивирования. Показания для применения метода ИКСИ: патоспермия, малое количество полученных в программе ооцитов (3 и менее), неудовлетворительные результаты оплодотворения методом ЭКО в предыдущих циклах. Показания для применения донорских ооцитов: выраженное снижение овариального резерва или патологический кариотип пациентки, множественные неудачи предыдущих попыток ЭКО при использовании собственных ооцитов. Для диагностики беременности определяли концентрацию β-субъединицы хорионического гонадотропина на 14-е сут после переноса эмбрионов, и при положительном результате выполняли УЗИ матки на 21–28-е сут после эмбриотрансфера (подтверждение «клинической» беременности). Положительным результатом ЭКО считалось наступление «клинической» беременности.

Частота встречаемости факторов представлена в процентах с указанием в скобках числителя и знаменателя дроби. Для показателей результативности дополнительно рассчитывался 95%-й доверительный интервал, отображающий вариативность распределения показателя в популяции, расчет интервала осуществлялся по методу Клоппера – Пирсона. Статистическая значимость различий между частотами проверялась с помощью критерия χ^2. Количественная оценка степени влияния фактора на результативность ЭКО осуществлялась с помощью относительного риска и его доверительного интервала. Коррекция оценки на возраст и попытку ЭКО осуществлялась с помощью логистической регрессии и оценке коэффициента при исследуемой переменной [4]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Все расчеты проводились в свободно распространяемой программной среде статистической обработки данных R v.3.4.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за период 2010–2015 гг. в клинике «Медика» проведено 3 969 программ ЭКО. Беременность наступила в 1 383 случаях, что составило 34,8 [33,4–36,4]%, роды – в 1 196 случаях (29,4 [28,0–30,9]%). Из всех родивших у 983 женщин (82,2%) была одноплодная беременность, у 213 (17,8%) многоплодная, из них в 200 случаях двойня (93,9%), в 13 случаях тройня (6,3%). Родоразрешение в 528 случаях (44,1%) было выполнено кесаревым сечением. В случаях одноплодной беременности преждевременные роды зарегистрированы у 118 пациенток (12%) и у 118 женщин – при многоплодной беременности (55,4%). На момент вступления в программу ЭКО возраст женщин был до 30 лет включительно в 30% (1 204/3 969) случаев, 31–34 лет – в 34% (1 331/3 969), 35–39 лет –

в 26% (1 029/3 969) всех случаев, и в возрасте старше 40 лет – 10% (405/3 969) всех женщин.

Выявлена взаимосвязь между результатом программы ЭКО и возрастом женщины: чем старше женщина, тем ниже вероятность положительного исхода. Доля программ, не закончившихся беременностью, у женщин в возрасте до 30 лет включительно составила 58,4 [55,4–61,2]% (703/1 204), от 31 до 34 лет – 66,7 [63,5–69,2]% (888/1 331), от 35 до 39 лет – 66,5 [66,7–69,4]% (684/1 029), старше 40 лет – 76,8 [72,4–80,8]% (311/405) (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Результаты сравнения частоты встречаемости отрицательного результата ЭКО в зависимости от возраста женщины за период 2010–2015 гг.
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on woman's age over the period from 2010 to 2015

№	Age group	Total number	Failure to get pregnant		χ^2	*p*	OR [95 CI]
			Abs.	% [95 CI]			
1	Under 30	1 204	703	58,4 [55,4–61,2]	18,8	<0,001	1,14 [1,08–1,21]
	31–34 *	1 331	888	66,7 [63,5–69,2]			
2	Under 30	1 204	703	58,4 [55,4–61,2]	15,4	<0,001	1,14 [1,07–1,21]
	35–39 *	1 029	684	66,5 [61,6–69,4]			
3	Under 30	1 204	703	58,4 [55,4–61,2]	44,0	<0,001	1,32 [1,22–1,41]
	40 and over 40*	405	311	76,8 [72,4–80,8]			
4	31–34	1 331	888	66,7 [63,5–69,2]	0,0	0,901	1,00 [0,94–1,06]
	35–39	1 029	684	66,5 [61,6–69,4]			
5	31–34	1 331	888	66,7 [63,5–69,2]	14,7	<0,001	1,15 [1,08–1,23]
	40 and over 40*	405	311	76,8 [72,4–80,8]			
6	35–39	1 029	684	66,5 [61,6–69,4]	14,6	<0,001	1,16 [1,08–1,24]
	40 and over 40*	405	311	76,8 [72,4–80,8]			

* a group with the greatest risk of negative program outcome.
* группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы.

По сравнению с женщинами до 30 лет включительно риск отрицательного исхода программы в возрасте от 31 до 34 лет статистически значимо выше в 1,14 [1,08–1,21] раз (на 8,3%), в возрасте 35–39 лет – в 1,13 [1,07–1,21] раз (на 8,1%), в возрасте 40 лет и старше – в 1,32 [1,22–1,41] раз (на 18,4%). В возрасте 40 лет и старше по сравнению с возрастной группой 31–34 года риск отрицательного исхода программы ЭКО статистически значимо выше в 1,15 [1,08–1,23] раза (на 10,1%), по сравнению с возрастной группой 35–39 лет – в 1,16 [1,08–1,24] раз (на 10,3%).

Далее была проанализирована результативность программ ЭКО в зависимости от количества попыток. На первую попытку приходится 56% (2 213/3 969) всех программ, на вторую – 25% (1 002/3 969), на третью и более – 19% (754/3 969). Выявлена взаимосвязь между количеством попыток ЭКО и результативностью программы (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Результаты сравнения частоты встречаемости отрицательного результата ЭКО в зависимости от попытки в сумме за период 2010–2015 гг.
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on the attempt over the period from 2010 to 2015

№	Comparative attempt	Total number	Failure to get pregnant		χ^2	*p*	OR [95 CI]
			Abs.	% [95 CI]			
1	First	2 213	1 357	61,3 [58,4–63,4]	23,42	<0,001	1,14 [1,09–1,21]
	Second*	1 002	703	70,2 [67,1–73,0]			
2	First	2 213	1 357	61,3 [58,4–63,4]	17,28	<0,001	1,14 [1,07–1,2]
	Third and more*	754	526	69,8 [65,0–73,0]			
3	Second	1 002	703	70,2 [67,1–73,0]	0,03	0,857	0,99 [0,93–1,06]
	Third and more	754	526	69,8 [65,0–73,0]			

* a group with the greatest risk of negative program outcome.
*группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы.

Женщины, проходившие процедуру ЭКО повторно, имеют меньшую вероятность забеременеть, чем пациентки, проходящие процедуру ЭКО в первый раз. По сравнению с первой попыткой, риск отрицательного исхода второй попытки выше в 1,14 [1,09–1,21] раз (на 8,9%), после третьей и более – в 1,14 [1,07–1,20] раз (на 8,5%).

Закономерна зависимость количества попыток ЭКО от возраста женщины. Таким образом, выявленная взаимосвязь между количеством попыток и результативностью программ ЭКО может быть следствием опосредованного влияния возраста женщины. Для того чтобы это проверить, был проведен анализ влияния количества попыток ЭКО на их исход с разбивкой по возрасту женщины (табл. 3).

Поскольку результативность второй и третьей (и более) попытки статистически значимо не различается, они объединены в одну группу – повторная попытка.

Таблица 3
Table 3

Результаты сравнения частоты встречаемости отрицательного результата ЭКО в зависимости от попытки с учетом возраста женщины
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on the attempt with regard to woman's age

Age	Comparative attempt	Total number	Failure to get pregnant		χ^2	p	OR [95 CI]
			Abs.	% [95 CI]			
Under 30	First	811	440	54,3 [51,2–57,7]	17,48	<0,001	1,23 [1,12–1,35]
	Repeated*	393	263	66,9 [63,6–71,6]			
31–34	First	756	488	64,6 [61,6–68,0]	3,70	0,054	1,08 [1–1,16]
	Repeated	575	400	69,6 [66,4–73,3]			
35–39	First	483	311	64,4 [59,9–68,7]	1,77	0,183	1,06 [0,97–1,16]
	Repeated	546	373	68,3 [64,2–72,2]			
40 and over 40	First	163	119	73,0 [65,5–79,7]	2,19	0,139	1,09 [0,97–1,22]
	Repeated	242	192	79,3 [73,7–84,3]			

* a group with the greatest risk of negative program outcome
* группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы

Попытка оказывает влияние на результат ЭКО только в возрасте до 30 лет включительно. В этом возрасте риск отрицательного исхода программы (отсутствие беременности) при повторной попытке, по сравнению с первой, выше в 1,23 [1,12–1,35] раз (на 12,6%).

В 53% (2 093/3 969) случаев программа ЭКО была дополнена другими методами ВРТ. Их них 93% (1 945/2 093) составляет процедура ИКСИ и 7% (148/2093) – программа ЭКО с применением донорских ооцитов. Частота отрицательного исхода (отсутствия беременности) в зависимости от метода ЭКО представлена в табл. 4.

Частота отрицательного исхода процедуры ИКСИ статистически значимо выше, чем базовой программы ЭКО и ЭКО с использованием донорских ооцитов: 69,4% (1 349/1 945) случаев, 61,9% (1 162/1 876) и 50,7% (75/148) случаев соответственно. Риск отрицательного исхода базовой программы ЭКО по сравнению с процедурой ЭКО с применением донорских ооцитов также статистически значимо выше.

Таблица 4
Table 4

Результаты сравнения частоты встречаемости отрицательного результата в зависимости от метода ЭКО
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on the IVF method

№	IVF method	Total number	Failure to get pregnant		χ^2	p	OR [95 CI]
			Abs.	% [95 CI]			
1	Basic	1 876	1 162	61,9 [59,7–64,1]	23,32	<0,001	1,12 [1,07–1,17]
	ICSI*	1 945	1 349	69,4 [67,3–71,4]			
2	Basic*	1 876	1 162	61,9 [59,7–64,1]	7,32	0,007	1,22 [1,04–1,44]
	IVF+DO	148	75	50,7 [42,3–59]			
3	ICSI*	1 945	1 349	69,4 [67,3–71,4]	22,07	<0,001	1,37 [1,16–1,61]
	IVF+DO	148	75	50,7 [42,3–59]			

* a group with the greatest risk of negative program outcome.
* группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы.

Метод ЭКО взаимосвязан с возрастом пациентки и предпринимаемой попыткой. Так, среди всех базовых программ ЭКО доля женщин старше 35 лет составляет 32%, среди программ ИКСИ – 39%, а среди программ ЭКО с использованием донорских ооцитов – 55% ($\chi^2 = 130,5$; $p < 0,001$). На повторную попытку приходится 38% всех программ ЭКО, 50% программ ИКСИ и 52% программ ЭКО с использованием донорских ооцитов ($\chi^2 = 52,7$; $p < 0,001$). Частота отрицательного исхода в зависимости от метода с учетом возраста и попытки приведена в табл. 5.

Таблица 5
Table 5

Частота отрицательного исхода в зависимости от метода с разбивкой по возрастной группе и предпринимаемой попытки
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on the IVF method and including age and attempt disaggregated data

Age	Attempt	Methods								χ^2 (p)
		Method 1	Total number	Failure to get pregnant		Method 2	Total number	Failure to get pregnant		
				Abs.	% [95 CI]			Abs.	% [95 CI]	
Under 30 inclusive	1st	IVF	459	238	51,9 [47,2–56,5]	ICSI	338	196	58 [52,5–63,3]	2,96 (0,086)
		IVF	459	238	51,9 [47,2–56,5]	DO	14	6	42,9 [17,7–71,1]	0,44 (0,507)
		ICSI	338	196	58 [52,5–63,3]	DO	14	6	42,9 [17,7–71,1]	1,26 (0,262)
	Rep.	IVF	172	108	62,8 [55,1–70]	ICSI	211	149	70,6 [64–76,7]	2,63 (0,105)
		IVF	172	108	62,8 [55,1–70]	DO	10	6	60 [26,2–87,8]	0,03 (0,859)
		ICSI	211	149	70,6 [64–76,7]	DO	10	6	60 [26,2–87,8]	0,51 (0,474)
31–34	1st	IVF	416	260	62,5 [57,7–67,2]	ICSI	321	215	67 [61,5–72,1]	1,59 (0,208)
		IVF	416	260	62,5 [57,7–67,2]	DO	19	12	63,2 [38,4–83,7]	0,01 (0,954)
		ICSI	321	215	67 [61,5–72,1]	DO	19	12	63,2 [38,4–83,7]	0,12 (0,731)
	Rep.	IVF	229	157	68,6 [62,1–74,5]	ICSI	323	230	71,2 [65,9–76,1]	0,45 (0,503)
		IVF	229	157	68,6 [62,1–74,5]	DO	23	14	60,9 [38,5–80,3]	0,57 (0,452)
		ICSI	323	230	71,2 [65,9–76,1]	DO	23	14	60,9 [38,5–80,3]	1,10 (0,293)
35-39	1st	IVF	236	153	64,8 [58,4–70,9]	ICSI	231	153	66,2 [59,7–72,3]	0,10 (0,750)
		IVF*	236	153	64,8 [58,4–70,9]	DO	16	5	31,3 [11–58,7]	7,22 (0,007)
		ICSI*	231	153	66,2 [59,7–72,3]	DO	16	5	31,3 [11–58,7]	7,95 (0,005)
	Rep.	IVF	253	165	65,2 [59–71,1]	ICSI	273	198	72,5 [66,8–77,7]	3,28 (0,070)
		IVF	253	165	65,2 [59–71,1]	DO	20	10	50 [27,2–72,8]	1,87 (0,172)
		ICSI*	273	198	72,5 [66,8–77,7]	DO	20	10	50 [27,2–72,8]	4,59 (0,032)
40 and over 40	1st	IVF	48	34	70,8 [55,9–83]	ICSI	93	77	82,8 [73,6–89,8]	2,70 (0,100)
		IVF*	48	34	70,8 [55,9–83]	DO	22	8	36,4 [17,2–59,3]	7,47 (0,006)
		ICSI*	93	77	82,8 [73,6–89,8]	DO	22	8	36,4 [17,2–59,3]	19,89 (<0,001)
	Rep.	IVF	63	47	74,6 [62,1–84,7]	ICSI	155	131	84,5 [77,8–89,8]	2,94 (0,087)
		IVF	63	47	74,6 [62,1–84,7]	DO	24	14	58,3 [36,6–77,9]	2,20 (0,138)
		ICSI*	155	131	84,5 [77,8–89,8]	DO	24	14	58,3 [36,6–77,9]	9,26 (0,002)

* a group with the greatest risk of negative program outcome.
*группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы.

Частота отрицательного исхода процедуры ЭКО и ИКСИ статистически значимо не отличается ни для одной возрастной группы и попытки. Значимо отличается только результативность процедуры ЭКО с использованием донорских ооцитов в возрасте 35 лет и старше. По сравнению с данным методом риск отрицательного исхода базовой программы ЭКО (после первой попытки) выше в 2,07 [1,01–4,32] раз (на 36%) в возрасте 35–39 лет и в 1,95 [1,09–3,49] раз (на 34%) – в возрасте 40 лет и старше. Риск отрицательного исхода программы ИКСИ, по сравнению с программами ЭКО с применением донорских ооцитов, в возрасте 35–39 лет выше в 2,12 [1,02–4,41] раз (на 35%) после первой попытки и в 1,45 [0,93–2,26] раз (на 23%) после повторной, в возрасте 40 лет и старше риск выше в 2,28 [1,3–3,99] раз (на 46%) после первой попытки и в 1,45 [1,03–2,05] раз (на 26%) после повторной.

Суммарно в возрасте старше 35 лет по сравнению с процедурой ЭКО с применением донорских ооцитов базовая программа ЭКО увеличива-

ет риск отрицательного исхода программы в 1,47 [1,15–1,88] раз ($\chi^2 = 14,3$; $p < 0,001$), процедура ИКСИ – в 1,65 [1,29–2,1] раз ($\chi^2 = 30,9$; $p < 0,001$). Таким образом, для дальнейшего исследования целесообразно выделить отдельно программы ЭКО с применением донорских ооцитов. Программы ЭКО и ИКСИ будут рассматриваться совместно, так как их результативность статистически значимо не различается, а выявленные ранее различия объясняются различием по возрасту и предпринимаемой попытке.

Анализ причин бесплодия установил, что первое место по распространенности занимает трубный фактор – 24% (928/3 969), в 16% (624/3 969) без хронического эндометрита и в 8% (304/3 969) ассоциированный с хроническим эндометритом. На втором месте – мужской фактор – 17% (672/3 969). На третьем – эндокринный фактор на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) – 11% (436/3969). В структуре причин бесплодия наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз занимали по 7% каждый (258/3 969 и 297/3 969 соответственно), синдром Ашермана встречался в 5% случаев (190/3 969). У 4% женщин (148/3 969) наблюдалось критическое снижение овариального резерва, что требовало применения донорских ооцитов. В остальных 26% случаев (1 040/3 969) причиной бесплодия являлось сочетание нескольких причин. Более 70% (738/1 041) сочетанной причины бесплодия представлены трубным фактором, осложненным каким-либо заболеванием.

В табл. 6 приведен анализ частоты отрицательного результата (отсутствия беременности) программ ЭКО в зависимости от причины бесплодия.

Таблица 6
Table 6

Частота отрицательного результата ЭКО при различных причинах бесплодия в сумме за период 2010–2015 гг.
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on various infertility causes over the period from 2010 to 2015

Infertility cause	Stated cause			Other causes			χ^2/p	OR [95 CI]
	Total number	Failure to get pregnant		Total number	Failure to get pregnant			
		Abs.	% [95 CI]		Abs.	% [95 CI]		
Tubal factor without chronic endometritis	624	418	67,0 [64,1–70,7]	3 345	2 168	64,8 [62,0–66,4]	1,09/ 0,295	1,03 [0,97–1,1]
Tubal factor complicated by chronic endometritis	304	226	74,3* [71,7–79,2]	3 665	2 360	64,4 [61,6–65,9]	12,24/ <0,001	1,15 [1,08–1,24]
Endometriosis genitalis externa	258	164	63,6 [60,1–69,4]	3 711	2 422	65,3 [62,1–66,8]	0,31/ 0,580	0,97 [0,89-1,07]
Adenomyosis	297	196	66,0 [63,0–71,4]	3 672	2 390	65,1 [61,9–66,6]	0,10/ 0,753	1,01 [0,93–1,10]
Asherman syndrome	190	132	69,5 [62,4–75,9]	3 779	2 454	64,9 [63,4–66,5]	1,64/ 0,200	1,07 [0,97-1,18]
Polycystic ovarian syndrome	436	246	56,4 [51,6–61,1]	3 533	2 340	66,2* [64,6–67,8]	16,45/ <0,001	0,85 [0,78–0,93]
Male factor	672	420	62,5 [58,7–66,2]	3 297	2 166	65,7 [64–67,3]	2,51/ 0,113	0,95 [0,89–1,01]
Critical decrease in ovarian reserve (DO)	148	75	50,7 [42,3–59]	3 821	2 511	65,7* [64,2–67,2]	14,2/ <0,001	0,77 [0,66–0,91]
Combined reasons including:	1 040	713	68,6* [65,6–71,4]	2 929	1 873	63,9 [62,2–65,7]	7,19/ 0,007	1,07 [1,02–1,13]
– tubal factor and Endometriosis genitalis externa	104	70	67,3 [63,9–76,2]	3 865	2 516	65,1 [62,3–66,6]	0,22/ 0,641	1,03 [0,9–1,18]
– tubal factor and adenomyosis	211	157	74,4* [71,7–80,2]	3 758	2 429	64,6 [61,4–66,2]	8,4/ 0,004	1,15 [1,06–1,25]
– tubal factor and male factor	295	192	65,1 [59,9–70,5]	3 674	2 394	65,2 [60,2–66,7]	0,001/ 0,979	1,00 [0,92–1,09]
– tubal factor and Asherman syndrome	224	157	70,1 [67,2–76,0]	3 745	2 429	64,9 [63,3–66,4]	2,55/ 0,111	1,08 [0,99–1,18]

* a group with the greatest risk of negative program outcome.
* группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы.

Отмечается статистически значимо более высокая частота положительного результата ЭКО у пациенток с СПКЯ и в программах с применением донорских ооцитов. Статистически значимо увеличивают риск отрицательного результата ЭКО трубный фактор, ассоциированный с хроническим эндометритом – в 1,15 [1,08–1,24] раз (на 9,9%), или с аденомиозом – в 1,15 [1,06–1,25] раз (на 9,8%), а также сочетанная причина бесплодия – в 1,07 [1,02–1,13] раз (на 4,7%).

Далее была проведена оценка влияния миомы матки (тела, шейки и перешейка) на исход программы ЭКО как сопутствующего гинекологического заболевания, которое, как правило, не является основной причиной бесплодия (если не является субмукозной). Всего за 2010–2015 гг. было зарегистрировано 732 программы, где в качестве сопутствующего заболевания была указана миома матки, что составило 18,4% (732/3 969).

Сравнительный анализ частоты встречаемости миомы матки в группах с разными причинами бесплодия показал, что при аденомиозе и трубном факторе, ассоциированном с хроническим эндометритом, миома встречается статистически значимо чаще, чем в других группах: 43,4% (129/297), (χ^2 = 107,13; p < 0,001) и 26,6%, (χ^2 = 12,33; p < 0,001) соответственно; при мужском факторе, изолированном трубном факторе бесплодия (без эндометрита) и СПКЯ – статистически значимо реже: 13,1% (88/672), (χ^2 = 11,30; p = 0,001); 11,5% (72/624), (χ^2 = 17,80; p < 0,001); 9,4% (41/436), (χ^2 = 22,18; p < 0,001) соответственно.

Доля программ ЭКО с отрицательным результатом при отсутствии у женщины миомы матки составляла 64 [61,2–65,7]% (2 073/3 237), при наличии таковой – 70,1 [67,0–73,4]% (513/732), различия статистически значимы: χ^2 = 9,60; p = 0,002. Таким образом, наличие у женщины миомы матки увеличивает риск отрицательного результата ЭКО (отсутствия беременности) в 1,09 [1,04–1,16] раз (на 6,1%).

Частота отрицательного результата ЭКО в зависимости от наличия или отсутствия миомы матки при различных причинах бесплодия представлена в табл. 7.

Таблица 7
Table 7

Частота отрицательного результата ЭКО при наличии или отсутствии миомы для различных причин бесплодия за период 2010–2015 гг.
Comparison of frequency of negative results in IVF patients in presence/absence of myoma for various causes of infertility over the period from 2010 to 2015

Infertility cause	No myoma			With myoma			χ^2/p	OR [95 CI]
	Total number	Failure to get pregnant		Total number	Failure to get pregnant			
		Abs.	% [95 CI]		Abs.	% [95 CI]		
Tubal factor without chronic endometritis	552	373	67,6 [64,7–71,5]	72	47	65,3 [61,6–76,1]	0,15/ 0,696	0,97 [0,81–1,15]
Tubal factor complicated by chronic endometritis	223	159	71,3 [68,4–77,1]	81	67	82,7* [79,6–90,2]	4,06/ 0,044	1,16 [1,02–1,32]
Polycystic ovarian syndrome	395	220	55,7 [50,3–60,7]	41	26	63,4 [56,8–77,9]	0,90/ 0,343	1,14 [0,89–1,46]
Endometriosis genitalis externa	221	140	63,3 [56,6–69,7]	37	24	64,9 [47,5–79,8]	0,03/ 0,859	1,02 [0,79–1,32]
Adenomyosis	168	101	60,1 [52,3–67,6]	129	95	73,6 [70,6–80,1]	5,95/ 0,015	1,22 [1,04–1,44]
Asherman syndrome	158	108	68,4 [60,5–75,5]	32	24	75 [56,6–88,5]	0,55/ 0,457	1,10 [0,87–1,38]
Male factor	584	363	62,2 [58,1–66,1]	88	54	61,4 [50,4–71,6]	0,02/ 0,886	0,99 [0,83–1,18]
Critical decrease in ovarian reserve	112	58	51,8 [42,1–61,3]	36	17	47,2 [30,4–64,5]	0,23/ 0,634	0,91 [0,62–1,35]
Combined reasons including:	824	552	67,0 [63,7–70,2]	216	161	74,5* [68,2–80,2]	4,52/ 0,033	1,11 [1,02–1,22]
tubal factor and Endometriosis genitalis externa	85	59	69,4 [65,9–79]	19	11	57,9 [52–79,7]	0,94/ 0,333	0,83 [0,55–1,26]

Окончание табл. 7
End of table 7

	No myoma			With myoma			χ^2/p	OR [95 CI]
	Total number	Failure to get pregnant		Total number	Failure to get pregnant			
		Abs.	% [95 CI]		Abs.	% [95 CI]		
tubal factor and adenomyosis	126	87	69,0 [65,8–77,0]	85	70	82,4* [79,7–89,8]	4,72/ 0,03	1,19 [1,02–1,39]
tubal factor and male factor	240	154	64,2 [58,9–70,2]	55	38	69,1 [63,1–80,9]	0,48/ 0,49	1,08 [0,88–1,32]
tubal factor and Asherman syndrome	186	128	68,8 [61,6–75,4]	38	29	76,3 [59,8–88,6]	0,85/ 0,358	1,11 [0,91–1,36]

* a group with the greatest risk of negative program outcome.
* группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы.

Скорректированная по возрасту и количеству попыток ЭКО оценка влияния миомы (по сравнению с указанной причиной без миомы) составляет: при трубном факторе, ассоциированном с хроническим эндометритом, 1,14 [1,01–1,30], при аденомиозе – 1,11 [0,95–1,39] (скорректированная оценка влияния статистически не значима), при сочетанной причине бесплодия – 1,11 [1,01–1,20], в том числе при трубном факторе, осложненном аденомиозом, – 1,16 [1,01–1,35].

Таким образом, наличие миомы любой локализации статистически значимо увеличивает вероятность отрицательного исхода у женщин с трубным фактором бесплодия, ассоциированном с хроническим эндометритом или аденомиозом.

Ранее было выявлено, что миома встречается чаще при аденомиозе и трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом. Поэтому влияние этих заболеваний на результативность программы может быть обусловлено именно миомой. В табл. 8 представлена частота отрицательного исхода программы ЭКО при трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом, и трубном бесплодии в сочетании с аденомиозом с учетом наличия или отсутствия миомы.

Таблица 8
Table 8

Частота отрицательного результата ЭКО при различных причинах бесплодия с учетом наличия или отсутствия миомы
Comparison of frequency of negative results in IVF patients in case of various causes of infertility with regard to absence/ presence of myoma

Myoma	Infertility cause	Stated cause			Other causes			χ^2/p	OR [95 CI]
		Total number	Failure to get pregnant		Total number	Failure to get pregnant			
			Abs.	% [95 CI]		Abs.	% [95 CI]		
absent	Tubal factor complicated by chronic endometritis without myoma	223	159	71,3* [68,4–77,1]	3 746	2 427	64,8 [62,0–66,3]	3,93/ 0,047	1,10 [1,01–1,2]
	Tubal factor complicated by chronic endometritis without myoma	126	87	69,0 [63,8–77]	3 843	2 499	65,0 [61,8–66,5]	0,87/ 0,351	1,06 [0,94–1,2]
present	Tubal factor complicated by chronic endometritis and myoma	81	67	82,7* [79,6–90,2]	3 888	2 519	64,8 [59,8–66,3]	11,23/ 0,001	1,28 [1,15–1,41]
	Tubal factor complicated by chronic endometritis and myoma	85	70	82,4* [72,6–89,8]	3 884	2 516	64,8 [63,3–66,3]	11,32/ 0,001	1,27 [1,15–1,41]

* a group with the greatest risk of negative program outcome.
*группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы.

Скорректированная на возраст и количество попыток ЭКО оценка влияния указанной причины (сочетания причин) на эффективность программы по сравнению с суммарным риском для остальных причин составляет: при трубном факторе, осложненном аденомиозом и миомой, – 1,21 [1,15–1,41], при трубном факторе, осложненном хроническим эндометритом, – 1,11 [1,02–1,21], при сочетании трубного фактора, хронического эндометрита и миомы – 1,18 [1,06–1,31].

Таким образом, само по себе сочетание аденомиоза и трубного фактора не увеличивает риск отрицательного исхода программы. Но при сочетании трубного фактора, аденомиоза и миомы риск отрицательного исхода программы статистически значимо выше по сравнению с суммарным риском для остальных причин бесплодия. Трубный фактор, ассоциированный с хроническим эндометритом, напротив, увеличивает риск отрицательного исхода программы как сам по себе, так и при наличии миомы.

ВЫВОДЫ

Таким образом, клиническими факторами риска отрицательного исхода программы ЭКО являются:

1. Возраст женщины старше 30 лет. По сравнению с женщинами возрастной категории до 30 лет включительно частота отрицательного исхода ЭКО в возрасте 31–34 года выше в 1,14 раз, в возрасте 35–39 лет – в 1,14 раз, в возрасте 40 лет и старше – в 1,32 раза.

2. Повторная попытка ЭКО (вторая и более) в возрасте до 30 лет включительно снижает ее эффективность в 1,23 раза.

3. Базовая программа ЭКО (в 1,47 раз) и программа ИКСИ (в 1,65 раз) снижает эффективность ЭКО по сравнению с процедурой ЭКО с применением донорских ооцитов для женщин старше 35 лет.

4. Трубное бесплодие, ассоциированное с хроническим эндометритом (без миомы), (эффективность программы ЭКО в 1,11 раз ниже по сравнению с остальными причинами бесплодия и их сочетаниями).

5. Наличие миомы матки, перешейка или шейки. При трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом, эффективность ЭКО в 1,14 раз ниже по сравнению с отсутствием миомы при указанной причине бесплодия и в 1,18 раз ниже по сравнению с суммарным риском для остальных причин бесплодия и их сочетаний. При трубном бесплодии в сочетании с аденомиозом эффективность ЭКО в 1,16 раз ниже по сравнению с отсутствием миомы при данной причине бесплодия и в 1,21 раз ниже по сравнению с суммарным риском для остальных причин бесплодия и их сочетаний.

В целом полученные результаты согласуются с данными литературы. В большинстве исследований поздний репродуктивный возраст (старше 35 лет) и повторная попытка ЭКО определены как фактор риска неудачи ЭКО [5–7]. Также ряд исследователей отмечают негативное влияние хронического эндометрита на результативность программы, но количественной оценки влияния этих факторов с коррекцией на возраст и количество попыток ранее не представлено [8, 9]. Относительно влияния миомы на исходы программ ЭКО ситуация не столь однозначная. В некоторых исследованиях негативное влияние миомы на результативность ЭКО подтверждается [10], в других же работах опровергается [11, 12]. Но стоит отметить, что в работах данных авторов не проводилось структурированного сравнительного анализа влияния миомы матки на исходы программ ЭКО в зависимости от причин бесплодия, а также их сочетания. Проведенное исследование показало, что наличие миомы матки снижает эффективность программ ЭКО только при трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом или с аденомиозом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лихачева В.В. – разработка концепции и дизайна исследования. Маркдорф А.Г., Лихачева В.В., Шрамко С.В. – набор материала для исследования. Власенко А.Е. – анализ данных. Баженова Л.Г. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bahamondes L., Makuch M.Y. Infertility care and the introduction of new reproductive technologies in poor resource settings. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 8: 12–87. DOI: 10.1186/1477-7827-12-87.
2. Корсак В.С. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2014 год. СПб.: РАРЧ, 2016: 48. [Korsak V.S. Register of VRT centers in Russia. Report for the year 2014. St.-Petersburg: RARCH, 2016; 48 (in Russ.)].

3. González-Foruria I., Pecarrubia J., Borras A. Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2016; 106: 342–347. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.007.
4. Mcclintock S., Ma Z.Q., Rieger R.H. Incorrect inference in prevalence trend analysis due to misuse of the odds ratio. *Ann. Epidemiol.* 2016; 26(2): 136–140. DOI: 10.1016/j.annepidem.2015.12.009.
5. Базина М.И., Сыромятникова С.А., Емельянова Е.Ю., Савалова Н.С. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае. *Доктор. Ру.* 2015; 11: 8–12. [Bazina M.I., Syromyatnikova S.A., Emel'yanova E.Y., Savalova N.S. Efficiency of assisted reproductive technologies in patients with tubal infertility in the Krasnoyarsk Territory. *Doktor.Ru. – Doktor.Ru.* 2015; 11: 8–12 (in Russ.)].
6. Kim H., Sung N., Song I., Predictors of live birth and pregnancy success after in vitro fertilization in infertile women aged 40 and over. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2017; 44(2): 111–117. DOI: 10.5653/cerm.2017.44.2.111.
7. Abrahamyan G. Results of preparation and implementation of ivf program in patients with thrombophilia and history of failed IVF. *Georgian Med News.* 2017; 268: 17–23.
8. Вартанян Э.В., Мартышкина Е.Ю., Цатурова К.А. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2011; 4: 25–43. [Vartanyan E.V., Martyshkina E.Y., Tsaturova K.A. The role of combined pathology in unsuccessful IVF protocols. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya – Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2011; 4: 25–43 (in Russ.)].
9. Замаховская Л.Ю., Рудакова Е.Б., Трубникова О.Б. Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет.* 2016; 12: 88–94. [Zamakhovskaya L.Yu., Rudakova E.B., Trubnikova O.B. Risk factors and prevention of early loss of pregnancy after in vitro fertilization. *Meditsinskiy sovet – Medical Council.* 2016; 12: 88–94 (in Russ.)].
10. Samejima T., Koga K., Nakae H., Wada-Hiraike O., Fujimoto A., Fujii T., Osuga Y. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 185: 28–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.033.
11. Yan L., Ding L., Li C., Wang Y., Tang R., Chen Z.J. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2014; 101(3): 716–721. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023.
12. Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 34: 66–73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.

Поступила в редакцию 30.06.2017
Подписана в печать 24.04.2018

Лихачева Виктория Васильевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ, Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

Маркдорф Аркадий Геннадьевич, канд. мед. наук, медицинский директор клиники женского здоровья и репродукции человека «Медика», Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

Баженова Людмила Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, НГИУВ, Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

Власенко Анна Егоровна, канд. техн. наук, преподаватель, кафедра кибернетики и информатики, НГИУВ, Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

Шрамко Светлана Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ, Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

(✉) **Власенко Анна Егоровна**, e-mail: VlasenkoAnna@inbox.ru.

УДК 618.177-089.888.11-01-07
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-49–59
For citation: Likhacheva V.V., Markdorf A.G., Bazhenova L.G., Vlasenko A.E., Shramko S.V. Evaluation of the influence of clinical risk factors on the performance of extracorporal fertilization programs. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 49–59.

Evaluation of the influence of clinical risk factors on the performance of extracorporal fertilization programs

Likhacheva V.V.[1], Markdorf A.G.[2], Bazhenova L.G.[1], Vlasenko A.E.[1], Shramko S.V.[1]

[1] Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors (NSIATD)
15, Stroiteley Av., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation

[2] Group of Companies "Mother and Child", Clinic of Women's Health and Human Reproduction 30, Sechenova Str., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. To assess the influence of main clinical risk factors on the effectiveness of the in vitro fertilization (IVF) program.

Materials and methods. The study included 3,969 IVF programs conducted in the "Medica" clinic of the "Mother and Child" group of companies in Novokuznetsk for 2010–2015. The inclusion criterion was the availability of information on the results of the procedure conducted.

Results. The structure of the considered risk factors was identified, their key features were identified: the majority of women who underwent IVF procedure were under the age of 34, inclusive, more than half of all procedures were performed at the first attempt. The main causes of female infertility were: tubal factor, including those associated with chronic endometritis, polycystic ovary syndrome, external genital endometriosis and adenomyosis. In a number of cases, as a concomitant gynecological disease, uterine fibroids have been extirpated, which is not the main cause of infertility, but the presence of which can influence the effectiveness of IVF programs. Statistically significantly more often, fibroids were found in adenomyosis and tubal factors associated with chronic endometritis. A quantitative assessment of the degree of influence of the considered risk factors on the effectiveness of IVF programs was considered, and the influence of both individual factors and their combination was considered.

Conclusion. The main factors statistically significantly increasing the risk of a negative outcome of the program are: the age of a woman over 30; repeated attempt at the age of up to 30 years inclusive (in comparison with the first attempt); tubular factor associated with chronic endometritis; presence of uterine fibroids in the tubular factor associated with chronic endometritis; The presence of fibroids in the tubular factor, complicated by adenomyosis.

Key words: IVF, assisted reproductive technologies, efficacy, chronic endometritis, myoma.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 30.06.2017
Accepted 24.04.2018

Likhacheva Viktoria V., PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, NSIATD, Novokuznetsk, Kemerovo Region, Russian Federation.

Markdorf Arkady G., PhD, Medical Director of the Clinic "Medica", Group of Companies "Mother and Child", Novokuznetsk, Russian Federation.

Bazhenova Lyudmila G., DM, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NSIATD, Novokuznetsk, Kemerovo Region, Russian Federation.

Vlasenko Anna E., PhD, Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, NSIATD, Kemerovo Region, Novokuznetsk, Russian Federation.

Shramko Svetlana V., PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, NSIATD, Novokuznetsk, Kemerovo Region, Russian Federation.

(✉) **Vlasenko Anna E.**, e-mail: VlasenkoAnna@inbox.ru.

УДК 616.12-008.318:616.124-092]-053.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-60–70
Для цитирования: Плотникова И.В., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Саушкин В.В., Ковалев И.А. Аритмии у детей с функционально единственным желудочком сердца. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 60–70.

Аритмии у детей с функционально единственным желудочком сердца

Плотникова И.В.[1], Джаффарова О.Ю.[1], Свинцова Л.И.[1], Саушкин В.В.[1], Ковалев И.А.[2]

[1] *Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)*
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

[2] *Научно-исследовательский клинический институт (НИКИ) педиатрии имени академика Е.Ю. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н.И. Пирогова*
Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить распространенность и структуру нарушений ритма и проводимости сердца у детей с врожденным пороком сердца (ВПС) с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС) на этапах гемодинамической коррекции порока, а также проанализировать факторы, определяющие риск развития аритмий.

Материалы и методы. Обследовано 70 пациентов с ВПС с ФЕЖС, которым были выполнены все этапы гемодинамической коррекции порока. Для выявления нарушений ритма и проводимости на каждом этапе хирургической коррекции всем детям проводилось обследование, включавшее: ультразвуковое исследование сердца, пульсоксиметрию, зондирование полостей сердца и ангиопульмонографию, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ до и после оперативного вмешательства.

Результаты. Свобода от нарушений ритма гемодинамической коррекции составила 98,1% (I этап), 80% (II этап), 48,6% (III этап), 41,5% (IV этап). Начиная со II этапа гемодинамической коррекции, наиболее частым нарушением ритма сердца (НРС) была дисфункция синусового узла. При проведении статистического анализа показано, что в группе детей с НРС по сравнению с детьми без аритмий отмечалось значимое снижение сатурации кислорода в капиллярной крови ((73 ± 12)% и (81 ± 4)% соответственно, $p < 0,05$) и повышение среднего давления в легочной артерии после проведения операции тотального кавапульмонального соединения (ТКПС) ((9,6 ± 4,2)% и (11,5 ± 5,8)% соответственно, $p < 0,05$). Средний возраст пациентов с аритмиями в группе пациентов после ТКПС и, соответственно после закрытия фенестрации, был статистически значимо выше, чем в группе детей без аритмий ((72 ± 43) мес и (52 ± 27) мес соответственно, $p < 0,05$). Исследование аритмий у пациентов с функционально единственным желудочком сердца требует проспективного наблюдения, поскольку они существенно влияют на прогноз заболевания и качество жизни.

Ключевые слова: послеоперационные аритмии, дети, единственный желудочек сердца, этапы гемодинамической коррекция ВПС.

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационные аритмии являются частым и серьезным осложнением в кардиохирургии. Среди состояний, ассоциированных с развитием жизнеугрожающих аритмий, главенствующее положение занимают врожденные пороки сердца (ВПС), в том числе и корригированные. Частота встречаемости различных видов аритмий в зависимости от исходного состояния гемодинамики и вида коррекции ВПС составляет 10–60% [1, 2]. Послеоперационные нарушения ритма могут

✉ *Джаффарова Ольга Юрьевна,* e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

возникать как в раннем послеоперационном периоде – непосредственно после операции или в течение 30 сут после нее, так и в отдаленном, спустя месяцы и годы после коррекции ВПС. В последнее время возросло количество операции у пациентов с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС), распространенность которых составляет около 5% всех случаев ВПС [3]. При ФЕЖС невозможно восстановить нормальную двухжелудочковую анатомию сердца, поэтому всем пациентам выполняется этапное хирургическое лечение, целью которого является разделение кругов кровообращения [4, 5].

На любом этапе хирургического лечения возможно развитие различных осложнений, включая нарушения ритма и проводимости сердца. С внедрением современной модификации операции Фонтена с использованием экстракардиального кондуита распространенность аритмий в данной группе пациентов значительно уменьшилась [6], но тем не менее они продолжают оставаться одним из серьезных осложнений, оказывающих влияние на функциональное состояние пациента. Существуют исследования, в которых были изучены факторы риска возникновения ранних и поздних аритмий в зависимости от модификации операции Фонтена [6, 7]. J.H. Nurnberg с соавт. выявили, что немаловажную роль в возникновении поздних аритмий играет отсутствие синусового ритма при выписке из стационара [6]. Работ, посвященных анализу возникновения аритмий у одной когорты пациентов на этапах гемодинамической коррекции при ВПС с ФЕЖС, нет, что актуально в плане поиска ранних маркеров их возникновения.

Цель исследования – оценить распространенность и структуру нарушений ритма и проводимости сердца у детей с ВПС с функционально единственным желудочком сердца на этапах гемодинамической коррекции порока и определить факторы, обусловливающие риск развития аритмий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 70 пациентов с ВПС с ФЕЖС, которым был выполнен тотальный кавапульмональный анастомоз с экстракардиальным кондуитом. Структура ВПС среди обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Среди пациентов с ФЕЖС у 5 (7,14%) детей был диагностирован синдром гетеротаксии, который у четырех пациентов сочетался с левым изомеризмом и одного – с правым.

Таблица 1
Table 1

Структура и частота встречаемости ВПС у пациентов, входящих в группу ФЕЖС, *n* = 70
Structure and incidence of congenital heart defect (CHD) in the functionally univentricular heart (FUVH) group among patients, *n* = 70

Structure	Number absolut (relative, %)
Double-inlet left ventricle	17 (24,3)
Tricuspid valve atresia	16 (22,9)
Mitral atresia	9 (12,9)
Unbalanced atrioventricular canal	7 (10)
Double outlet right ventricle	6 (8,6)
Hypoplastic left heart	4 (5,7)
Pulmonary atresia with intact interventricular septum	2 (2,8)
Ebstein's disease	2 (2,8)
Other modifications of FUVH	7 (10)

Note: *n* – number of patients.

Первый этап гемодинамической коррекции был выполнен у 52 (74,3%) детей, из которых 22 (42,3%) пациентам был наложен системно-легочный анастомоз (модифицированный Блелок – Тауссинг шунт), у 26 (50%) проведено суживание легочной артерии и 4 (7,4%) детям – операция Норвуда. Остальным 18 пациентам I этап был не показан вследствие сбалансированной циркуляции крови. На II этапе гемодинамической коррекции 68 (97,1%) пациентам выполнен двунаправленный кавапульмональный анастомоз, двум (2,9%) – операция Кавашима в возрасте 1 и 2 лет соответственно.

Третий этап гемодинамической коррекции – операция Фонтена (тотальное кавапульмональное соединение (ТКПС)) – был выполнен всем пациентам. У 68 (97,1%) обследованных проведена операция Фонтена с экстракардиальным кондуитом, у двух пациентов – перемещение печеночных вен в легочную артерию экстракардиальным кондуитом Gore–tex. Следует отметить, что пациентам с операцией Фонтена на данном этапе была выполнена прямая фенестрация между экстракардиальным кондуитом и свободной стенкой правого предсердия. Через 6–9 мес после выполнения ТКПС 65 (92%) пациентам фенестрация была закрыта. Двум пациентам фенестрация не была закрыта в контрольные сроки по причине повышенного давления в легочной артерии (ЛА), три пациента умерли в период, предшествующий выполнению данного этапа лечения. В динамике через 12–24 и 25–30 мес после проведения ТКПС в катамнезе было обследовано 31 (44,3%) и 33 (47,1%) пациента соответственно.

Следует заметить, что не всем пациентам хирургические вмешательства были выполнены в условиях одной клиники. В НИИ кардиологии на каждом этапе было прооперировано: I этап – 24 (34,3%) ребенка, II этап – 50 (71,4%), III этап – 70 (100%), IV этап – 65 (92%) детей.

Методы выявления аритмий. На каждом этапе всем детям проводилось обследование, включавшее: клинический осмотр, ультразвуковое исследование сердца, пульсоксиметрию, зондирование полостей сердца и ангиопульмонографию, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях до и после оперативного вмешательства. Всем пациентам после каждой операции в течение нескольких дней проводился прикроватный мониторинг ЭКГ для своевременного выявления нарушений ритма сердца. Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) выполнялось до операций и через 5–8 сут после их проведения. После завершения всех этапов гемодинамической коррекции порока все дети приглашались на проведение СМЭКГ один раз в год, а при выявлении нарушений ритма и проводимости сердца чаще.

При наличии жалоб на эпизоды сердцебиения, а также для оценки функции синусового узла и диагностики пароксизмов тахикардии выполнялось чреспищеводное электрофизиологическое исследование. В случае если оперативное лечение на определенных этапах выполнялось в других клиниках, для оценки наличия аритмий были использованы данные выписок из истории болезни, архивные ЭКГ и данные СМЭКГ. Для определения толерантности к физической нагрузке с целью уточнения функционального класса пациентам после проведения III этапа гемодинамической коррекции выполнялся модифицированный Гарвардский степ-тест [8].

С целью систематизации результатов исследования все пациенты были разделены на восемь групп:

1 – синусовый ритм частотой сердечных сокращений (ЧСС) соответствует возрастной норме) [9,10]; 2 – несинусовый ритм (предсердный ритм, узловой ритм, наличие атриовентрикулярной диссоциации со среднесуточной ЧСС в пределах возрастной нормы); 3 – брадиаритмия (синусовая брадикардия и предсердный ритм со среднесуточной ЧСС < 5‰ шкалы распределения для данного возраста); 4 – синусовая тахикардия; 5 – суправентрикулярные тахикардии (СВТ) (пароксизмальные и постоянные формы); 6 – экстрасистолия (суправентрикулярная и желудочковая); 7 – атриовентрикулярная блокада (АВБ) I–II степени (среднесуточная ЧСС по данным СМЭКГ соответствует возрастной норме); 8 – АВБ III степени.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0 for Windows. Нормальность законов распределения числовых показателей проверяли при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении признаков данные были представлены в виде ($M \pm SD$), где M – среднее, а SD – стандартное квадратичное отклонение. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для оценки достоверности различий независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Для оценки достоверности различий зависимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Определение достоверности различий качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биометрические и дооперационные ультразвуковые параметры и данные катетеризации на этапах гемодинамической коррекции ВПС представлены в табл. 2.

Таблица 1
Table 2

Биометрические и дооперационные ультразвуковые параметры и данные катетеризации на этапах гемодинамической коррекции ВПС
Biometric and preoperative ultrasound and catheterization data at the stages of hemodynamic management of heart defect (HMHD), total cavopulmonary connection (TCC) and fenestration closure

Parameter	HMHD, $n = 70$	TCC, $n = 70$	Fenestration closure, $n = 65$
Gender, b/g	37/33	37/3	35/30
Age, months	15,5 ± 19,49	47,17 ± 17,95	72,87 ± 42,11
Weight, kg	8,63 ± 3,79	17,13 ± 6,2	19,1 ± 7,15
SpO_2	75,04 ± 9,03	79,51 ± 5,87	84,45 ± 5,24
Mean pulmonary arterial pressure, mm of mercury	14,16 ± 8,49	9,81 ± 4,35	8,71 ± 2,65

Окончание табл. 2
End of table 2

Parameter	HMHD, $n = 70$	TCC, $n = 70$	Fenestration closure, $n = 65$
Preload FUVH, mm of mercury	6,62 ± 3,45	7,81 ± 2,34	6,42 ± 2,09
EF FUVH	67,48 ± 8,07	64,83 ± 7,59	61,33 ± 6,91
Rp	1,26 ± 0,59	1,07 ± 0,66	1,09 ± 0,53
Rs	9,88 ± 4,59	13,04 ± 6,44	12,12 ± 4,22

Note: *n* – number of patient, b – boys, g – girls.

Среди обследованных пациентов были зарегистрированы 3 (4,3%) случая летальности после операции Фонтена, из которых одна ранняя (в пределах 30 сут после операции, причина – острая сердечно-легочная недостаточность) и две поздних по причине прогрессирующего венозного тромбоза (через 3,5 и 6 мес после операции). На I этапе только у одного пациента (1,4%) в раннем послеоперационном периоде (на 7-е и 15-е сут) было зарегистрировано два пароксизма суправентрикулярной тахикардии, купированные болюсным введением кордарона.

На II этапе гемодинамической коррекции порока сердца (ДКПС) нарушения ритма и проводимости сердца были зарегистрированы у 15 (20%) пациентов, из них у 7 (10%) при поступлении в клинику до выполнения операции ДКПС (табл. 3). После выполнения ДКПС вновь возникшие нарушения ритма и проводимости зарегистрированы у 8 (8,6%) пациентов, у 6 (6,5%) они сохранились, у 56 (80%) не регистрировались.

Таблица 3
Table 3

Структура и частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца на этапах гемодинамической коррекции детей с ФЕЖС
Structure and incidence of rhythm disturbances and cardiac conduction at the stages of hemodynamic management of children with FUVH

Arrhythmia structure	I stage, *n* (%)	II stage		III stage		IV stage (fenestration closure)	
		before, *n* (%)	after, *n* (%)	before, *n* (%)	after, *n* (%)	before, *n* (%)	after, *n* (%)
Sinus rhythm	51 (98,1)	63 (90)	56 (80)	57 (81,4)	34 (48,6)	25 (38)	27 (41,5)
Non-sinus rhythm	–	5 (7,2)	6 (8,6)	6 (8,6)	9 (12,8)	8 (12)	9 (13,8)
Bradyarrhythmia	–	–	2 (2,8)	–	9 (12,8)	11 (16,9)	11 (16,9)
Sinus node tachycardia	–	–	2 (2,8)	–	5 (7,2)	10 (15,3)	6 (9,2)
SVT	1 (1,9)	1 (1,4)	–	–	6 (8,7)	3 (4,6)	2 (3,0)
Ectopic heartbeat	–	–	1 (1,4)	2 (2,8)	2 (2,8)	3 (4,6)	3 (4,6)
Atrioventricular block I–II st.	–	–	–	2 (2,8)	2 (2,8)	1 (1,5)	3 (4,6)
Atrioventricular block III st.	–	1 (1,4)	3 (4,4)	3 (4,4)	3 (4,4)	4 (6,10)	4 (6,1)
Total number of patients	52	70	70	70	70	65	65

Note: *n* – number of patients, SVT – supraventricular tachycardia.

На III этапе гемодинамической коррекции (ТКПС) детей с ФЕЖС нарушения ритма и проводимости сердца были зарегистрированы у 36 (51,4%) прооперированных пациентов, что было статистически значимо больше, чем на предыдущем этапе ($\chi^2 = 13,6$; $p < 0,05$). До проведения операции ТКПС структура аритмий практически не отличалась от аналогичной после проведения II этапа гемодинамической коррекции (см. табл. 3).

Структура аритмий после проведения операции ТКПС представлена в табл. 3. Синусовая тахикардия, выявленная в этой группе пациентов, была расценена как проявление активации симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне сердечной недостаточности в послеоперационном периоде, во время лечения которой отмечалось урежение ЧСС. Только у двух пациентов потребовалось дополнительное назначение анаприлина для контроля ЧСС. Следует отметить, что на этом этапе гемодинамической коррекции брадиаритмии диагностированы только после проведения ТКПС. Из девяти пациентов этой группы у четырех была выявлена синусовая брадикардия, у остальных брадиаритмия была представлена предсердным ритмом со среднесуточной ЧСС ниже возрастной нормы.

В группе пациентов с несинусовым ритмом у пяти пациентов данные изменения присутствовали ранее, причем у четырех из них предсердный ритм обусловлен наличием изомеризма. У оставшихся четырех пациентов предсердный ритм был диагностирован после оперативного вмешательства. У двух пациентов сохранялась экстрасистолия, выявленная до проведения ТКПС, причем у одного отмечалось уменьшение эктопической активности ЖЭС (с 2 до 0,5%), а у другого активность СВЭС осталась на прежнем уровне – 16%. У двух пациентов сохранялась АВБ, причем у одного из них выявлено прогрессирование АВБ с I до II степени. (Мобитц 2). У двух пациентов с АВБ III степени была выполнена имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС).

Среди представленных пациентов были дети, кому операция Фонтена была выполнена в возрасте старше 4 лет, – 20 (28,6%) человек, причем самому старшему было 18 лет. У большинства этих пациентов (15 из 20) не обнаружено синусового ритма после проведения ТКПС. Следует отметить, что только в четырех случаях отсутствие синусового ритма можно было объяснить анатомическими особенностями строения проводящей системы сердца (изомеризмом). Среди пяти человек с синусовым ритмом у двух ЧСС соответствовала возрастным нормам, у остальных регистрировалась брадикардия. Через 12 мес после выполнения ТКПС у одного пациента этой группы, у которого ранее не выявили нарушения ритма сердца (НРС), была констатирована предсердная брадикардия.

Таким образом, после выполнения ТКПС вновь возникшие нарушения ритма и проводимости сердца зарегистрированы у 23 (32,9%) пациентов, у 13 (18,5%) они сохранились, у 34 (48,6%) не регистрировались.

На IV этапе гемодинамической коррекции нарушения ритма и проводимости сердца были зарегистрированы соответственно у 40 (61%) и 38 (58%) пациентов до и после закрытия фенестрации, структура которых представлена в табл. 3. До закрытия фенестрации нарушения ритма и проводимости сердца практически были сравнимы по частоте встречаемости с аналогичными нарушениями, выявленным после проведения III этапа (ТКПС). Обращает на себя внимание группа детей с брадиаритмиями: у большинства пациентов этой группы (9 из 11) брадиаритмия появилась в первые дни после наложения ТКПС и была представлена замедленным предсердным или узловым ритмом. В динамике среди этих девяти человек у одного ребенка было отмечено прогрессирование брадикардии в виде увеличения пауз ритма более 2,5 с, симптомности, появления эпизодов слабости, утомляемости, что потребовало имплантации ЭКС вместе с закрытием фенестрации. Всем пациентам с предсердной тахикардией до закрытия фенестрации была назначена терапия: двум – анаприлин, одному – дигоксин. На фоне лечения в течение 2–3 нед среднесуточная ЧСС снизилась до нормальных цифр.

После закрытия фенестрации структура нарушений ритма и проводимости практически не изменилась (см. табл. 3). Среди пациентов, имевших синусовую тахикардию до закрытия фенестрации, у 2/3 детей среднесуточная ЧСС продолжала превышать возрастные показатели. У одного ребенка после закрытия фенестрации появилась синусовая брадикардия, у двух, изначально имевших брадикардию, регистрировался синусовый ритм с нормальной ЧСС. К группе пациентов с АВБ I–II степени добавилось два ребенка.

Через 12–24 мес после наложения ТКПС в динамике был обследован 31 (42,3%) пациент, структура и частота нарушений ритма и проводимости сердца представлены в табл. 4.

Таблица 4
Table 4

Структура и частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца у детей с ФЕЖС после выполнения гемодинамической коррекции в динамике
Structure and incidence of rhythm disturbances and cardiac conduction in children with FUVH after hemodynamic management over time

Arrhythmia structure	12–24 months, *n* (%)	25–30 months, *n* (%)
Sinus rhythm	14 (45,3)	17 (51,5)
Non-sinus rhythm	5 (16,1)	1(3,0)
Bradyarrhythmia	4 (12,9)	8 (24,3)
Sinus node tachycardia	5 (16,1)	4 (12,2)
SVT	1 (3,2)	1 (3,0)
Complete atrioventricular block	1 (3,2)	–
Ectopic heartbeat	1 (3,2)	1 (3,0)
Atrioventricular block 1–2 stage		1 (3,0)
Total number of patients	31	33

Аритмии были зарегистрированы у 17 (54,8%) пациентов. Среди пациентов с синусовой тахикардией, которая была выявлена у пяти детей, только в двух случаях понадобилось назначение анаприлина. На фоне препарата отмечалось урежение ритма сердца до нормальных цифр. Новые случай НРС (предсердный ритм) был обнаружен только у одного пациента, у которого на всех этапах гемодинамической коррекции регистрировался синусовый ритм с адекватной ЧСС. У

остальных 16 пациентов выявленное НРС регистрировались ранее.

Через 25–30 мес в динамике было обследовано 33 (47,1%) пациента (см. табл. 4). При сравнении данных по частоте встречаемости анализируемых показателей с предыдущим этапом обследования изменения были констатированы в основном в группах детей с несинусовым ритмом и брадиаритмиями. Уменьшилось количество пациентов с предсердным ритмом с пяти до одного вследствие появления у них брадиаритмии.

С целью поиска причин, вероятнее всего ассоциированных с развитием аритмий на этапах гемодинамической коррекции ВПС с ФЕЖС, был проведен дополнительный анализ. В качестве вероятных факторов рассматривались следующие: возраст на момент операции ДКПА и ТКПС, среднее давление в легочной артерии, сатурация кислорода в капиллярной крови, конечно-диастолическое давление (КДД) и сократительная способность ФЕЖС, сопротивление малого и большого круга кровообращения, морфология системного желудочка (правый или левый), наличие аритмии при выписке из стационара и функциональный класс пациента. Следует отметить, что такие показатели, как среднее давление в ЛА, КДД ФЕЖС, сопротивление малого и большого круга кровообращения измерялись по данным катетеризации до проведения оперативных вмешательств. Сатурацию кислорода в капиллярной крови и сократительную способность ФЕЖС оценивали до и через 5–7 сут после операции.

Обнаружено, что в группе детей с нарушениями ритма сердца по сравнению с детьми без аритмии отмечались статистически значимое снижение сатурации кислорода в капиллярной крови ((73 ± 12)% и (81 ± 4)% соответственно, $p < 0,05$) и повышение среднего давления в ЛА после проведения операции ТКПС ((9,6 ± 4,2)% и (11,5 ± 5,8)% соответственно, $p < 0,05$). Следует отметить, что после закрытия фенестрации данные изменения в анализируемых группах были нивелированы. Можно предположить, что одной из причин возникновения аритмии после выполнения операции Фонтена является гипоксия, которая рассматривается как один из патогенетических механизмов в развитии и прогрессировании аритмий и нарушений гемодинамики у детей с ФЕЖС. Обращает на себя внимание тот факт, что средний возраст пациентов с аритмиями в группе пациентов после ТКПС и, соответственно, после закрытия фенестрации был статистически значимо выше, чем в группе детей без аритмий ((72 ± 43) и (52 ± 27) мес соответственно, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время возросло количество операций у пациентов с ФЕЖС. Нарушения ритма являются одним из основных факторов риска развития заболеваемости и функциональных расстройств после операции Фонтена. Отсутствие у пациентов с ФЕЖС синусового ритма, потеря атриовентрикулярной синхронности приводят к снижению сердечного выброса и, как следствие, ухудшают прогноз в долгосрочной перспективе.

По данным различных источников, распространенность предсердных аритмий после проведения операций Фонтена варьирует в пределах 10–40%. В структуре нарушений ритма преобладают дисфункции синусового узла, связанные с брадиаритмиями, а также наджелудочковые тахикардии (узловая эктопическая, фибрилляция предсердий (ФП) (мерцательная эктопическая тахикардия), внутрипредсердная тахикардия re-entry) [11–14].

Среди наших пациентов после выполнения операции Фонтена структура нарушений ритма и проводимости сердца соответствовала данным зарубежных коллег, за исключением отсутствия ФП и пароксизмальных тахикардий re-entry в раннем послеоперационном периоде. Выявлен эпизод фибрилляции предсердий у пациентки на этапе эндоваскулярного закрытия фенестрации, который был успешно купирован внутривенно назначением дигоксина. При анализе частоты встречаемости нарушений ритма и проводимости в данном исследовании преобладали пациенты с брадиаритмиями и несинусовым ритмом, включающим в себя предсердный, узловой ритм, атриовентрикулярную диссоциацию. Хотелось бы отметить, что у четырех пациентов с предсердным ритмом, наряду с ФЕЖС, был диагностирован синдром гетеротаксии с левым изомеризмом, при котором отсутствие синусового ритма является анатомической особенностью строения проводящей системы сердца.

Многие авторы считают, что причиной дисфункции синусового узла является непосредственная его интраоперационная травма во время создания анастомоза или нарушение его кровоснабжения [11, 13]. Дисфункция синусового узла может быть пусковым механизмом в развитии предсердной тахикардии re-entry и предрасполагающим фактором в развитии трепетания предсердий [11, 13]. У ряда пациентов с прогрессированием дисфункции синусового узла необходима имплантация ЭКС. В случае имплантации ЭКС предпочтительным является режим DDD, что улучшает легочный венозный возврат

и сердечный выброс [15]. Среди данных пациентов имплантация ЭКС в режиме DDD в связи с прогрессированием дисфункции синусового узла понадобилась двум пациентам – одному на этапе ТКПС и одному на этапе закрытия фенестрации.

Несмотря на тот факт, что довольно часто после операции Фонтена возникают нарушения ритма и проводимости сердца, по данным ряда авторов, свобода от брадиаритмий после проведения операции Фонтена в течение 5 лет наблюдения составляет 83% и 73% в течение 10 лет [16].

Кроме брадиаритмий предсердные тахиаритмии являются одной из проблем, которая может привести к ухудшению состояния гемодинамики, и увеличивают риск внезапной смерти у детей с ВПС и, в частности, с ФЕЖС [17]. Кроме того, предсердные тахикардии в виде трепетания предсердий повышают риск тромбозов и внезапной смерти и ухудшают гемодинамику у пациентов с гемодинамикой Фонтена [18].

В данном исследовании присутствовали пациенты с предсердными тахикардиями, которые возникали на всех этапах гемодинамической коррекции ФЕЖС. У большинства этих детей среднесуточная ЧСС, по данным СМЭКГ, незначительно превышала возрастные показатели (не более 20% от возрастной нормы) и не требовала медикаментозного вмешательства. По данным различных исследований, наиболее часто послеоперационная суправентрикулярная тахикардия регистрируется у пациентов с экстракардиальным Фонтеном с синдромом гетеротаксии и дисфункцией системного желудочка [19]. Среди данных пациентов с гетеротаксией только у двух из пяти после наложения ТКПС была зарегистрирована предсердная тахикардия с незначительным увеличением среднесуточной ЧСС (не более 20% относительно возрастных нормативов).

По данным ряда авторов, после операции Фонтена СВТ была зарегистрирована в 5,5% случаев [15]. Общая свобода от СВТ по сравнению с брадиаритмиями была больше и через 5 и 10 лет составила 94 и 90% соответственно [16]. Развитию внутрипредсердной тахикардии re-entry способствуют прогрессивное растяжение стенки предсердий, а также наличие внутрипредсердных шовных линий [12, 14], что в большей степени относится к пациентам с интракардиальным Фонтеном [12, 20].

Большинство центров докладывают о более низком уровне возникновения послеоперационных предсердных тахикардий у пациентов с экстракардиальным кондуитом, однако полностью миновать это осложнения на настоящем этапе не удается, о чем свидетельствуют и данные нашей клиники. Частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца после выполнения операции экстракардиального Фонтена составила 51,4%. Следует отметить, что в динамике через 12 и 30 мес аритмии присутствовали у тех пациентов, у которых данные нарушения были выявлены после наложения ТКПС. Представленные данные пока немногочисленны в силу того, что не все пациенты достигли анализируемых периодов наблюдения, тем не менее можно соотнести их с результатами ряда авторов. В частности, в работе немецких коллег, которые проанализировали факторы риска возникновения ранних СВТ после операции Фонтена, наличие аритмии при выписке из стационара вносит свой вклад в возникновение аритмий в будущем [6].

Сравнительные данные о частоте аритмии после экстракардиального и латерального Фонтена весьма противоречивы. Коллеги из Словацкой клиники провели ретроспективный анализ случаев возникновения аритмий в течение одного года после операции Фонтена с использованием различных модификаций (латеральный тоннель, или экстракардиальный кондуит). В ходе исследования установлено, что количество аритмий, возникающих в раннем послеоперационном периоде, достоверно не различалось, и наиболее частым нарушением ритмовождения был узловой ритм [7]. Напротив, данные, представленные клиникой Берлинского кардиоцентра, продемонстрировали, что в раннем послеоперационном периоде у пациентов с экстракардиальным Фонтеном по сравнению с пациентами, перенесшими внутрипредсердный Фонтен, статистически значимо выше доля сохранения синусового ритма – 86 и 50% больных соответственно ($p < 0{,}001$). Также отмечены существенное снижение количества пациентов с дисфункцией синусового узла и, как следствие, необходимость имплантации ЭКС в группе с экстракардиальным Фонтеном [8].

M. Dilawar с соавт. [21] продемонстрировали, что дисфункция синусового узла встречается гораздо чаще у пациентов после экстракардиального Фонтена (59%), тогда как у пациентов у внутрипредсердным тоннелем она была выявлена только в 21% случаев. Данный факт авторы объяснили более длительным (в два раза) наблюдением пациентов с экстракардиальным Фонтеном. По результатам одного крупного исследования [22], где был проведен анализ 520 пациентов, которым были выполнены разные модификации операции Фонтена, показано, что встречаемость аритмий выявлена в 19% случаев у пациентов с

латеральным Фонтеном и только в 2% случаях с экстракардиальным кондуитом. Авторы отмечают, что возникновение нарушений ритма увеличивается с возрастом пациента, и необходимо дальнейшее перспективное наблюдение для оценки отдаленных результатов. P.A. Anderson с соавт. утверждают, что в случае выполнения операции Фонтена в возрасте до 3 лет синусовый ритм сохраняется в 70–74% случаев, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами более старшего возраста (62%). Эти данные были представлены после анализа исходов оперативного лечения у 546 пациентов из различных клиник США [23]. Представленные в статье данные соответствуют этим результатам. В группе пациентов с аритмиями возраст выполнения ТКПС был значимо выше, чем у пациентов без нарушений ритма сердца ($p < 0,05$).

При лечении аритмий у больных после операции Фонтена могут применяться различные методы: медикаментозная терапия, радиочастотная аблация, имплантация антиаритмических устройств [24–26]. Антиаритмические препараты у больных после Фонтена следует использовать с осторожностью. Возможности фармакологического контроля предсердных тахикардий re-entry достаточно ограничены – эффективность терапии, в том числе и частичная, редко достигает 70% [27]. Моно- или комбинированная антиаритмическая терапия предсердных тахиаритмий re-entry включает блокаторы Na-каналов, β-адреноблокаторы, блокаторы калиевых каналов, антагонисты кальция, дигоксин. Наибольшее распространение с точки зрения эффективности и минимального негативного влияния на сократительную функцию ФЕЖС получило использование блокаторов Na-каналов (I класс, подгруппа C) и K-каналов (амиодарон, соталол) [27]. В случае невозможности медикаментозного контроля тахиаримии или развития побочных эффектов от терапии антиаритмическими препаратами показано выполнение катетерной радиочастотной аблации субстрата аритмии, которая доказала свою эффективность и безопасность в том числе и у детей до года [28–30]. В данном исследовании присутствовали пациенты с предсердными тахикардиями, возникшими после проведения операции Фонтена, но им не потребовалось проведение радиочастотной аблации. Только двум пациентам была назначена терапия соталексом с положительным эффектом к моменту выписка из стационара. У остальных детей среднесуточная ЧСС по данным СМЭКГ незначительно превышала возрастные показатели. Синдром слабости синусового узла может стать показанием для имплантации электрокардиостимулятора. Это происходит в случае наличия «синдрома тахи-брадикардии» и при установлении связи симптомов с несоответствующей возрасту брадикардией [30], что достаточно проблематично для пациентов с ФЕЖС после разделения кругов кровообращения, так как использование стандартных подходов для диагностики брадикардии у таких пациентов, очевидно, не является правильным.

ВЫВОДЫ

У пациентов с экстракардиальной операцией Фонтена на всех этапах гемодинамической коррекции возникали нарушения ритма и проводимости сердца. Свобода от аритмий составила 98,1% (I этап), 80% (II этап), 48,6% (III этап) и 41,5% (IV этап).

Начиная со II этапа гемодинамической коррекции, у пациентов с функционально единственным желудочком сердца наиболее частыми аритмиями были дисфункции синусового узла в виде брадиаритмий и предсердного ритма.

После проведения операции Фонтена в группе пациентов с НРС, в отличие от пациентов без аритмии, отмечались статистически значимое снижение сатурации кислорода в капиллярной крови и повышение среднего давления в ЛА, что может быть обусловлено гипоксией, которая рассматривается как один из патогенетических механизмов в развитии и прогрессировании аритмии и нарушения гемодинамики при ФЕЖС.

Средний возраст пациентов с аритмиями в группе пациентов после операции Фонтена и, соответственно после закрытия фенестрации, был статистически значимо выше, чем в группе детей без аритмий, что может быть связано с наличием длительно существующей объемной перегрузки сердца после выполнения II этапа гемодинамической коррекции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным комитетом по этике НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН (г. Томск).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rękawek J., Kansy A., Miszak-Knecht M. et al. Risk factors for cardiac arrhythmias in children with congenital heart disease after surgical intervention in the early postoperative period. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007; 133 (4): 900–904.
2. Walsh E.P. Interventional electrophysiology in patient with congenital heart disease. *Circulation*. 2007; 115: 3224–3234.
3. Mavroudis C., Backer C.L. Pediatric cardiac surgery. 3rd ed. Mosby, 2003: 875.
4. Hancock Friesen C.L., Forbess J.M. Surgical management of the single ventricle. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2002; 16: 47–68.
5. Petit C.J. Staged single-ventricle palliation in 2011: outcomes and expectations. *Congenit Heart Dis*. 2011; 6 (5): 406–416.
6. Nurnberg J.H., Ovroutski S., Alexi-Meskishvili V. et al. New onset arrhythmias after the extracardiac conduit Fontan operation compared with the intraatrial lateral tunnel procedure: early and midterm results. *Ann. Thorac. Surg*. 2004; 78: 1979–1988.
7. Hakacova N., Lakomy M., Kovacikova L. et al. Arrhythmias after Fontan operation: comparison of lateral tunnel and extracardiac conduit. *Journal of Electrocardiology*. 2008; 41: 173–177.
8. Тупикина А.А., Плотникова И.В., Ковалев И.А. и др. Определение толерантности к физической нагрузке у здоровых детей с использованием модифицированного Гарвардского степ-теста. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 30 (4): 36–39. [Tupikina A.A., Plotnikova I.V., Kovalev I.A. et al. Determination of exercise tolerance in healthy children using the modified Harvard step test. *Siberian Medical Journal*. 2015; 30 (4): 36–39 (in Russ.)].
9. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 3-е изд. М.: Медпрактика, 2008: 456. [Makarov L.M. Holter monitoring. 3rd ed. M.: Medpraktika Publ., 2008: 456 (in Russ.)].
10. Аритмии у детей. Атлас электрокардиограмм; под ред. М.А. Школьниковой. М.: ИД «Медпрактика-М», 2006; 148. [Arrhythmia in children. The atlas of electrocardiograms; ed. M.A. Schoolboy. M.: Publishing house «Medpraktika-M», 2006; 148 (in Russ.)].
11. Cohen M.I., Wernovsky G., Vetter V.L. et al. Sinus node function after a systematically staged Fontan procedure. *Circulation*. 1998; 98(suppl. II): 352–383.
12. Fishberger S.B., Wernovsky G., Gentles T. et al. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1997; 113: 80–86.
13. Manning P.B., Mayer J.E., Wernovsky G. et al. Staged operation to Fontan increases the incidence of sinoatrial node dysfunction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1996; 111: 833–840.
14. Durongpisikul K., Porter C., Cetta F. et al. Predictors of early- and late-onset supraventricular tachyarrhythmias after Fontan operation. *Circulation*. 1998; 98: 1099–1107.
15. Drago F., Silvetti M.S., Grutter G., De Santis A. Long term management of atrial arrhythmias in young patients with sick sinus syndrome undergoing early operation to correct congenital heart disease. *Europace*. 2006; 8: 488–494.
16. Kaulitz R., Hofbeck M. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. *Arch. Dis. Child*. 2005; 90: 757–762.
17. Durongpisitkul K., Porter C.J., Cetta F. et al. Predictors of early- and late-onset supraventricular tachyarrhythmias after Fontan operation. *Circulation*. 1998; 98: 1099–1107.
18. Ghai A., Harris L., Harrison D.A. et al. Outcomes of late atrial tachyarrhythmias in adults after the Fontan operation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001; 37: 585–592.
19. Chowdhury U.K., Airan B., Kothari S.S. et al. Specific issues after extracardiac fontan operation: ventricular function, growth potential, arrhythmia, and thromboembolism. *Ann. Thorac. Surg*. 2005; 80 (2): 665–672.
20. Cecchin F., Johnsrude C.L., Perry J.C. et al. Effect of age and surgical technique on symptomatic arrhythmias after the Fontan procedur. *Am. J. Cardiol*. 1995; 76: 386–391.
21. Dilawar M., Bradley S.M., Saul J.P. et al. Sinus node dysfunction after intraatrial lateral tunnel and extracardiac conduit Fontan procedures. *Pediatr. Cardiol*. 2003; 24: 284–288.
22. Stephenson E.A., Lu M., Berul C.I. et al. Arrhythmias in a contemporary Fontan cohort: prevalence and clinical associations in a multicenter cross-sectional study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 56: 890–896.
23. Anderson P.A., Sleeper L.A., Mahony L. et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52 (2): 85–98.
24. Guccione P., Paul T., Garson A. et al. Long-term follow up of amiodarone therapy in the young: continued efficacy, unimpaired growth, moderate side effects. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1990; 15: 1118–1124.
25. Beuafort-Krol G.C.M., Bink-Boelkens Th.E. Effectiveness of sotalol for atrial flutter in children after surgery for congenital heart disease. *Am. J. Cardiol*. 1997; 79: 92–94.
26. Chetaille P., Walsh E.P., Triedman J.K. Outcomes of radiofrequency catheter ablation of atrioventricular reciprocating tachycardia in patients with congenital heart diseas. *Heart Rhythm*. 2004; 1: 168–173.
27. Fujta S., Takahashi K., Takeuchi D. et al. Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation. *J. of Cardiology*. 2009; 53: 410–416.
28. Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И., Попов С.В. и др. Клиническая эффективность радиочастотной абляции и ее влияние на внутрисердечную гемодинамику у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2004; 4: 16–17. [Kovalev I.A., Marcinkevich G.I., Popov S.V. Clinical effectiveness of radiofrequency ablation and its influence on intracardiac hemodynamics in children. *Pacific Medical Journal*. 2004; 4: 16–17 (in Russ.)].

29. Попов С.В., Свинцова Л.И., Ковалев И.А. и др. Эффективность эндокардиальной радиочастотной абляции тахиаритмий у детей первого года жизни. *Вестник аритмологии*. 2012; 67: 5–10. [Popov S.V., Svintsova L.I., Kovalev I.A. Efficiency of endocardial radiofrequency ablation of tachyarrhythmias in children of the first year of life. *Herald of Arrhythmology*. 2012; 67: 5–10 (in Russ.)].

30. Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G. et al. European Heart Rhythm Association, Association for European Paediatric and Congenital Cardiology: Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group Joint Consensus Statement. *Europace*. 2013; 15 (9): 1337–1382.

Поступила в редакцию 22.12.2017
Подписана в печать 24.04.2018

Плотникова Ирина Владимировна, д-р мед. наук, руководитель отделения детской кардиологии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Свинцова Лилия Ивановна, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Саушкин Виктор Вячеславович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Ковалев Игорь Александрович, д-р мед. наук, профессор, зам. главного врача, НИКИ педиатрии им. академика Е.Ю. Вельтищева, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

(✉) **Джаффарова Ольга Юрьевна**, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

УДК 616.12-008.318:616.124-092]-053.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-60–70
For citation: Plotnikova I.V., Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I., Saushkin V.V., Kovalev I.A. Arrhythmias in children with a single ventricle. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 60–70.

Arrhythmias in children with a single ventricle

Plotnikova I.V.[1], Dzhaffarova O.Yu.[1], Svintsova L.I.[1], Saushkin V.V.[1], Kovalev I.A.[2]

[1] Research Institute Cardiology, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy of Sciences (RAS)
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

[2] Research and Clinical Institute for Pediatrics
2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The paper presents prevalence and disturbances of cardiac rhythm and conduction in children with a single ventricle (SV) at different stages of hemodynamic defect correction. It also analyzes risk factors of arrhythmia.

Materials and methods. A total of 70 patients with SV was performed all stages of hemodynamic correction of defect. To assess disorders of rhythm and conduction, echocardiography, pulseoxymetry, cardiac catheterization, pulmonary angiography, ECG, and Holter monitoring were performed before and after surgery on all children at every stage of hemodynamic correction.

Results. Absence of heart rhythm disturbances (HRD) at 1st stage of hemodynamic correction was 98.1%, at 2nd – 80%, at 3rd – 48.6% and at 4th – 41.5%. Sinus node dysfunction is the most often HRD from the second stage of hemodynamic correction. Statistical analysis showed significant decrease of saturation ((73 ± 12) и (81 ± 4)% correspondingly, $p < 0.05$) and increase of average pressure in the pulmonary artery after TCPC ((9.6 ±

4.2) and (11.5 ± 5.8)% correspondingly, $p < 0.05$) in children with heart rhythm disturbances in comparison to children without arrhythmias. The average age of children with arrhythmias after TCPC and after fenestration closure, correspondingly, was significantly higher than in the group of children without arrhythmias ((72 ± 43) mon and (52 ± 27) mon correspondingly, $p < 0.05$). Studies of arrhythmias in children with SV require follow-up as they significantly influence on the disease and life quality.

Key words: postoperative arrhythmias, children, single ventricle, stages of hemodynamic correction of congenital heart diseases.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the Research Institute Cardiology.

Received 22.12.2017
Accepted 24.04.2018

Plotnikova IrinaV., DM, Head of the Department of Pediatric Cardiology, Research Institute Cardiology, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Dzhaffarova Olga Yu., PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Cardiology, Research Institute Cardiology, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Svintsova Liliya I., PhD, Leading Researcher, Department of Pediatric Cardiology, Research Institute Cardiology, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Saushkin Vyacheslav V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Radionuclide Research Methods, Research Institute Cardiology, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Kovalev Igor A., DM, Professor, Deputy Chief Physician, Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Dzhaffarova Olga Yu.**, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

УДК 616.89-008.434-085.21:577.112.387.4:612.821
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-71–79
Для цитирования: Поляков В.М., Рычкова Л.В., Белогорова Т.А., Михнович В.И., Бугун О.В., Бердина О.Н., Прохорова Ж.В., Тетерина Т.А., Лебедева Л.Н., Колесникова Л.И. Влияние применения L-триптофана на динамику когнитивных функций в комплексной терапии задержек психоречевого развития у детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 71–79.

Влияние применения L-триптофана на динамику когнитивных функций в комплексной терапии задержек психоречевого развития у детей

Поляков В.М.[1, 2], Рычкова Л.В.[1, 2], Белогорова Т.А.[1], Михнович В.И.[1], Бугун О.В.[1], Бердина О.Н.[1], Прохорова Ж.В.[1], Тетерина Т.А.[1], Лебедева Л.Н.[1], Колесникова Л.И.[1]

[1] *Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ)*
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

[2] *Иркутский государственный университет (ИГУ)*
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценка способности L-триптофана, применяемого в комплексной терапии задержек психоречевого развития у детей, влиять на динамику показателей когнитивной деятельности.

Материалы и методы. В исследование включены 80 детей в возрасте 3–7 лет с задержкой психоречевого развития (ЗПРР). Основную группу составили 37 детей (25 мальчиков и 12 девочек), контрольную группу – 43 пациента (30 мальчиков и 13 девочек). Обе группы детей были сопоставимы по полу, возрасту, степени речевой и когнитивной недостаточности, уровню интеллекта. Пациентами основной группы на фоне стандартной терапии дополнительно осуществлялся прием L-триптофана в суточной дозе 25–50 мг/кг в зависимости от возраста в течение 14 дней. Пациенты контрольной группы были пролечены только по стандартной схеме терапии ЗПРР. Оценка динамики когнитивных функций проводилась с помощью психодиагностических тестов на входе и выходе пациентов из данного исследования. Значимость различий рассчитывали с учетом критического значения $p < 0,05$.

Результаты. В результате проведения исследования были получены данные о том, что триптофан избирательно влияет на динамику показателей когнитивной деятельности при задержках психоречевого развития у детей. Так, при исследовании состояния когнитивных функций у детей с ЗПРР до и после курса терапии, включающей прием L-триптофана, отмечены значительное улучшение зрительной памяти ($p < 0,001$) и повышение продуктивности мышления ($p < 0,001$) относительно аналогичных показателей пациентов, пролеченных без дополнительной фармакологической нагрузки данным препаратом. При этом достоверные отличия выявлены и при межгрупповом сравнении результатов лечения ($p < 0,001$ и $p = 0,026$ соответственно для основной и контрольной групп).

Заключение. Следовательно, введение L-триптофана в комплексную терапию ЗПРР у детей способно заметно улучшить состояние когнитивной деятельности и значительно повысить как эффективность, так и устойчивость результатов лечения, что позволит существенно сократить сроки и кратность госпитализации и финансовые издержки на реабилитацию данной категории пациентов.

Ключевые слова: дети, L-триптофан, задержка психоречевого развития, когнитивные функции.

✉ *Бердина Ольга Николаевна*, e-mail: goodnight_84@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка психоречевого развития (ЗПРР) входит в число наиболее актуальных проблем детской неврологии и смежных с ней дисциплин. Согласно современным представлениям, в основе нарушений нервно-психического развития лежат различные факторы, осложняющие ранний онтогенез: гипоксически-ишемические, токсические, метаболические, инфекционные и травматические поражения нервной системы, недоношенность. Они приводят к парциальному недоразвитию мозговых систем, нарушениям приспособительного поведения и высших психических функций [1–3]. Последствия раннего повреждения могут проявляться спустя месяцы и годы в виде задержки психического развития [4, 5]. По данным ВОЗ, 20% детей страдают нервно-психическими расстройствами, которые в 65–80% случаев носят гипоксически-ишемический характер [6, 7].

Особенности психического развития детей с ЗПРР обусловлены несформированностью интегративной деятельности мозга, что является одним из основных факторов аномального психического развития ребенка. Для многих детей с ЗПРР характерны выраженное нарушение функции произвольного внимания и своеобразная недостаточность памяти и мышления [4, 8].

Общеизвестны трудности и недостаточная эффективность восстановительной терапии у детей с задержкой темпа психоречевого развития. В то же время имеются работы, в которых отмечается положительная роль нейромедиаторов, в частности триптофана, в восстановлении высших психических функций [9]. Триптофан – незаменимая аминокислота, относящаяся к группе ароматических аминокислот, с натрий-независимой транспортной системой. Ее метаболитами являются серотонин, мелатонин, кинуренин, кинуреновая, ксантуреновая, никотиновая кислоты. В организме человека и животных триптофан не синтезируется и поступает преимущественно с белковыми компонентами пищи. Метаболизм триптофана осуществляется несколькими путями. В физиологических условиях не менее 95% триптофана окисляется по кинурениновому пути и около 1% – по серотониновому [10, 11]. Основной путь обмена триптофана связан с процессами сенсорного восприятия в нейрохимических основах обучения и памяти; оказывает ингибиторное влияние на развитие ряда нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы [12–14]. Однако исследований, посвященных изучению влияния триптофана на развитие высших психических функций у детей с задержкой темпов психоречевого развития, ранее не проводилось.

Исходя из вышеизложенного, нами высказана гипотеза о том, что дополнительный прием L-триптофана при стандартном лечении детей с ЗПРР приведет к лучшему восстановлению когнитивных функций.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка способности L-триптофана, применяемого в комплексной терапии ЗПРР у детей, влиять на динамику показателей когнитивной деятельности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое нерандомизированное контролируемое исследование эффективности L-триптофана в терапии когнитивных нарушений при ЗПРР у детей. Обязательным условием для включения пациентов в данное исследование явилось подписание родителями или законными представителями детей информированного согласия.

В исследование были включены 80 пациентов в возрасте 3–7 лет, 55 (68,7%) мальчиков и 25 (31,3%) девочек, с задержками психоречевого развития при нервно-психических заболеваниях. Все дети имели перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза в анамнезе, 25 детей были рождены недоношенными в сроке гестации 36–37 нед. Пациенты были разделены на две группы: основная группа – 37 детей; контрольная группа – 43 ребенка. Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, уровню интеллекта и тяжести когнитивных нарушений.

Критерии включения в исследование: 1) задержка психоречевого развития легкой и умеренной степени (коэффициент интеллекта 50–70 и 35–49 соответственно); 2) возраст детей 3–7 лет. Не включали в исследование больных, имеющих умственную отсталость, тяжелые формы детского церебрального паралича, врожденные пороки развития головного мозга и хромосомные заболевания с выраженным неврологическим дефицитом.

В соответствии с дизайном исследования все пациенты основной группы в дополнение к основной схеме лечения, включающей прием ноотропных, нейрометаболических препаратов, занятия с психологом и логопедом, получали L-триптофан в условиях стационара в течение 14 дней в дозе 25–50 мг/сут. Пациенты контрольной группы были пролечены по основной схеме, не включающей прием L-триптофана.

Оценка динамики показателей когнитивных функций: зрительно-пространственной и слухоречевой (вербальной) памяти, речи и процессов мышления, проводилась дважды: при включении пациентов в исследование и после окончания курса лечения. Применялись следующие психодиагностические тесты: запоминание и воспроизведение двух групп по три слова и двух групп геометрических, пространственно ориентированных фигур, методика запоминания 10 слов, называние любых слов в течение одной минуты (цепные ассоциации), составление рассказа по картинке, составление рассказа по теме, последовательные картинки, четвертый лишний, кубики Кооса.

Статистический анализ полученных результатов проводился на основе пакета программ Biostat и StatSoft Statistica v8.0. При обработке результатов проверяли группы на нормальность распределения исследуемого признака. Исследуемые признаки не подчинялись нормальному распределению, поэтому данные представляли в виде медианы *Me*, межквартильного размаха (диапазон между *Q1* – 25% и *Q3* – 75%) и минимальных и максимальных значений (min–max). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни, используемого для двух независимых выборок. Сравнение количественных показателей выполняли при помощи критерия Вилкоксона. Значения качественных признаков выражались в виде частот, %. Достоверность различий качественных признаков проверялась с помощью критерия χ^2. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и исходные психодиагностические показатели детей основной и контрольной групп представлены в таблице.

Таблица
Table

Исходная демографическая и клиническая характеристика детей с задержкой психоречевого развития
Initial demographic and clinical characteristics of children with mental and speech retardation

Показатель Indicator	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	*p*
Мальчики / Boys Девочки / Girls	25 (67,6) 12 (32,4)	30 (69,8) 13 (30,2)	0,75 0,82
Возраст, годы Age, years	5,0 (4–6)	5,0 (4–6)	0,98
IQ, баллы IQ, points	56,0 (40,5–64,5)	58,0 (42–67)	0,46
Зрительная память, количество фигур Visual memory, number of figures	2,0 (1–3)	2,0 (1–3)	0,98
Слухоречевая память, количество слов Auditory memory, number of words	1,0 (0–2)	1,0 (0–2)	0,96
Речь, количество слов в 1 минуту Speech, number of words in 1 minute	3,0 (2–8)	4,0 (1,5–6)	0,61
Мышление, количество выполненных заданий Thinking, number of completed tasks	2,0 (1–3)	1,0 (1–3)	0,67

Примечание. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных значений, абс. (%); количественные данные – в виде *Me (Q1–Q3)*. IQ – коэффициент интеллекта.
Note. Qualitative features are presented in the form of absolute and relative values, abs. (%); quantitative data – in the form of *Me (Q1–Q3)*. IQ – intelligence quotient.

Как видно из таблицы, не выявлено значимых различий между пациентами основной и контрольной групп по полу, возрасту, уровню интеллекта и исходным психодиагностическим показателям.

При исследовании динамики показателей, когнитивной деятельности у детей с ЗПРР, прошедших курс лечения L-триптофаном, и в контрольной группе со стандартной схемой терапии получены следующие результаты. Так, сравнительный анализ показателей состояния зрительной памяти у детей с ЗПРР, прошедших курс комплексной терапии с использованием L-триптофана, по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля, свидетельствовал о значительном улучшении процессов запоминания, удержания и воспроизведения зрительно-пространственных стимулов (рис. 1).

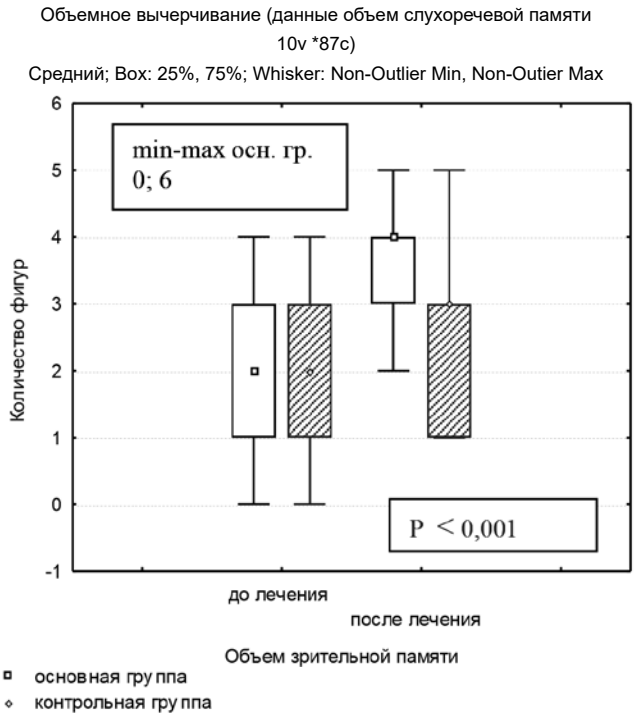


Рис. 1. Динамика состояния зрительной памяти у детей с ЗПРР на фоне курса комплексной терапии, включающей L-триптофан (основная группа), и стандартной схемы лечения (контроль)

Fig. 1. Dynamics of the state of visual memory in children with mental and speech retardation on the background of a course of complex therapy, including L-tryptophan (the main group), and a standard treatment regimen (control)

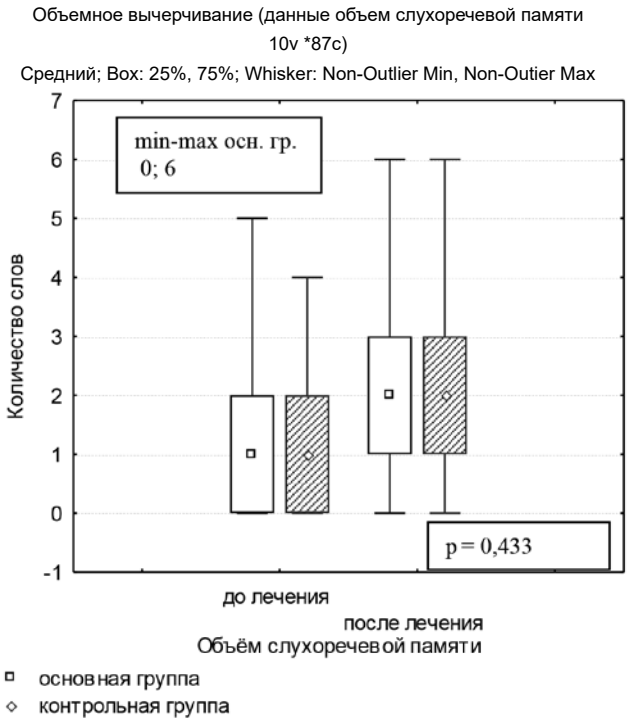


Рис. 2. Динамика состояния слухоречевой памяти у детей с ЗПРР на фоне курса комплексной терапии, включающей L-триптофан (основная группа), и стандартной схемы лечения (контроль)

Fig. 2. Dynamics of the state of auditory memory in children with mental and speech retardation on the background of a course of complex therapy including L-tryptophan (the main group) and a standard treatment regimen (control)

Так, пациенты основной группы показали существенное увеличение объема непосредственного воспроизведения запоминаемых фигур (краткосрочная память) в 2,2 раза по окончании курса терапии: $Me = 2{,}0$ до лечения, $Me = 4{,}0$ после лечения – ($p < 0{,}001$). Заметно снизилось число ошибок при запоминании зрительного материала, особенно ошибок пространственного типа ($p < 0{,}01$). При этом у пациентов контрольной группы отмечалась лишь тенденция к улучшению показателей зрительной памяти (Me выборки составила 2,0 и 3,0 соответственно, $p = 0{,}433$), а количество ошибок при воспроизведении материала практически не менялось. Поэтому различие между показателями зрительно-пространственной памяти в основной и контрольной группе на фоне лечения в целом достигало уровня статистической значимости ($p < 0{,}001$). При исследовании динамики показателей слухоречевой памяти не выявлено значимых изменений у пациентов, получавших L-триптофан в комплексной терапии ЗПРР, и детей контрольной группы до и после лечения (рис. 2).

Однако отчетливая положительная динамика наблюдалась в отношении этих показателей у детей основной группы до и после курса терапии. Так, Me выборки, содержащей данные объема слухоречевой памяти, составляла 1,0 и 2,0 соответственно ($p < 0{,}001$). Однако увеличение объема данного типа памяти не сопровождалось отчетливой положительной динамикой других показателей. Так, число неправильно воспроизведенных слов до и после фармакологической нагрузки L-триптофаном оставалось постоянным. Сдвиг показателей слухоречевой памяти у детей в контрольной группе был менее выражен и не достигал статистически значимых значений: Me выборки, содержащей данные до лечения, составляла 1,0, после лечения – 2,0, а число вербальных ошибок при воспроизведении, так же как и в основной группе, оставалось примерно одинаковым. Вероятно, с этим связано отсутствие значимых различий межгрупповых показателей слухоречевой памяти после проведенной терапии ($p = 0{,}433$).

Относительное повышение речевой активности по ассоциативному тесту (количество слов

в минуту) в результате комплексной терапии у детей с ЗППР отмечалось как в основной группе, с включением L-триптофана, так и в контрольной группе. Заметных различий по результатам теста между группами не обнаружено (рис. 3).

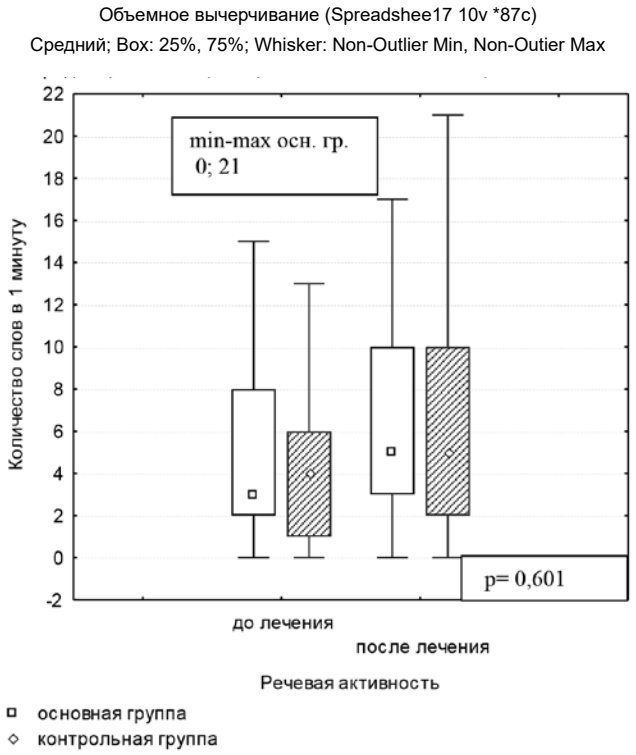


Рис. 3. Динамика состояния речевой функции у детей с ЗПРР на фоне курса комплексной терапии, включающей L-триптофан (основная группа), и стандартной схемы лечения (контроль)

Fig. 3. Dynamics of the state of the speech function in children with children with mental and speech retardation on the background of a course of complex therapy, including L-tryptophan (the main group), and the standard treatment regimen (control)

Медиана выборки, содержащей данные количества актуализированных слов в основной группе до фармакологической нагрузки, составляла 3,0, а после нее – 5,0. Примерно такие же результаты показали и дети с ЗППР контрольной группы, не принимавшей L-триптофан, – 4,0 и 5,0. Не случайно, что достоверных различий в показателях между группами после лечения не выявлено (p = 0,601).

При исследовании динамики показателей продуктивности мышления выявлены значимые изменения у пациентов, получавших L-триптофан в комплексной терапии ЗПРР, по сравнению с группой контроля до и после лечения (рис. 4).

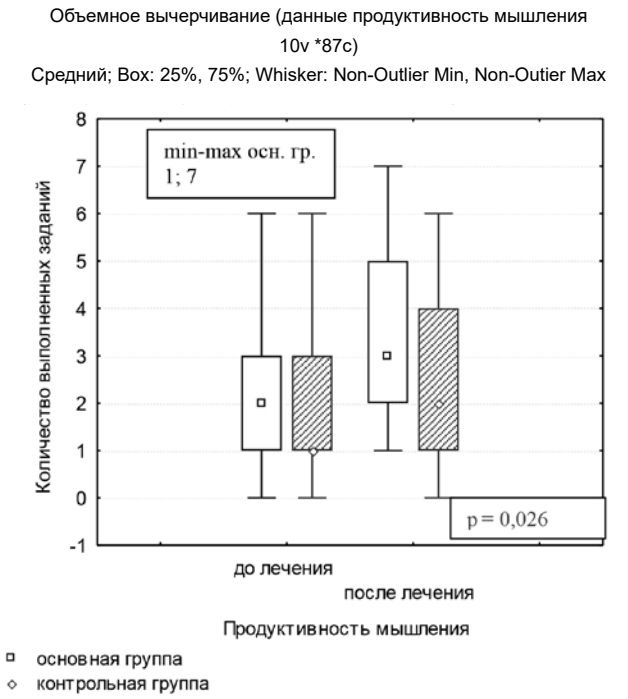


Рис. 4. Динамика состояния функции продуктивности мышления у детей с ЗПРР на фоне курса комплексной терапии, включающей L-триптофан (основная группа), и стандартной схемы лечения (контроль)

Fig. 4. Dynamics of the state of the function of thinking productivity in children with mental and speech retardation on the background of a course of complex therapy, including L-tryptophan (the main group), and a standard treatment regimen (control)

Так, если до начала лечения диапазон выполненных заданий в этой группе варьировал от 0 до 6, то в результате терапии сместился в сторону повышения продуктивности мышления: с 1 до 7. Медиана выборки, содержащей данные выполненных заданий до лечения, составляла 2,0, после лечения – 3,0 ($p < 0,001$). Сдвиг показателей продуктивности мышления у детей в контрольной группе был менее выражен и не достигал статистически значимых значений: диапазон выполненных заданий до лечения, так и после варьировал от 0 до 6; *Me* выборки, содержащей данные выполненных заданий до лечения, составляла 1,0; после лечения – 2,0 ($p = 0,076$). Это свидетельствует о значительных статистических различиях в динамике показателей продуктивности мышления на фоне терапии у пациентов основной и контрольной групп ($p = 0,026$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Новые данные в рамках исследования способности триптофана влиять на динамику показателей когнитивной деятельности при

задержках психоречевого развития подтверждают нашу гипотезу о том, что дополнительный прием L-триптофана при стандартном лечении детей с ЗПРР приведет к лучшему восстановлению когнитивных функций. Так, влияние L-триптофана нашло отражение в улучшении состояния показателей зрительной памяти как в виде увеличения объема зрительной памяти, так и улучшения качества зрительного запоминания. Подобный фармакологический эффект препарата обусловлен участием серотонина, метаболита триптофана, в процессах познания, в том числе зрительно-пространственном восприятии и памяти [15].

Важным является достоверное увеличение продуктивности мышления у детей с ЗПРР, получавших L-триптофан в дополнение к стандартной терапии, в отличие от пациентов, пролеченных без дополнительной фармакологической нагрузки данным препаратом. Такая выраженная положительная динамика продуктивности мышления по сравнению с речью и слухоречевой памятью может объясняться особенностями изучаемых видов мышления – наглядно-действенного и наглядно-образного, в которых ведущими являются зрительный и пространственный компоненты [16]. Через них, вероятно, и реализуется преимущественно фармакологический эффект L-триптофана, что согласуется с проведенными ранее исследованиями [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовое применение L-триптофана в комплексной терапии ЗПРР у детей способствовало заметной положительной динамике показателей когнитивных процессов. Однако фармакологический эффект L-триптофана носил избирательный характер: лучше восстанавливались когнитивные функции, в основе которых лежали зрительно-пространственные представления (зрительная память и наглядно-образное мышление). Таким образом, включение L-триптофана в комплексную терапию ЗПРР у детей позволит значительно повысить эффективность и устойчивость результатов лечения, что даст возможность существенно сократить сроки госпитализации и финансовые издержки на лечение и реабилитацию данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Поляков В.М. – разработка концепции и дизайна, подготовка текста статьи. Рычкова Л.В. – значительный вклад в концепцию статьи. Белогорова Т.А., Михнович В.И. – получение данных, их анализ и интерпретация. Бугун О.В. – одобрение финальной версии статьи. Бердина О.Н. – критический пересмотр статьи. Прохорова Ж.В. – получение данных, их анализ и интерпретация. Тетерина Т.А. – получение данных. Лебедева Л.Н. – статистический анализ полученных данных. Колесникова Л.И. – окончательное утверждение для публикации статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (№ 3 от 31.07.2015).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заваденко Н.Н. Расстройства развития речи у детей: ранняя диагностика и терапия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (12): 119–125. DOI: 10.17116/jnevro2016116121119-125. [Zavadenko N.N. Speech disorders in children: early diag nosis and treatmen. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. C.C. Korsakova – Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2016; 116 (12): 119–125 (in Russ.)]. https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-rsakova/2016/12/1199772982016121119.
2. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Проблемы психосоматической патологии детского возраста. Новосибирск: Наука, 2005: 221. [Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V. Problems of psychosomatic pathology of childhood. Novosibirsk: Novosibirsk: Nauka Publ., 2005; 221 (in Russ.)].
3. Колесников С.И., Иванов В.В., Семенюк А.В. и др. *Беременность и токсиканты*. Новосибирск: Наука, 1986: 160. [Kolesnikov S.I., Ivanov V.V., Semenyuk A.V. et al. Pregnancy and toxicants. Novosibirsk: Nauka Publ., 1986; 160 (in Russ.)].
4. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004: 690–691. [Petrukhin A.S. Petruhin A.S. Neurology of childhood. M: Medicine Publ., 2004; 690–691(in Russ.)].
5. Astrid M.W., Lærum A.M., Reitan S.K. et al. Psychiatric Disorders and General Functioning in Low Birth Weht Adults: A Longitudinal. *Pediatrics*. 2017; 139 (2): 2016–2135. DOI: 10.1542/peds.2016-2135. http://pediatrics.aappublications.org/content/139/2/e20162135.
6. Seo S.Y., Shim G.H., Chey M.J., You S.J. Prognostic factors of neurological outcomes in late-preterm and term infants with perinatal asphyxia. *Korean J. Pediatr.*

2016; 59 (11): 440–445. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.11.440. https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3345/kjp.2016.59.11.440.
7. Adhikari S., Rao K.S. Neurodevelopmental outcome of term infants with perinatal asphyxia with hypoxic ischemic encephalopathy stage II. *Brain Dev.* 2017; 39 (2): 107–111. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.09.005. http://www.brainanddevelopment.com/article/S0387-7604(16)30136-X/fulltext.
8. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2004; 3: 73–79. [Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plasticity of the nervous system. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. C.C. Korsakova – Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov.* 2004; 3: 72–76 (in Russ.)].
9. Hughes J.H., Gallagher P., Stewart M.E. The effects of acute tryptophan depletion on neuropsychological function. *Psychopharmacol.* 2003; 17 (3): 300–309. DOI: 10.1177/02698811030173012. http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02698811030173012.
10. Золотухин М.М. Гидроксилазный путь обмена триптофана в центральной нервной системе млекопитающих. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2009; 2 (26): 16–21. [Zolotuhin M.M. Hydroxylase pathway for the exchange of tryptophan in the central nervous system of mammals. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta – Journal of the Grodno State Medical University.* 2009; 2 (26): 16–21 (in Russ.)].
11. Ахматова Ю.М. Биосинтез незаменимых аминокислот. *Медицинская биохимия: первые шаги в науке.* 2015; 1: 10–17. [Akhmatova Yu.M. Biosynthesis of essential amino acids. *Medical biochemistry: the first steps in science – Medicinskaya biohimiya: pervye shagi v nauke.* 2015; 1:10–17 (in Russ.)].
12. Silber B.Y., Schmitt J.A. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 34: 387–407. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.08.005. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763409001171.
13. Шилов Ю.Е., Безруков М.В. Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013; 1: 35–41. [Shilov Yu.E., Bezrukov M.V. Kinurenins in the pathogenesis of endogenous mental illnesses. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013; 1: 35–41 (in Russ.)]. http://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/222/161.
14. Moreno-Medinilla E.E., Mora-Ramirez M.D., Calvo-Medina R., Martinez-Anton J. Autosomal recessive GTPCH 1 deficiency: the importance of the analysis of neurotransmitters in cerebrospinal fluid. *Rev. Neurol.* 2016; 62 (11): 502–506. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Autosomal+recessive+GTPCH+1+deficiency%3A+the+importance+of+the+analysis+of+neurotransmitters+in+cerebrospinal+fluid.
15. Sobczak S., Riedel W.J., Booij I. et al. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol. Med.* 2002; 32 (3): 503–515. DOI: 10.1017/s0033291702005342 . https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cognition+following+acute+tryptophan+depletion%3A+difference+between+first-degree+relatives+of+bipolar+disorder+patients+and+matched+healthy+control+volunteers.
16. Большой психологический словарь; под ред. Б. Мещерякова, В. Зинченко. СПб: Прайм-Еврознак, 2005: 310–318. [Great psychological dictionary; ed. B. Meshcheryakov, V. Zinchenko. St. Petersburg: Prime-Euroznak Publ., 2005: 310–318 (in Russ.)].
17. Silva L.C., Viana M.B., Andrade J.S. et al. Tryptophan overloading activates brain regions involved with cognition, mood and anxiety. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2017; 16: 0. DOI: 10.1590/0001-3765201720160177. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652017000100273&lng=en&tlng=en.

Поступила в редакцию 08.05.2017
Подписана в печать 24.04.2018

Поляков Владимир Матвеевич, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория нейропсихосоматической патологии детского возраста, НЦ ПЗСРЧ; профессор базовой кафедры медицинской психологи, ИГУ, г. Иркутск.

Рычкова Любовь Владимировна, д-р. мед. наук, профессор РАН, директор НЦ ПЗСРЧ; профессор базовой кафедры медицинской психологи, ИГУ, г. Иркутск.

Белогорова Татьяна Альбертовна, канд. мед. наук, врач-невролог, отделение неврологии, клиника ПЗСРЧ, г. Иркутск.

Михнович Ванда Иосифовна, зав. отделением неврологии, клиника НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

Бугун Ольга Витальевна, д-р мед. наук, зам. директора по клинической работе, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

Бердина Ольга Николаевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория педиатрии и нейрофизиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

Прохорова Жанна Владимировна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория нейропсихосоматической патологии детского возраста, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

Тетерина Татьяна Анатольевна, психолог, клиника, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

Лебедева Людмила Николаевна, лаборант-исследователь, лаборатория педиатрии и кардиоваскулярной патологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

Колесникова Любовь Ильинична, профессор, академик РАН, науч. руководитель, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

(✉) **Бердина Ольга Николаевна**, e-mail: goodnight_84@mail.ru.

УДК 616.89-008.434-085.21:577.112.387.4:612.821
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-71–79
For citation: Polyakov V.M., Rychkova L.V., Belogorova T.A., Mikhnovich V.I., Bugun O.V., Berdina O.N., Prokhorova Zh.V., Teterina T.A., Kolesnikova L.I., Lebedeva L.N. Influence of L-tryptophan use on the dynamics of cognitive functions in the complex therapy of delayed psycho-speech development in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 71–79.

Influence of L-tryptophan use on the dynamics of cognitive functions in the complex therapy of delayed psycho-speech development in children

Polyakov V.M.[1, 2], Rychkova L.V.[1, 2], Belogorova T.A.[1], Mikhnovich V.I.[1], Bugun O.V.[1], Berdina O.N.[1], Prokhorova Zh.V.[1], Teterina T.A.[1], Kolesnikova L.I.[1], Lebedeva L.N.[1]

[1] *Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (SC FHHRP)*
16, Timiryazeva Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

[2] *Irkutsk State University (ISU)*
1, Karl Marx Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

ABSTRACT

The purpose of this study is to evaluate the ability of L-tryptophan used in complex therapy of delayed psycho-speech development in children to influence the dynamics of cognitive performance.

Materials and methods. The study included 80 children aged 3–7 years with delayed psycho-speech development (DPSD). The main group consisted of 37 children (25 male and 12 female), a control group – 43 patients (30 male and 13 female). Both groups of children were comparable in age, sex, degree of speech and cognitive impairment, and IQ level. Patients in the main group have taken standard therapy with L-tryptophan (25–50 mg per day depending on the age) supplement for 14 days. Control patients have taken standard therapy only. Psychodiagnostic tests at the entrance and exit of patients from this study was carried out for evaluation the dynamics of cognitive functions. All differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The study suggests that oral L-tryptophan intake selectively affects the dynamics of cognitive performance in children with DPSD. So, we studied pre- and post-treatment cognitive performance in both group patients and noted a significant improvement in the visual memory ($p < 0.001$) and an increase in thinking productivity ($p < 0.001$) in the tryptophan group versus similar indicators in the control group. Intergroup differences ($p < 0.001$ and $p = 0.026$, respectively, for the main and control groups) also found.

Conclusion. Two-week L-tryptophan intake in complex therapy of DPSD in children can significantly improve the cognitive activity, and greatly increase both the effectiveness and sustainability of treatment outcomes, which will significantly reduce the time and frequency of hospitalization and financial costs for the rehabilitation of this patients.

Key words: children, L-tryptophan, delayed psycho-speech development, cognitive functions.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Protocol No. 3 of 31.07.2015).

Received 08.05.2017
Accepted 24.04.2018

Polyakov Vladimir M., DBSc, Leading Researcher of Laboratory of Neuropsychosomatic Children's Pathology, SC FHHRP; Professor, Basic Chair of Medical Psychology, ISU, Irkutsk, Russian Federation.

Rychkova Lyubov V., DM, Professor, Director of SC FHHRP; Professor, Basic Chair of Medical Psychology, ISU, Irkutsk, Russian Federation.

Belogorova Tatiana A., PhD, Neurologist, Neurology Department of Clinic, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.

Mikhnovich Vanda I., Head of the Neurology Department of Clinic, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.

Bugun Olga V., DM, Deputy Director for Clinical Work, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.

Berdina Olga N., PhD, Leading Researcher, Laboratory of Pediatrics and Neurophysiology, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.

Prokhorova Zhanna V., PhD, Senior Researcher, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.

Teterina Tatyana A., Psychologist, Clinica, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.

Lebedeva Lyudmila N., Laboratory Assistant Researcher of Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.

Kolesnikova Lyubov I., DM, Professor, Academician of RAS, Scientific Director of SC FHHRP, Irkutsk, Russian Federation.

(✉) **Berdina Olga N.**, e-mail: goodnight_84@mail.ru.

УДК 616-053.32-06:613.95
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-80–92
Для цитирования: Рафикова Ю.С., Подпорина М.А., Саприна Т.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В., Столярова В.А., Нагаева Т.А., Агаркова Т.А., Михеенко Г.А. Отдаленные последствия недоношенности: нарушения физического развития и пищевого поведения детей и подростков. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 80–92.

Отдаленные последствия недоношенности: нарушения физического развития и пищевого поведения детей и подростков

Рафикова Ю.С., Подпорина М.А., Саприна Т.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В., Столярова В.А., Нагаева Т.А., Агаркова Т.А., Михеенко Г.А.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Охарактеризовать физическое развития (ФР) и пищевое поведение (ПП) детей и подростков, родившихся недоношенными.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 123 человека, родившихся в 1997–2008 гг., в том числе 58 недоношенных детей, возраст (12 ± 1,3) лет, срок гестации (33,07 ± 1,9) нед (основная группа). Группу контроля составили 65 доношенных сверстников, возраст (12,7 ± 2,2) лет, срок гестации (39,5 ± 0,8) нед. Участникам проведена оценка ФР (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)) по программе WHO AnthroPlus и ПП с помощью голландского опросника DEBQ.

Результаты. В исследовании показано, что рост и z-score роста мальчиков и девочек основной группы ниже, чем у их доношенных сверстников, $p = 0,04$; $p = 0,004$ соответственно ($p < 0,0001$ для z-score роста). Отмечено, что z-score ИМТ у мальчиков и девочек основной группы выше, чем у доношенных, $p = 0,04$; $p = 0,01$; ОТ/ОБ у девочек основной группы выше, чем у доношенных сверстниц, $p < 0,0001$. У недоношенных мальчиков выявлены следующие типы ПП: ограничительный (13,3%), эмоциогенный и экстернальный (по 50%), сочетание эмоциогенного и экстернального (33,3%). В контрольной группе обнаружены следующие типы ПП: ограничительный (5,7%), эмоциогенный (28,6%), экстернальный (32,3%), сочетание эмоциогенного и экстернального (10,8%), сочетание всех трех типов (5,7%). У девочек наблюдались следующие типы ПП: ограничительный в основной группе (7,1%) и контрольной (36,7%), $p = 0,007$; эмоциогенный – 10,7% против 36,6% из контроля ($p = 0,02$); экстернальный – 10,3% против 60% из контроля ($p = 0,003$). В контрольной группе отмечено сочетание эмоциогенного и экстернального (16,7%), в основной группе – 0, $p = 0,02$. У недоношенных мальчиков эмоциогенный и экстернальный тип ПП и их сочетание наблюдались чаще, чем у девочек ($p = 0,001$; $p = 0,02$; $p = 0,001$).

Заключение. Дети и подростки, родившиеся недоношенными, ниже доношенных сверстников и имеют высокие z-score ИМТ. Мальчики реализуют нарушения экстернального и эмоциогенного типов и их сочетание.

Ключевые слова: пищевое поведение, недоношенность, физическое развитие, дети.

✉ *Рафикова Юлия Сергеевна,* e-mail: rafikova411@rambler.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Организация питания и пищевой рацион имеют важное значение для здоровья и развития детей и взрослых. Именно в результате действия, которое производит питание на организм ребенка через молекулярные и межклеточные каскады сигналов, нейрогормональную регуляцию и т.д., формируется индивидуальная модель роста и развития ребенка. Питание влияет на реализацию программы развития ребенка (эпигенетическое влияние) и способно изменять сценарий развития как в лучшую, так и в худшую сторону [1].

На сегодняшний день особенно актуальным становится изучение пищевого поведения (ПП) детей с точки зрения формирования таких социально значимых мультифакторных заболеваний, как ожирение (ОЖ), сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ) и, наконец, метаболический синдром (МС). Безусловно, все эти заболевания помимо прочих причин являются алиментарно-зависимыми. Питание и пищевые привычки у ребенка и в семье в целом играют огромную, если не самую важную, роль. Особеннно это касается недоношенного ребенка. В последнее время активно изучаются механизмы и предикторы развития отдаленных метаболических последствий недоношенности, которые вносят огромный вклад в формирование здоровья и качества жизни таких детей, а в последующем уже подростков и взрослых людей [2–4]. Известно, что недоношенные дети находятся в группе риска развития социально значимых мультифакторных заболеваний: ОЖ, АГ, СД2 и МС [5–7].

В настоящее время только начинается изучение особенностей ПП детей и подростков, родившихся недоношенными. Отдельные исследования показывают, что у недоношенных детей наблюдается более высокая частота развития нарушений ПП в раннем возрасте. В 2013 г. во Франции было обследовано 234 недоношенных ребенка, рожденных ранее 33 нед гестации, контрольную группу составили 245 доношенных детей. Родители заполняли валидизированные опросники ПП, когда детям было 2 года. В итоге было показано, что низкая скорость принятия пищи ($p = 0{,}001$) и однообразный пищевой рацион ($p = 0{,}05$) были свойственны недоношенным детям [8]. В США была проведена катамнестическая оценка расстройств питания у недоношенных новорожденных. Обобщены сведения о 1 477 новорожденных со сроком гестации менее 26 нед. Показано, что в возрасте 18–22 мес 13% (193 ребенка) детей имели тяжелые нарушения пищевого поведения [9]. Кроме того, низкий вес при рождении недоношенных детей связан в дальнейшем с более медленными прибавками в росте, что, в свою очередь, ведет к задержке нервно-психического развития, поскольку линейный рост коррелирует с ростом головного мозга [10].

Дети с очень низкой массой тела, которые имеют низкие прибавки массы в первые годы жизни, характеризуются высокой вероятностью низкого когнитивного развития, в то время как дети с чрезмерным увеличением веса имеют большую вероятность развития ОЖ в старшем детском возрасте, а также сердечно-сосудистых заболеваний и диабета во взрослом возрасте [10]. Планирование питания должно обеспечить разнообразие рациона и необходимое количество калорий для постепенной нормализации весо-ростовых показателей для исключения слишком низкого или избыточного веса.

Таким образом, изучение и своевременная коррекция ПП и рациона питания недоношенного ребенка, безусловно, не должны оставаться в стороне. Если на факторы риска развития ОЖ, АГ, СД2, МС, связанных с недоношенностью, очень сложно влиять, то скорректировав пищевое поведение и пищевой рацион детей и подростков, родившихся недоношенными, возможно уменьшить частоту развития этих мультифакторных социально значимых заболеваний, приносящих не просто страдания пациенту и его семье, но и наносящих огромный ущерб экономике страны.

Цель исследования – изучение особенностей физического развития (ФР) и пищевого поведения детей и подростков, родившихся недоношенными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 123 человека, родившихся в период 1997–2008 гг. в г. Томске. Для формирования основной группы проанализированы архивные истории болезни неонатального периода отделения патологии новорожденных ОГАУЗ «Детская больница № 1» г. Томска. Отобраны 195 пациентов, подходящих для данного исследования с учетом критериев включения и исключения. О возможности участия в исследовании пациенты были информированы участковым педиатром. Всего проинформированы 89 человек (у остальных отсутствовали контактные данные в связи с редкой обращаемостью, сменой места жительства и т.д.), из них 68 человек откликнулись на предложение участвовать в исследовании.

Согласно критериям включения и исключения была сформирована выборка из 58 человек, (основная, группа 1), средний возраст которых составил (12 ± 1,3) лет. Данную группу сформировали дети и подростки, родившиеся недоношенными с массой тела менее 2 500 г и сроком гестации менее 37 нед. Группа контроля (группа 2) численностью 65 человек – доношенные (масса при рождении более 2 500 г, срок гестации более 37 нед) сверстники, первой и второй групп здоровья со средним возрастом (12,7 ± 2,2) лет. Пациенты группы 2 также получили информацию о возможности участия в исследовании через участковых педиатров. Средний срок гестации в группе 1 составил (33,07 ± 1,9) нед, в группе 2 – (39,5 ± 0,8) нед. Девочки и мальчики обеих групп сопоставимы по возрасту. Средний возраст мальчиков (12,07 ± 1,4) лет в группе 1 и (12,8 ± 2,4) лет в группе 2 ($p > 0,05$). Средний возраст девочек составил (11,8 ± 1,2) лет в группе 1 и (12,5 ± 1,9) лет в группе контроля ($p > 0,05$).

Обе группы предполагали отсутствие следующих критериев: задержки внутриутробного развития, врожденных аномалий развития, приводящих к грубым морфофункциональным нарушениям внутренних органов, и наследственных заболеваний, болезней накопления, аутоиммунных заболеваний (в том числе аутоиммунных эндокринопатий: гипотиреоз, СД 1-го типа), получения заместительной гормональной терапии. Также из исследования исключались дети и подростки со вторичными формами ОЖ и АГ, туберкулезом, вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией. Родители всех участников исследования подписывали информированное согласие. Информация о гестационном возрасте, весе и росте при рождении получена из учетно-отчетной формы № 097/у родильного дома (карта новорожденного), историй болезни неонатального периода. Участники исследования проходили обследование в эндокринологическом отделении ОГАУЗ «Детская больница № 1» г. Томска. Всем участникам проводились клинический осмотр, оценка ФР по показателям веса, роста, z-score роста, индекса массы тела (ИМТ), z-score ИМТ, обхвата талии (ОТ), обхвата бедер (ОБ), ОТ/ОБ с учетом пола в исследуемых группах, оценка пищевого поведения. Оценка физического развития проводилась с помощью программы WHO AnthroPlus (версия 3.2.2, январь 2011 г.) [11]. Объемы талии и бедер измерялись сантиметровой лентой. Типы ПП исследовались с использованием модифицированного валидизированного опросника DEBQ [12].

Экстернальное ПП связано с повышенной чувствительностью к внешним стимулам потребления пищи: витрина продуктового магазина, хорошо накрытый стол, вид человека, принимающего пищу, реклама пищевых продуктов и т.д., пороговое значение для регистрации данного типа составило 2,68 балла. Эмоциогенное ПП: стимулом к приему пищи является не голод, а эмоциональный дискомфорт. Человек ест не потому, что голоден, а потому, что неспокоен, тревожен, раздражен, у него плохое настроение, он обижен, разочарован, ему скучно, одиноко и т.д. Пороговое значение для регистрации данного типа составило 2,03 балла. Ограничительное ПП представляет собой избыточное пищевое самоограничение и бессистемное соблюдение чрезмерно строгой диеты. Пороговое значение для регистрации данного типа составило 2,43 балла. Проанализировано ПП родственников первой степени родства (матери) в семьях исследуемых детей и подростков: 58 пар «мать – пробанд» в основной и 47 пар «мать – пробанд» в контрольной группах. Статистическая обработка и анализ данных исследования осуществлялись с помощью пакета прикладных программ SPSS 20.0.

При проверке на нормальность распределения исследуемых значений, имеющих количественный характер, с помощью построения графических гистограмм (колокол Гаусса) и критерия Колмогорова – Смирнова (z-критерий) обнаружено, что большинство значений не подчиняются нормальному закону распределения. Таким образом, для описательной статистики использовались медиана и квартили $Me\ [Q_1; Q_3]$. Для сравнения количественных и ранговых показателей в группах применялись непараметрические критерии: U-критерий Манна – Уитни и z-критерий Колмогорова – Смирнова для независимых выборок, для сравнения качественных признаков в группах – критерий χ^2. Для установления связей между признаками использовался коэффициент корреляции Спирмена (r). Статистически значимая корреляция считалась при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика физического развития детей и подростков. По величине z-score ИМТ участники исследования распределились следующим образом. Основная и контрольная группы достоверно отличались по количеству человек с нормальной массой тела: в группе 1 – 46,6% (27 из 58), в группе 2 – 76,9% (50 из 65) ($\chi^2 = 12,08$; $p = 0,001$). Избыточная масса тела в три раза

чаще диагностировалась в группе детей и подростков, рожденных недоношенными: 31% (18 из 58, среди них 9 мальчиков и 9 девочек) в основной группе и 9,2% (6 из 65, среди них 5 мальчиков и 1 девочка) в группе контроля (χ^2= 9,28; p = 0,002).

Количество человек с ОЖ достоверно не отличалось в группах. Ожирение I степени отмечено в группе недоношенных детей и подростков (1,7%; 1 мальчик из 58). Также в этой группе зарегистрировано ОЖ II степени (3,4%; 2 мальчика из 58). Ожирение III–IV степеней не встречалось в основной группе. Ожирение I–IV степеней не диагностировалось в группе контроля. Количество человек с дефицитом массы тела достоверно не отличалось в группах (табл. 1). Абдоминальное ожирение (ОТ > 90‰) имели 5,2% (3 из 58) участников в основной группе, 0% (0 из 65) в группе контроля, без достоверной разницы между группами. Однако абдоминальный тип жироотложения (ОТ/ОБ > 0,8) имели 21 из 58 исследуемых основной группы, в группе контроля – 4 из 65 (χ^2 = 17,1; p < 0,0001). Данная категория пациентов, родившихся преждевременно, представляет группу риска по реализации абдоминального ожирения – основного компонента МС.

Таблица 1
Table 1

Сравнительная характеристика показателей физического развития детей и подростков с учетом пола, *Me [Q_1; Q_3]*
Comparative characteristics of indicators of physical development of children and adolescents taking into account gender, *Me [Q_1; Q_3]*

Показатель Indicator	Мальчики / Boys			Девочки / Girls		
	Группа 1 Group 1 *n* = 30	Группа 2 Group 2 *n* = 35	*p*	Группа 1 Group 1 *n* = 28	Группа 2 Group 2 *n* = 30	*p*
Вес, кг Weight, kg	47,5 [38; 51,9]	50 [35; 63,5]	–	39,9 [37; 49,9]	40,3 [35,9; 50,6]	–
Рост, см Height, cm	149,8 [145,8; 160,5]	170 [145; 177]	0,047	149,5 [144; 153,9]	156 [146,8; 165,6]	0,004
Z-score роста Growth Z -score	–0,31 [–0,94; 0,69]	0,91 [0,35; 1,17]	<0,0001	–0,7 [–1,29; –0,45]	0,68 [–0,21; 1,2]	<0,0001
ИМТ BMI	19,2 [16,7; 22,2]	17,9 [16,3; 19,7]	–	18,7 [17; 21,2]	17,9 [15,6; 19,2]	–
Z-score ИМТ Z-score BMI	0,35 [–0,51; 1,45]	–0,43 [–0,76; 0,73]	0,04	0,4 [–0,9; 1,2]	–0,5 [–0,9; 0,02]	0,013
ОТ, см Waist circumference (WC), cm	65 [60; 70]	64 [58; 69]	–	61,5 [59; 68]	61,6 [57,8; 64,3]	–
ОБ, см Throat circumference (TC), cm	81 [79; 87,3]	83 [78; 88]	–	79 [75,5; 81]	81 [76,8; 89,3]	–
ОТ/ОБ WC/TC	0,8 [0,79; 0,85]	0,76 [0,73; 0,79]	–	0,8 [0,77; 0,85]	0,72 [0,7; 0,76]	<0,0001

N o t e. BMI– body mass index, WC – waist circumference, TC – throat circumference.

Показатели веса у мальчиков и девочек в группах не имели статистически значимых отличий (табл. 1). Рост мальчиков и девочек основной и контрольной групп имел статистически значимые различия (мальчики – p = 0,047; девочки – p = 0,004). Показатель z-score роста высоко достоверно отличался у мальчиков и девочек в исследуемых группах (мальчики – p < 0,0001; девочки – p < 0,0001). Показатели ИМТ в основной и контрольной группах у обоих полов не отличались. Но статистически значимо отличались показатели z-score ИМТ (мальчики – p = 0,04; девочки – p = 0,013). То есть мальчики и девочки, рожденные недоношенными, имеют более низкий рост и более высокий ИМТ по сравнению с их доношенными сверстниками преимущественно за счет низкого роста, а не большого веса. Показатели ОТ, ОБ и ОТ/ОБ у мальчиков групп сравнения не отличались. Однако необходимо отметить, что в основной группе абдоминальный тип жироотложения встречался у 30% (9 из 30) мальчиков, в то время как в группе контроля – 2,9% (1 из 35), т. е. примерно в 10 раз чаще (χ^2= 9,143; p = 0,002). Показатели ОТ, ОБ не отличались у девочек в исследуемых группах, имелись статистически значимые различия в показателях ОТ/ОБ, p < 0,0001. Девочки основной группы (32% (9 из 28)) имели абдоминальный тип жироотложения

по сравнению с 3,3% (1 из 30) сверстниц в группе контроля ($\chi^2 = 8,424$; $p = 0,004$).

Таким образом, показано, что девочки и мальчики, рожденные недоношенными, достоверно ниже своих доношенных сверстников и имеют более высокий ИМТ, а также реализуют высокий риск абдоминального типа жироотложения по сравнению с их доношенными сверстниками. Полученные результаты лишь подтверждают многочисленные исследования о том, что недоношенные дети с низкой массой тела при рождении имеют низкие прибавки линейного роста, но одновременно при этом имеют высокую прибавку в весе, которая, с одной стороны, положительно влияет на общее развитие ребенка, а с другой – ведет к риску ожирения, в том числе по абдоминальному типу [13–15].

Характеристика пищевого поведения детей и подростков. На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о гендерных различиях в нарушениях ПП у детей и подростков как в целом, так и у родившихся раньше срока. Механизм нарушения пищевого поведения у детей, родившихся недоношенными, можно рассматривать с точки зрения теории альтерации онтогенеза. Морфологическим субстратом антенатального стресса – любого внутриутробного неблагополучия, который ведет к рождению раньше срока, являются нарушения тканевого роста, тканевой дифференцировки и регрессии. На фоне антенатального стресса могут происходить необратимые нарушения экспрессии различных генов, что сопровождается, как правило, стойкими изменениями активности ряда ферментов. Кроме того, наряду с участием клеточных механизмов, память об антенатальном стрессе реализуется через стойкие, часто необратимые изменения структуры и, соответственно, функций внутренних органов [16].

Примером подобной альтерации в отношении нарушений ПП у недоношенных детей и подростков может служить наследственная дисфункция церебральных систем, проявляющаяся серотонинергической недостаточностью. J.J. и R.J. Wurtman провели исследование, где показано, что в условиях гиперинсулинемии, которая закономерно происходит вслед за потреблением больших количеств легкоусвояемой высокоуглеводистой пищи, гематоэнцефалический барьер становится более проницаем для триптофана, в связи с чем увеличивается его уровень в ЦНС, что ведет к усилению синтеза серотонина. Таким образом, потребление высокоуглеводной пищи служит способом, позволяющим компенсировать недостаточную активность серотонинергических систем головного мозга. Серотонин – это нейромедиатор головного мозга, который участвует в формировании чувства насыщения и эмоционального комфорта. Учитывая выявленную зависимость между уровнем серотонина и чувством комфорта, вполне возможно считать высокоуглеводную пищу «лекарством», которое эмпирически найдено больными для достижения эмоционального комфорта, избавления от состояния раздражения, тревоги, угнетенности и плохого настроения. Употребление высокоуглеводной пищи приносит успокоение, ощущение сытости, радости, покоя [17].

Необратимые последствия антенатального стресса также реализуются через ряд промежуточных механизмов, в частности при участии некоторых гормонов. Внутриутробное неблагополучие приводит к рождению раньше срока и снижению выработки ряда гормонов и гормоноподобных веществ, которые имеют принципиальное значение для нормального роста и развития организма. На сегодняшний день известен ряд гормонов, регулирующих пищевое поведение. Они делятся на две группы: 1) с орексигенным эффектом – нейропептид Y, норадреналин, соматолиберин, соматостатин, бета-эндорфин, грелин, галанин, эндорфины (эндогенные опиаты); 2) обладающие анорексигенным действием – холецистокинин, норадреналин, серотонин, кортиколиберин, меланоцитстимулирующий гормон, энтеростатин, бомбезин, тиреолиберин, лептин, глюкагон, вазопрессин, при нарушении соотношения которых формируется атипичное ПП. Доказаны характерные изменения в ряде из вышеупомянутых гормонов у недоношенных детей в катамнезе [18, 19].

Недостаточность эндорфинов приводит к депрессии, пролонгации стресса, развитию ОЖ, СД2, реализует генетически детерминированные патологические пристрастия (алкоголизм, наркомания, «пищевое пьянство»). Подобный эффект оказывает дефицит энкефалинов (нейропептиды с морфиноподобным действием, трансмиттеры удовольствия) [19]. Детям с гиперфагией нужна не еда как источник энергии, а необходимы эндорфины, которые вырабатываются при приеме пищи для получения эмоционального комфорта и удовольствия, что дало основание ВОЗ уровнять наркотическую зависимость с пищевой.

В одном из зарубежных исследований показано, что подростки 17 лет, имеющие в анамнезе ограничение внутриутробного роста, имеют экстернальный тип нарушения ПП ($p < 0,005$). За

данный тип отвечает очаг правой верхней лобной извилины (обнаружен исследователями с помощью магнитно-резонансной томографии как ответ на зрительную стимуляцию пищей). Кроме того, у них отмечен низкий уровень докозогексаеновой кислоты в сыворотке крови. Авторы предполагают, что детям с задержкой внутриутробного развития и низкой массой тела при рождении возможно профилактировать и корректировать экстернальный тип нарушения ПП с помощью докозогескаеновой кислоты [20].

В данном исследовании при анализе типов нарушения ПП, встречающихся у детей и подростков в зависимости от срока рождения и пола, получены следующие результаты. Частота встречаемости различных типов нарушения ПП и их сочетаний у мальчиков групп сравнения не имела достоверных отличий (табл. 2). При сравнении мальчиков, имеющих нарушения ПП, обнаружена статистически значимая разница в количестве баллов по шкале эмоциогенного типа в основной и контрольной группах ($p = 0{,}002$). Несмотря на отсутствие разницы в частоте регистрации эмоциогенного типа нарушения ПП в группах сравнения, показано, что выраженность данного типа нарушения у недоношенных мальчиков выше по сравнению с доношенными. Независимо от регистрации того или иного типа нарушения ПП показано, что у мальчиков, родившихся раньше срока, имеется тенденция к более выраженным нарушениям ПП по эмоциогенному типу по сравнению с доношенными сверстниками ($p = 0{,}003$) (табл. 3). Кроме того, у мальчиков, родившихся раньше срока, показаны значимо более выраженные проявления нарушений по ограничительному типу ($p < 0{,}0001$).

Таблица 2
Table 2

Сравнительная характеристика детей и подростков с учетом пола, имеющих нарушения ПП, баллы, *Me [Q_1; Q_3]*
Comparative characteristics of children and adolescents taking into account gender, having a violation of PP, scores, *Me [Q_1; Q_3]*

Тип пищевого поведения A type eating behavior	Мальчики / Boys			Девочки / Girls		
	Группа 1 Group 1 *n* = 30	Группа 2 Group 2 *n* = 35	*p**	Группа 1 Group 1 *n* =28	Группа 2 Group 2 *n* = 30	*p**
Ограничительный Restrictive	2,6 [2,5; 2,9]	2,9 [2,8; –]	–	4 [4; 4]	3 [2,8; 3,4]	–
Эмоциогенный Emotiogenic	3,3 [2,6; 3,3]	2,2 [2,1; 2,3]	0,002	2,2 [2,2; 2,2]	2,6 [2,3; 3,1]	–
Экстернальный External	3,9 [3,2; 5,5]	3,3 [3; 4,1]	–	3 [2,8; 3,2]	3,2 [3; 3,2]	–

*критерий Колмогорова – Смирнова.
*the Kolmogorov – Smirnov test.

Таблица 3
Table 3

Сравнительная характеристика детей и подростков с учетом пола независимо от регистрации того или иного типа нарушения ПП, баллы, *Me [Q_1; Q_3]*
Comparative characteristics of children and adolescents with regard to gender, regardless of the registration of a particular type of violation of PP, scores, *Me [Q_1; Q_3]*

Тип пищевого поведения A type eating behavior	Мальчики / Boys			Девочки / Girls		
	Группа 1 Group 1 *n* = 22	Группа 2 Group 2 *n* = 22	*p*	Группа 1 Group 1 *n* = 10	Группа 2 Group 2 *n* = 21	*p*
Ограничительный Restrictive	2,05 [1,5; 2,4]	1,3 [1; 1,4]	<0,0001	1,9 [1,6; 1,9]	2 [1,4; 2,9]	0,01
Эмоциогенный Emotiogenic	2,2 [1,6; 3,3]	1,5 [1; 2,1]	0,003	1,3 [1,2; 2,5]	1,4 [1,2; 2,3]	–
Экстернальный External	2,7 [2,3; 4]	3 [2,1; 3,5]	–	2,3 [2,2; 2,6]	2,8 [2,5; 3,2]	0,002

*критерий Колмогорова – Смирнова.
*the Kolmogorov – Smirnov test.

Что касается девочек, то среди них обнаружена статистически значимая разница по частоте встречаемости всех типов нарушений ПП. Причем все три типа нарушения ПП с большей частотой встречались у девочек из группы 2. Так, в группе недоношенных опрошены 28 человек, в группе доношенных – 30. В основной группе отмечен ограничительный тип у 7,1% (2) против 36,7% (11) в группе контроля ($\chi^2 = 7,26$; $p = 0,007$). Эмоциогенный тип – 10,7% (3) в основной группе против 36,6% (11) из группы контроля ($\chi^2 = 5,33$; $p = 0,02$). Экстернальный – 10,3% (6) в основной группе против 60% (18) из группы контроля ($\chi^2 = 8,88$; $p = 0,003$). В контрольной группе сочетание эмоциогенного и экстернального типов – у 16,7% (5) человек, в основной группе – 0 ($\chi^2 = 5,11$; $p = 0,02$), сочетания ограничительного с эмоциогенным – у 6,7% (2), ограничительного с экстернальным – 10% (3), сочетание всех трех типов – 10% (3). Сочетания различных типов не встречались у недоношенных девочек. Девочки, рожденные в срок, гораздо чаще имели различные нарушения ПП, а также более многообразное их сочетание по сравнению с девочками, рожденными раньше срока. При сравнении количества баллов по шкалам нарушения ПП у девочек, имеющих нарушения ПП (см. табл. 2), не обнаружена статистически значимая разница по всем балльным шкалам. Несмотря на большую частоту регистрации всех типов нарушения ПП, показано, что выраженность их проявлений в группах 1 и 2 одинакова. Однако при сравнении независимо от регистрации того или иного типа нарушения ПП показано, что у девочек, родившихся в срок, имеется тенденция к более выраженным проявлениям нарушениям ПП по ограничительному и экстернальному типам, чем у недоношенных сверстниц ($p = 0,01$; $p = 0,002$ соответственно) (см. табл. 3). Столь высокую частоту регистрации экстернального типа нарушения ПП у детей и подростков можно считать фактором риска нарастания массы тела, особенно в периоде пубертата.

Исследование, проведенное в Чили, отчетливо демонстрирует тенденцию увеличения влияния экстернального типа нарушения ПП на избыточный вес с возрастом. Авторы предполагают, что влияние экстернального типа ПП на нарастание веса начинается именно с подросткового возраста [21]. Для анализа приводим исследование наших коллег из г. Омска. Они оценивали типы нарушений ПП подростков в зависимости от их ФР. Так, выявлено, что экстернальный тип нарушения ПП преобладал в группе исследуемых с нормальной массой тела ($p < 0,0025$) [22], подобно тому, как в данном исследовании у девочек контрольной группы. Ограничительный же тип нарушения ПП регистрировался чаще в группе детей с избыточной массой тела и ожирением ($p < 0,001$) [22]. В данном исследовании ограничительный тип ПП регистрировался у детей и подростков, среди которых только трое имели избыток массы тела. Подобные исследования проводились и в г. Кемерово, где также показана наибольшая частота регистрации ограничительного типа ПП (62,6%, $p < 0,0001$) у детей и подростков с ожирением [23].

Преобладание экстернального типа нарушения и небольшая доля ограничительного даже среди исследуемых с избыточной массой тела могут свидетельствовать о том, что стаж избыточной массы у детей и подростков не столь высок, именно поэтому ограничительный тип не выходит на лидирующие позиции. Однако высокая частота регистрации экстернального типа формирует огромную группу риска по нарастанию массы тела в будущем. На следующем этапе сравнили частоту встречаемости и количество баллов по шкалам нарушений ПП у мальчиков и девочек внутри групп. Так, в группе недоношенных детей и подростков имелись следующие отличия: у мальчиков эмоциогенный тип нарушения ПП встречался примерно в пять раза чаще, чем у девочек: 50% (15) и 10,7% (3) соответственно ($\chi^2 = 10,4$; $p = 0,001$). Кроме того, выраженность эмоциогенного типа нарушения ПП у мальчиков (у всех исследуемых, независимо от регистрации у них того или иного типа нарушения ПП) была выше по сравнению с девочками при сравнении количества баллов по данной шкале 2,2 [1,6; 3,3] и 1,3 [1,2; 1,5] соответственно ($p < 0,0001$). Подобные различия отмечались и в частоте экстернального типа нарушения ПП: у мальчиков он регистрировался примерно в три раза чаще, чем у девочек: 50% (15) и 10,3% (6) соответственно ($\chi^2 = 5,12$; $p = 0,02$). Сочетание эмоциогенного и экстернального типов в 10 раз чаще выявлялось у мальчиков, чем у девочек: 36,7% (11) и 3,6% (1) соответственно ($\chi^2 = 11,28$; $p = 0,001$). По остальным типам и их сочетаниям достоверной разницы не получено. Очевидно, что в группе недоношенных нарушения ПП и их выраженность полярным образом распределились между мальчиками и девочками. В контрольной группе у мальчиков и девочек отмечена разница лишь по частоте встречаемости ограничительно типа нарушения ПП. Так, у девочек он регистрировался в семь раз чаще – 36,7% (11), чем у мальчиков –

5,2% (2) ($\chi^2 = 9,67$; $p = 0,002$). Соответственно и выраженность нарушений по данной шкале была выше у девочек по сравнению с мальчиками ($p = 0,001$) (см. табл. 3).

Таким образом, среди мальчиков независимо от степени доношенности одинаково чаще других регистрировались экстернальный и эмоциогенный типы нарушения ПП, а также их сочетания. Выраженность же эмоциогенного и ограничительного типов была выше среди мальчиков, роженных преждевременно. Что касается девочек, у них также чаще регистрировались те же типы нарушения ПП, что и у мальчиков. Однако гораздо чаще нарушения всех типов ПП регистрировались среди здоровых девочек. Они также имели более многообразные их сочетания.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ В СЕМЬЕ

Крайне важное значение имеет оценка ПП членов семьи, поскольку особенности питания, выбор еды и предпочтения родителей и детей связаны [24, 25]. В одном из исследований, где выборка составила 2 114 моно- и дизиготных близнецов и использовался голландский опросник DEBQ, доказано, что тип ПП наследуется, а также связан с весом, ИМТ и степенью ОЖ [26]. Ведущую роль в формировании пищевых привычек ребенка (пробанда) играет мать. В 2016 г. в г. Лондоне проведено исследование, где у матерей определялось ПП с помощью опросника DEBQ, когда их детям было 8 мес. Показано, что у тех матерей, у которых регистрировался экстернальный тип нарушения ПП (1,40; 1,16–1,70), дети к 2 годам имели больший ИМТ (1,05; 1,02–1,08), чем у детей, чьи матери не имели подобного нарушения [27].

Часто неправильное пищевое воспитание стартует в раннем детстве, в семьях, где родился недоношенный ребенок с дефицитом массы тела. В таких семьях чаще наблюдаются нарушенные взаимоотношения между матерью и ребенком в виде гиперопеки, при которой главными заботами матери являются только две: одеть и накормить ребенка. Процесс приема пищи становится суррогатной заменой других проявлений любви и заботы, что повышает символическую значимость приема пищи. Следует отметить, что эмоциогенное ПП начинает формироваться уже в младенчестве, когда каждый крик и беспокойство ребенка воспринимаются матерью как голод и предотвращаются в основном приемом углеводов (первая порция грудного молока, подслащенная вода, пустышка с медом и др.). Любой дискомфорт ребенка воспринимается матерью как голод, начинается стереотипное кормление ребенка в ситуациях дискомфорта, что не позволяет ему научиться четко дифференцировать соматические ощущения и эмоциональные переживания, например голод от тревоги. Не происходит адекватного научения другому поведению в период стресса и закрепляется единственный и неправильный стереотип: «когда мне плохо, я должен есть». В последующем у ребенка закрепляется стереотип «заедать» стресс [28, 29]. В отечественной литературе отсутствуют сведения о влиянии ПП матери на ПП детей, а также на уровень их ФР.

В данном исследовании при анализе типов нарушения ПП, встречающихся у матерей, родивших преждевременно и в срок, были получены следующие результаты. В группе исследуемых, родивших раньше срока, нарушения ПП имелись у 79% (46 из 58), в том числе ограничительный тип – у 56,5% (26), эмоциогенный – 23,9% (11), экстернальный тип – 69,6% (32), сочетание эмоциогенного и экстернального – 13% (6), сочетание ограничительного и эмоциогенного – 2,2% (1), сочетание ограничительного и эстернального – 26% (12), сочетание всех трех типов – 4,3% (2). В контрольной группе, где дети и подростки родились в срок, нарушения ПП имелись у 78,7% (37 из 47) матерей, а именно: ограничительный тип – у 56,7% (21), эмоциогенный – 48,6% (18), экстернальный тип – 59,5% (22), сочетание ограничительного и эмоциогенного типов – 2,7% (1), сочетание ограничительного и экстернального – 5,4% (2), сочетание эмоциогенного и экстернального типов – 35% (13), сочетание всех трех типов – 10,8% (4). У матерей группы контроля достоверно чаще регистрировался эмоциогенный тип нарушения ПП по сравнению с матерями основной группы ($\chi^2 = 4,85$; $p = 0,003$). Однако выраженность проявлений данного типа была выше у матерей из группы недоношенных по сравнению с матерями, родившими в срок, – 3,0 [2,5; 3,0] и 2,4 [2,4; 2,4] соответственно ($p = 0,01$). Но при сравнении количества баллов по шкале эмоциогенного типа нарушения ПП без учета регистрации данного типа нарушения у матерей разницы не получено. Кроме того, количество баллов по шкале экстернального типа с зарегистрированным нарушением по данному типу ПП было выше у матерей из основной группы, чем у матерей из контрольной группы – 2,9 [2,2; 3,2] и 2,3 [2,2; 3,3] соответственно ($p < 0,01$). И напротив, при сравнении количества баллов по шкале экстернального типа у всех матерей,

заполнявших опросник, выявлено, что выше баллы у матерей из группы контроля, чем у матерей из основной группы – 3,6 [3,6; 3,6] и 3,2 [3,0; 3,3] соответственно ($p < 0,0001$).

Ограничительный тип чаще регистрировался среди матерей, родивших преждевременно, чем у матерей, родивших в срок ($\chi^2 = 4,85$; $p = 0,03$). Выраженность его была выше у матерей из группы недоношенных – как у тех, у кого зарегистрирован данный тип, так и без нарушений по данному типу. Группа 1 – 3,2 [2,9; 3,2], группа 2 – 3,0 [3,0; 3,0], $p = 0,005$ (с нарушением), 2,4 [1,7; 3,2] и 2,2 [2,0; 3,0] в группах 1, 2 соответственно (без нарушений) (см. табл. 3). Также у матерей из контрольной группы чаще регистрировалось сочетание эмоциогенного и экстернального типов нарушения ПП ($\chi^2 = 5,25$; $p = 0,002$). А сочетание ограничительного и экстернального типов, наоборот, чаще встречалось у матерей группы 1, чем у матерей группы 2 ($\chi^2 = 6,07$; $p = 0,01$).

Таким образом, различные и многообразные нарушения ПП в подавляющем большинстве случаев регистрировались у матерей в обеих группах исследования. Матери, родившие преждевременно, чаще имели сочетания ограничительного и экстернального типа, более выраженные проявления всех типов нарушения ПП. Матери, родившие в срок, чаще проявляли эмоциогенный тип и сочетание эмоциогенного с экстернальным типами нарушения ПП.

Корреляции между физическим развитием и пищевым поведением детей и подростков и в парах «мать – пробанд». Показатели ФР девочек, рожденных раньше срока ($n = 28$), не имели связи со степенью выраженности у них различных типов нарушения ПП. Корреляций ПП девочек основной группы с ПП их матерей не обнаружено. Также отсутствовали связи между ПП матери и ФР их дочерей в этой группе.

Среди девочек контрольной группы ($n = 30$) отмечено, что показатель ИМТ ($r = -0,38$; $p = 0,04$) и z-score ИМТ ($r = -0,39$; $p = 0,03$) отрицательно коррелировали с количеством баллов по шкале экстернального типа нарушения ПП. А положительную взаимосвязь имели z-score роста и баллы по экстернальному типу нарушения ПП ($r = 0,48$; $p = 0,007$). Кроме того, ОТ был ассоциирован с количеством баллов по шкале ограничительного ПП ($r = 0,38$; $p = 0,04$). Выраженность экстернального типа нарушения ПП у доношенных девочек ($n = 19$) положительно коррелировала с выраженностью таковых нарушений у их матерей ($r = 0,58$; $p = 0,01$). Показатель ОТ девочек был отрицательно связан с выраженностью экстернального типа нарушения ПП у их матерей ($r = -0,48$; $p = 0,04$).

В контексте полученных результатов интересен пример австралийского исследования, проведенного в 20 парах «мать – дочь», где оценивалась эмоциональная реакция на пищу. Обнаружено сходство между эмоциональными реакциями матери и дочери на один и тот же вид пищи, кроме того, эмоциогенный тип нарушения ПП матери был связан с опасением у нее в отношении веса ее дочери ($p < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о передаче эмоциональных ответов на пищу в диаде «мать – дочь», знание о которых позволит профилактировать нарушения ПП у подрастающего поколения [29].

Показатели ОТ и ОТ/ОБ у мальчиков основной группы ($n = 30$) имели положительную корреляцию с количеством баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП ($r = 0,45$; $p = 0,01$) и ($r = 0,57$; $p = 0,001$) соответственно. Выраженность эмоциогенного типа нарушения ПП у мальчиков положительно коррелировала с выраженностью у них экстернального типа нарушения ПП ($r = 0,49$; $p = 0,006$). Показатель ФР недоношенных мальчиков также коррелировал с ПП их матерей. Показатели ИМТ, z-score ИМТ у мальчиков, родившихся раньше срока, положительно коррелировали с наличием у их матерей эмоциогенного типа нарушения ПП ($r = 0,61$; $p < 0,0001$), ($r = 0,64$; $p < 0,0001$) соответственно. Показатели ОТ и ОТ/ОБ недоношенных мальчиков также положительно коррелировали с количеством баллов у их матерей по данной шкале ($r = 0,49$; $p = 0,006$) и ($r = 0,59$; $p = 0,001$) соответственно. Количество баллов по шкале ограничительного типа нарушения ПП у недоношенных мальчиков положительно коррелировало с количеством баллов по шкале ограничительного и эмоциогенного типа нарушения ПП у их матерей ($r = 0,5$; $p = 0,005$) и ($r = 0,51$; $p = 0,004$) соответственно.

У мальчиков контрольной группы ($n = 35$) выявлены корреляции между их количествами баллов по шкалам ограничительного и экстернального типов нарушения ПП ($r = 0,38$; $p = 0,03$) и эмоциогенного и экстернального ($r = 0,55$; $p = 0,001$). Корреляций между ФР доношенных мальчиков и их ПП, а также ПП их матерей не обнаружено.

Необходимо сказать, что показатели ФР недоношенных мальчиков имели связь со степенью выраженности у них ограничительного типа нарушения ПП. Показатели ФР данных мальчиков связаны с эмоциогенным типом нарушения ПП их матерей. У мальчиков, родившихся недоно-

шенными, обнаружены корреляции между их эмоциогенным, экстернальным ПП и подобными расстройствами среди матерей. Таким образом, ФР и ПП мальчиков, родившихся раньше срока, имели большую связь с ПП матерей по сравнению с девочками основной группы и с мальчиками из группы контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети и подростки обоих полов, родившиеся раньше срока, достоверно ниже своих доношенных сверстников и имеют достоверно более высокие показатели z-score ИМТ, а также высокий риск реализации абдоминального ожирения.

В структуре нарушений пищевого поведения детей, имеющих в анамнезе недоношенность, наблюдаются гендерные различия. Так, девочки не имеют выраженной тенденции к каким-либо нарушениям пищевого поведения, в то время как мальчики, наоборот, реализуют частые и выраженные нарушения экстернального и эмоциогенного типов, а также их сочетание.

Показатели физического развития девочек не связаны со степенью выраженности различных типов нарушения пищевого поведения у них и у их матерей. Показатели физического развития мальчиков ассоциированы со степенью выраженности у них ограничительного типа нарушения пищевого поведения. Показатели физического развития мальчиков, родившихся раньше срока, в большой степени связаны с эмоциогенным типом нарушения пищевого поведения их матерей.

Выявленные особенности детей, родившихся недоношенными, диктуют необходимость углубленной оценки питания и пищевого поведения у них и в семьях для раннего выявления факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний, в частности ожирения и метаболического синдрома.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Рафикова Ю.С., Подпорина М.А. – сбор материала, формирование базы данных, статистическая обработка данных, оформление статьи. Саприна Т.В. – руководство исследованием, статистическая обработка данных, оформление статьи. Лошкова Е.В. – руководство исследованием, оформление статьи. Михалев Е.В. – руководство исследованием. Столярова В.А., Нагаева Т.А., Агаркова Л.А., Михеенко Г.А. – обобщение клинического материала, оформление статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 15-06-10539).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5751/1 от 29.01.2018 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Маталыгина О.А. Современные научные направления в нутрициологии и их влияние на развитие рынка детских продуктов. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (2): 82–89. [Matalygina O.A. Modern scientific directions in nutriciology and their influence on the development of the market of children's products. *Voprosy sovremennoy pediatrii – Issues of Modern Pediatrics*. 2010; 9 (2): 82–89 (in Russ.)].
2. Подпорина М.А., Рафикова Ю.С., Саприна Т.В. и др. Гормонально-метаболические паттерны недоношенного ребенка: современный взгляд на проблему. *Педиатрия*. 2017; 96 (1): 102–110. [Podporina M.A., Rafikova Ju.S., Saprina T.V. et al. Hormonal and metabolic patterns of a premature baby: a modern view on the problem. *Pediatriya – Pediatrics*. 2017; 96 (1): 102–110 (in Russ.)].
3. Рафикова Ю.С., Лошкова Е.В., Саприна Т.В. и др. Особенности организации питания и формирования пищевого рациона у детей раннего возраста на примере Томской популяции. *Вопросы детской диетологии*. 2015; 13 (1): 42–49. [Rafikova Ju.S., Loshkova E.V., Saprina T.V. et al. Features of the organization of power and the formation of dietary intake in children of early age by the example of the Tomsk population. *Voprosy detskoy diyetologii – Questions of Children's Dietetics*. 2015; 13 (1): 42–50 (in Russ.)].
4. Дмитриева А.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В и др. Опыт коррекции нутритивного статуса у недоношенных детей с очень низкой массой тела. *Вопросы детской диетологии*. 2015; 13 (5): 13–17. [Dmitrieva A.V., Loshkova E.V., Mikhalev E.V. et al. Experience in the correction of nutritional status in premature infants with very low body weight. *Voprosy detskoy diyetologii – Questions of Children's Dietetics*. 2015; 13 (5): 13–17 (in Russ.)].
5. De Jong M., Lafeber H.N., Cranendonk A. et al. Components of the metabolic syndrome in early childhood in very-low-birth-weight infants. *Hormone Research in Pediatrics*. 2014; 81: 43–49.
6. Parkinson J.R.C., Hyde M.J., Gale C. et al. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013. 131 (4): e1240–1263. DOI: 10.1542/peds.2012-2177.
7. Рафикова Ю.С., Саприна Т.В., Лошкова Е.В. и др. Недоношенность и ее отдаленные метаболические послед-

ствия у детей и подростков. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (5): 46–56. [Rafikova Ju. S., Saprina T.V., Loshkova E.V., Mikhalev E.V. Prematurity and its remote metabolic effects in children and adolescents. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo – Pediatrics them. G.N. Speransky*. 2015; 5: 46–56 (in Russ.)].

8. Migraine A., Nicklaus S., Parnet P. et al. Effect of preterm birth and birth weight on eating behavior at 2 y of age. *J. Clin. Nutr*. 2013; 97: 1270–1277.
9. Adams-Chapman I., Bann C.M., Vaucher Y.E. et al. Association between feeding difficulties and language delay in preterm infants using Bayley Scales of Infant Development-Third Edition. *J. Pediatr*. 2013; 163 (3): 680–685. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.006.
10. Ramel S.E., Demerath E.W., Gray H.L. et al. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology*. 2012; 102: 19–24. DOI: doi.org/10.1159/000336127. https://www.karger.com/Article/Abstract/33612.
11. World Health Organization (WHO) Anthro. Child growth standards (version 3.2.2, January 2011). http://www.who.int/childgrowth/software/en/.
12. Van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A. et al. The dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders*. 1986; 5: 295–315. http://dx.doi.org/10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T.
13. Ramel S., Pfister K.M. Linear growth and neurodevelopmental outcomes. *Clinics in Perinatology*. 2014; 41 (2): 309–321. DOI: 10.1016/j.clp.2014.02.004.
14. Pfister K.M., Ramel S. Optimizing gowth and neurocognitive development while minimalizing metabolic risk in preterm infants nutrition. *Growth*. 2014; 2 (4): 269–275. https://link.springer.com/article/10.1007/s40124-014-0057-5.
15. Pal B.R., Preston P.R., Morgan M.E.I. et al. Frontal horn thin walled cysts in preterm neonates are benign. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed*. 2001; 85: 187–193. http://fn.bmj.com/content/80/3/F188.full.
16. Snoeck A., Remacle C., Reusens B. et al. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol. Neonate*. 1990; 57 (2): 107–118.
17. Wurtman R.J., Wurtman J.J. Human obesity. The New York Academy of Sciences. New York, l987: 499.
18. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2004; 2: 2–6. [Voznesenskaya T.G. Eating Disorders in obesity and their correction. *Ozhireniye i metabolism – Obesity and metabolism*. 2004; 2: 3–7 (in Russ.)].
19. Atkinson T.J. Central and peripheral neuroendocrine peptides and signaling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy. *Obes. Rev*. 2008; 9 (2): 108–120.
20. Reis R.S., Dalle Molle R., Machado T.D. et al. Impulsivity-based thrifty eating phenotype and the protective role of n-3 PUFAs intake in adolescents. *Transl. Psychiatry*. 2016; 15; (6): 755. DOI: 10.1038/tp.2016.16.
21. Silva J.R. et al. Problematic eating behaviors and nutritional status in 7 to 12 year-old Chilean Children. Internanional. *Jornal of Clinical and Helth Psychology*. 2013; 13 (1): 32–39. https://doi.org/10.1016/S1697-2600(13)70005-X.
22. Юдицкая Т.А., Гирш Я.В. Комплексная характеристика типов нарушения пищевого поведения у подростков. *Jornal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 6. [Juditskaya T.A., Girsh Ju.V. Complex characterization of types of eating disorders in adolescents. *Jornal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 6 (in Russ.)].
23. Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Шишкова Ю.Н. и др. Особенности и формы нарушения пищевого поведения у подростков с избыточным жироотложением. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017; 2: 8–13. [Minyaylova N.N. Rovda Ju.I., Shishkova Ju.N. et al. Peculiarities and forms of eating disorders in adolescents with excessive fat deposition. *Mother and child in Kuzbass –Mother and Child in Kuzbass*. 2017; 2: 8–13 (in Russ.)].
24. Birch L.L., Fisher J.O., Markey C.N et al. Confirmatory factor analysis of the Child Feeding Questionnaire: a measure of parental attitudes, beliefs and practices about child feeding and obesity proneness. *Appetite*. 2016; 201–210.
25. Johannsen D.L., Johannsen N.M., Specker B.L. Influence of parents' eating behaviors and child feeding practices on children's weight status. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14 (3): 431–439. DOI: 10.1038/oby.2006.57.
26. Sung J., Lee K., Song Y.M. et al. Heritability of eating behavior assessed using the DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) and weight-related traits: the Healthy Twin Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18 (5): 1000–1005. DOI: 10.1038/oby.2009.389.
27. Schrempft S., van Jaarsveld C.H.M., Fisher A. et al. Maternal characteristics associated with the obesogenic quality of the home environment in early childhood. *Appetite*. 2016; 1; 107: 392–397. DOI: 10.1016/j.appet.2016.08.108.
28. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. XVI Съезд педиатров России, февр. 2009 г. М., 2010: 68. [National program to optimize the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation. XVI Congress of pediatricians of Russia, feb. 2009). M., 2010: 68 (in Russ.)].
29. Lewis S., Katsikitis M., Mulgrew K. Like mother, like daughter? An examination of the emotive responses to food. *J. Health Psychol*. 2015; Jun. 20 (6): 828–838.

Поступила в редакцию 25.03.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Рафикова Юлия Сергеевна, аспирант, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ, г. Томск.
Подпорина Мария Андреевна, аспирант, кафедра диабетологии и эндокринологии, СибГМУ, г. Томск.
Саприна Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра диабетологии и эндокринологии, СибГМУ, г. Томск.
Лошкова Елена Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ, г. Томск.
Михалев Евгений Викторович, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ, г. Томск.
Столярова Валентина Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра диабетологии и эндокринологии, СибГМУ, г. Томск.
Нагаева Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней с курсами поликлинической педиатрии и инфекционных болезней детского возраста, СибГМУ, г. Томск.
Агаркова Любовь Аглямовна, д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск.
Михеенко Галина Александровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) **Рафикова Юлия Сергеевна**, e-mail: rafikova411@rambler.ru.

УДК 616-053.32-06:613.95
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-80–92
For citation: Rafikova Ju.S., Podporina M.A., Saprina T.V., Loshkova E.V., Mikhalev E.V., Stolyarova V.A., Nagaeva T.A., Agarkova L.A., Mikheenko G.A. Remote consequences of prematurity: violations of physical development and eating behavior of children and adolescents. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 80–92.

Remote consequences of prematurity: violations of physical development and eating behavior of children and adolescents

Rafikova Ju.S., Podporina M.A., Saprina T.V., Loshkova E.V., Mikhalev E.V., Stolyarova V.A., Nagaeva T.A., Agarkova L.A., Mikheenko G.A.

Siberian State Medical Univercity (SSMU)
2, Moscow trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To characterize the physical development (PD) and eating behavior (EB) of children and adolescents born prematurely.

Materials and methods. The study involved 123 people born in the period 1997-2008, 58 children born prematurely, age (12 ± 1.3) years, gestation period (33.07 ± 1.9) weeks (main group). The control group consisted of 65 full-term peers, age (12.7 ± 2.2) years, gestational age (39.5 ± 0.8) weeks. Participants were evaluated by PD (height, weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC), throat circumference (TC)) under the WHO AnthroPlus program, and EB using the Dutch DEBQ questionnaire.

Results. Growth and Z-score growth of boys and girls of the main group is lower than that of their full-term peers, $p = 0.04$; 0.004 ($p < 0.0001$ for Z-score growth). Z-score BMI in boys and girls of the main group is higher than in full-term, $p = 0.04$; 0.01. WC/TC the girls of the main group is higher than in full-term peers, $p < 0.0001$. In premature boys, the restrictive type is 13.3%, emotional and external – 50%, the combination of emotional and external – 33.3%. In the control restrictive – 5,7%, emotional – 28,6%, external – 32,3%, the combination of emotional and external – 10,8%, the combination of all three types – 5,7%. In the group of premature girls restrictive –7.1% against 36.7% in the control, ($p = 0.007$), emotsiogenic – 10.7% against 36.6% of the control ($p = 0.02$), external – 10.3% against 60% of the control ($p = 0.003$). In the control group the combination of external and emotiogenic – 16.7% (in the primary group is 0, $p = 0.02$). Preterm boys emotiogenic and external and their combination more often than girls ($p = 0.001$; 0.02; 0.001).

Conclusion. Children and adolescents born prematurely are below full-term peers and have a high z-score of BMI. Boys realize violations of external and emotional types, and their combination.

Key words: feeding behavior, prematurity, physical development, children.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the SSMU (Protocol No. № 5751/1 of 29.01. 2018).

Received 25.03.2018
Accepted 24.04.2018

Rafikova Juliya S., Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation.
Podporina Mariya A., Postgraduate Student, Department of Diabetology and Endocrinology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.
Saprina Tatyana V., DM, Professor, Department of Diabetology and Endocrinology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.
Loshkova Elena V., PhD, Assistant, Department of Hospital Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation.
Mikhalev Evgeniy V., DM, Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation.
Stolyarova Valentina A., PhD, Associate Professor, Department of Department of Endocrinology and Diabetology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.
Nagaeva Tatiana A., DM, Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with Courses of Out-patient Pediatrics and Infectious Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation.
Agarkova Lubov' A., DM, Professor, Department Obstetrics and Gynecology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.
Mikheenko Galina A., DM, Professor, Department Obstetrics and Gynecology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Rafikova Juliya S.**, e-mail: rafikova411@rambler.ru.

УДК 616-056.257-055.26-06:616-008.9-053.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-93–99
Для цитирования: Сметанина С.А., Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Гирш Я.В. Ожирение у матери и метаболические нарушения у потомства: возможные влияния. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 93–99.

Ожирение у матери и метаболические нарушения у потомства: возможные влияния

Сметанина С.А.[1], Суплотова Л.А.[1], Храмова Е.Б.[1], Гирш Я.В.[2]

[1] Тюменский государственный медицинский университет (ТГМУ)
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

[2] Сургутский государственный университет (СГУ)
Россия, 628412, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, 1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение взаимосвязи между ожирением матери, массой тела новорожденного и формированием метаболических нарушений в последующие периоды жизни.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в которое методом случайных чисел включены 1 000 женщин репродуктивного возраста, средний возраст 29,5 [25,0; 33,5] лет, и их новорожденные дети. Обследование включало сбор анамнеза, измерение роста и массы тела, артериального давления, окружности талии и определение индекса массы тела (ИМТ). Микро- и макросомия у доношенных новорожденных диагностировались при массе тела при рождении менее 15- и более 97-го перцентиля (ВОЗ, 2005). Лабораторное исследование включало определение уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, инсулина и С-пептида базального и стимулированного, лептина, адипонектина, определение индексов инсулинорезистентности (HOMA-IR) и функциональной активности β-клеток поджелудочной железы (HOMA-β). Статистический анализ материала проведен с применением пакета программ Statistica 10, SPSS 13.0. Статистически достоверными учитывались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что при наступлении беременности 41,0% женщин имели избыточную массу тела и ожирение. В исследовании патологическая масса тела в неонатальном периоде выявлена у каждого четвертого новорожденного (24,8%), включая микросомию (11,3%) и макросомию (13,5%). Отмечены отличия в массе тела новорожденных в зависимости от материнского предгестационного ИМТ. У женщин с ожирением первой степени дети с макросомией рождались чаще (33,3% случаев), чем у женщин с нормальной массой тела (12,0% случаев; OR = 6,8; 95% CI 2,66–17,56; $p < 0,001$). У женщин в репродуктивном периоде макросомия при рождении более характерной оказалась для лиц с метаболическим синдромом и ассоциировалась с гормонально-метаболическими изменениями.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют влияние предгестационной массы тела у женщин с ожирением на массу тела потомства при рождении. Как макросомия, так и микросомия при рождении могут являться в долгосрочном периоде факторами риска развития метаболического синдрома, что подтверждает важность профилактики избыточной массы тела и ожирения у женщин детородного возраста в предгестационном периоде.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, предгестационный индекс массы тела, макросомия, микросомия.

✉ *Храмова Елена Борисовна*, e-mail: doctor.khramova@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время повсеместно регистрируется прогрессирующий рост ожирения среди всех возрастных и гендерных групп [1–3]. Ожирение является общепризнанным фактором риска преждевременной смертности населения в мире. Тем не менее до сих пор последствия ожирения для здоровья взрослых, детей и будущих поколений недооцениваются [3–5]. Особую значимость имеет существенный рост числа детей и подростков с ожирением, у которых в последующие годы жизни, а в дальнейшем и у потомства высока вероятность ранней манифестации ассоциированных с ожирением осложнений, включая сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [3].

По приблизительным оценкам, избыточную массу тела имеют до 70% взрослых, при этом ожирение чаще встречается у женщин [2, 6, 7]. В настоящее время усилия здравоохранения во многом направлены на раннее выявление и лечение хронических неинфекционных заболеваний у женщин в менопаузальном периоде, среднем и пожилом возрасте. Должного внимания не уделяется другим критическим периодам в жизни женщины: неонатальному, пубертатному, гестационному и репродуктивному. Данные периоды сопровождаются значительными гормонально-метаболическими перестройками в организме. Мало изучены отдаленные последствия отклонений в их физиологическом течении, которые совместно с генетическими особенностями могут ускорять развитие сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и целого ряда других проблем. Нарушения метаболизма, развивающиеся при ожирении в детском возрасте, способны не только сохраняться в течение всей жизни человека, но и программировать формирования метаболических нарушений у потомства. В связи с этим важной задачей является определение условий запуска гормонально-метаболических нарушений, лежащих в основе развития избыточной массы тела, с целью своевременной профилактики клинической манифестации ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

Цель исследования – изучение взаимосвязи между ожирением матери, массой тела новорожденного и формированием метаболических нарушений в последующие периоды жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование, в которое методом случайных чисел включены 1 000 женщин 18–45 лет (средний возраст 29,5 [25,0; 33,5] лет) и их новорожденные дети при условии получения письменного информированного согласия. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Обследование женщин включало сбор анамнеза, измерение роста и массы тела, определение индекса массы тела (ИМТ) (ВОЗ, 1997), измерение артериального давления и окружности талии. Лабораторное обследование женщин репродуктивного возраста включало определение уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности, инсулина и С-пептида базального и стимулированного, определение индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR), индекса функциональной активности β-клеток поджелудочной железы (HOMA-β). Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста диагностирован по критериям IDF, 2005 [8]. Микро- и макросомия у доношенных новорожденных диагностировались при массе тела при рождении менее 15- и более 97-го перцентиля (ВОЗ, 2005).

Статистический анализ материала проведен с применением пакета программ Statistica 10, SPSS 13.0. Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении, а также медианы, нижнего и верхнего квартилей при распределении, отличном от нормального. Сравнительный анализ двух независимых выборок проведен с помощью t-критерия Стьюдента и U-теста Манна – Уитни. При сравнительном анализе трех и более независимых выборок использован критерий Краскела – Уоллиса. При сравнительном анализе качественных показателей использован метод определения абсолютных и относительных частот, таблиц сопряженности, точного критерия Фишера и критерия χ^2. Для сравнения качественных данных с помощью построения логистической регрессии рассчитывались отношение шансов (OR) и 95%-й доверительный интервал (CI). Для определения ассоциации переменных использован метод ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными считались различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании установлено, что беременность на фоне ожирения наступила у 14,8% женщин, избыточный вес наблюдался у 26,2% беременных, дефицит массы тела и нормальная масса тела выявлены в 3,4 и 55,6% соответственно (рис. 1).

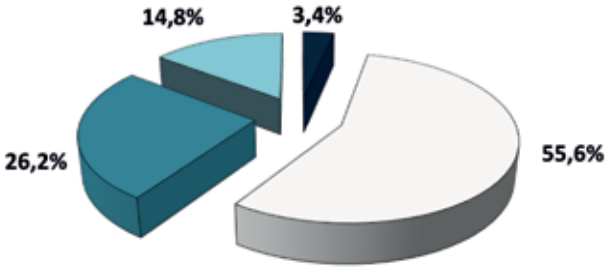


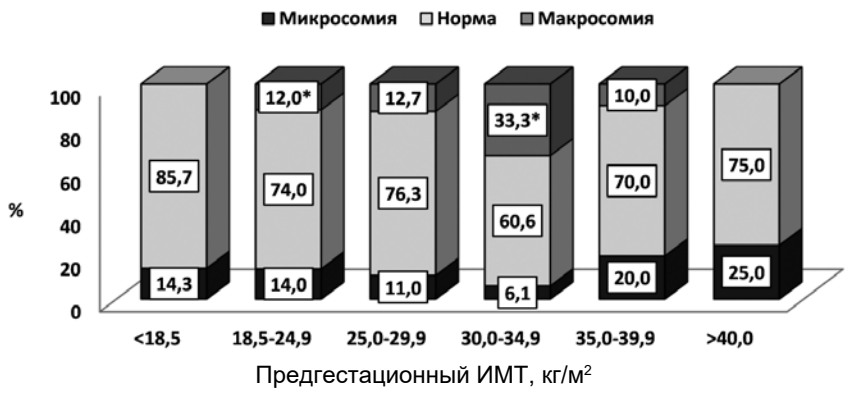
Рис. 1. Характеристика структуры предгестационного индекса массы тела у женщин

Fig. 1. Characteristics of the structure of pre-pregnancy body mass index (BMI) among women

Таким образом, при наступлении беременности 41,0% женщин исследуемой группы имели нарушения питания, которые характеризуются как избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2) и ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2). Полученные результаты сопоставимы с данными немногочисленных исследований распространенности нарушений питания среди беременных, в которых частота ожирения у женщин в гестационном периоде в России составляет 15,5–26,9%, а в мире варьирует от 1,8 до 25,3% [9, 10].

По мнению ряда авторов, беременные с ожирением и их потомство составляют группу высокого риска развития метаболического синдрома (МС), при этом масса тела зрелого организма программируется на ранних этапах развития и ассоциирована с массой тела матери [11, 12]. Проведен анализ массы тела при рождении у доношенных новорожденных в зависимости от материнских значений предгестационной массы тела и ИМТ. Доказаны отличия в массе тела новорожденных в зависимости от материнского предгестационного ИМТ. Так, наиболее высокие средние значения массы тела при рождении (3 607,4 ± 572,8) г определены у детей от матерей с ожирением первой степени по сравнению с младенцами, матери которых имели предгестационный ИМТ < 18,5 кг/м^2 (3 160,0 ± 404,7) г и ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2 (3 365,8 ± 558,6) г, $p = 0,02$ и $p = 0,03$ соответственно. Обнаружена положительная ассоциация массы тела детей при рождении с предгестационными значениями ИМТ у женщин с ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2 ($r = 0,27$; $p < 0,001$). Напротив, у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м^2 обнаружена отрицательная ассоциация массы тела новорожденных с материнским предгестационным ИМТ ($r = -0,48$; $p = 0,004$).

Важную роль в развитии отклонений от нормы массы тела у новорожденных играет масса тела матери [13–15]. Проведен анализ распределения новорожденных по массе тела в зависимости от предгестационного ИМТ у матери (рис. 2).



* $p < 0,001$.

Рис. 2. Частота патологической массы тела у новорожденных в зависимости от предгестационного ИМТ матери

Fig. 2. Frequency of abnormal body mass in newborns depending on maternal pre-pregnancy body mass index

В исследовании патологическая масса тела в неонатальном периоде выявлена у каждого четвертого новорожденного (24,8%), включая микросомию (11,3%) и макросомию (13,5%). Полученные результаты соответствовали данным исследований в различных популяциях, в которых распространенность отклонений от нормы массы тела при рождении составляет 3–20% [9, 16].

У женщин с ожирением первой степени с предгестационным ИМТ 30,0–34,9 кг/м^2 рождались дети с макросомией в 33,3% случаев по сравнению с женщинами с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2), у которых частота рождения детей с макросомией определена в 12,0% случаев (OR = 6,8 [2,66; 17,56], $p < 0,001$). У женщин с дефицитом массы тела и нормальной массой тела до наступления беременности

частота микросомии у новорожденных не различалась и составляла 14,3 и 14,0% соответственно ($p > 0,05$). При избыточной предгестационной массе тела у матери частота микросомии при рождении у детей составила 11,0% ($p > 0,05$), макросомии – 12,7% ($p > 0,05$). У женщин с ожирением второй (ИМТ 35,0–39,9 кг/м^2) и третьей степени (ИМТ ≥ 40 кг/м^2) в предгестационном периоде частота микросомии у новорожденных составила 20,0 и 25,0% соответственно, при этом макросомия выявлена у 10,0% новорожденных матерей с ожирением второй степени. Обращает внимание то, что микросомия чаще определялась у новорожденных женского пола (в 15,2% случаев), чем у новорожденных мужского пола, у которых частота микросомии была выявлена в 7,6% случаев (OR = 2,18 [1,16; 4,11], $p < 0,001$). В исследовании у женщин с морбидным ожирением рождения детей с макросомией не установлено. Таким образом, обнаружены эффекты негативного влияния избыточной жировой ткани матери на развитие микро- и макросомии плода, которые наиболее выражены у женщин с ИМТ ≥ 35 кг/м^2.

Таблица 1
Table 1

Содержание инсулина и С-пептида у женщин репродуктивного возраста с ожирением и метаболическим синдромом
The amount of insulin and C-peptide in women of reproductive age suffering obesity and metabolic syndrome

Index	BMI 18,5–24,9 kg/m^2, n =129	ИМТ 18,5–24,9 kg/m^2, n = 122	Metabolic syndrome, n =198	p
Basal insulin, μEq / ml	9,0 [7,1; 11,3]	13,7 [10,6; 18,8]	17,8 [12,5; 25,0]	<0,001
Stimulated insulin, μEq / ml	21,1 [13,4; 33,2]	34,9 [21,7; 50,0]	39,3 [24,5; 71,4]	<0,001
Basal C-peptide, ng/ml	1,6 [1,2; 2,1]	2,4 [1,9; 3,0]	3,1 [2,4; 4,5]	<0,001
Stimulated C-peptide, ng/ml	3,9 [2,8; 5,8]	5,3 [3,4; 6,6]	6,8 [4,4; 8,9]	0,030

Данные, представленные в табл. 1, демонстрируют, что максимальные значения как базальных, так и глюкозостимулированных уровней инсулина выявлены у женщин с МС, $p < 0,001$. Также базальные и стимулированные значения инсулина и С-пептида оказались выше у женщин с ожирением, чем в группе сравнения, $p < 0,001$. Частота базальной гиперинсулинемии (более 15,3 мкЕд/мл) у женщин с ожирением и МС определялась чаще в 24,6 и 60,2% соответственно, чем в группе сравнения (8,5%), $\chi^2 = 10,6$; $p = 0,001$; $\chi^2 = 19,6$; $p < 0,001$.

В исследовании у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м^2 выявлена ассоциация стимулированного уровня инсулина с микросомией плода при рождении ($r = 0,33$, $p = 0,01$). У женщин с ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2 установлена связь стимулированного С-пептида с макросомией плода при рождении ($r = 0,53$; $p = 0,03$). Напротив, при ИМТ ≥ 30 кг/м^2 уровень стимулированного С-пептида был отрицательно связан с массой тела ребенка при рождении ($r = -0,48$; $p = 0,008$) и с микросомей плода ($r = 0,44$; $p = 0,01$). Полученные результаты демонстрируют ассоциацию стимулированных уровней инсулина и С-пептида с макросомией плода. Напротив, у женщин с ожирением повышение стимулированного С-пептида негативно влияет на массу тела потомства при рождении и связано с развитием микросомии плода.

В последние годы активно обсуждается гипотеза D.J. Barker et al. (1989) о возможном влиянии неадекватного питания в эмбриональном и постнатальном периоде на повышение восприимчивости человека к отдаленному развитию метаболических нарушений, при этом большинство научных публикаций посвящено влиянию низкой массы тела на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в среднем возрасте [17–20]. Долгосрочные последствия макросомии при рождении на состояние здоровья в различных возрастных и гендерных группах в настоящее время четко не определены. У женщин репродуктивного возраста, родившихся с массой тела более 4 000 г, наиболее часто определялся метаболический синдром (13,9%) в сравнении со здоровыми (5,0%), $p = 0,02$. У женщин, которые родились с массой тела более 4 000 г, установлена ассоциация их массы тела при рождении с гормонально-метаболическими изменениями, в частности с гипергликемией натощак ($r = 0,39$; $p < 0,001$), снижением функциональной активности β-клеток поджелудочной железы ($r = -0,29$; $p < 0,001$) и развитием репродуктивных нарушений, включая бесплодие ($r = 0,36$; $p < 0,001$).

Получены данные, что у женщин в репродуктивном возрасте макросомия при рождении ассоциируется с риском развития метаболического синдрома (OR = 3,1 [1,23; 7,70], $p < 0,001$) и са-

харным диабетом 2-го типа (OR = 2,3 [1,16; 4,39], $p < 0,001$). У женщин, которые родились с микросомией, обнаружены ассоциации массы тела при рождении с базальным и стимулированным уровнем инсулина ($r = 0,43$; $p < 0,001$ и $r = 0,46$; $p < 0,001$), а также с индексом HOMA-IR ($r = 0,38$; $p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании результаты демонстрируют влияние предгестационной массы тела у женщин с ожирением на массу тела потомства при рождении, при этом риск макросомии у плода повышается в 6,8 раза при уровне предгестационного ИМТ у матери 30–35 кг/м^2. Напротив, увеличение ИМТ и степени ожирения у женщин до наступления беременности ассоциировано со снижением массы тела и длины у детей при рождении. Риск микросомии повышается в 2,2 раза у новорожденных женского пола. Как макросомия, так и микросомия при рождении могут являться в долгосрочном периоде факторами риска развития метаболического синдрома. Полученные данные подтверждают важность профилактики избыточной массы тела и ожирения у женщин детородного возраста в предгестационном периоде.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено комитетом по этике Тюменского государственного медицинского университета.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кардиоваскулярная профилактика. Российские национальные рекомендации «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2011; 10 (6), прил. 2: 64. [Cardiovascular prevention. Russian national recommendations “Cardiovascular therapy and prevention”. 2011; 10 (6), pril. 2: 64 (in Russ.)].
2. Sassi F., Devaux M., Cecchini M., Rusticelli E. The obesity epidemic: analysis of past and projected future trends in selected OECD countries OECD health working papers. *OECD*. 2009; 45: 87.
3. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–781.
4. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013–2020. World Health Organization, 2013: 103.
5. OECD (2014). Health at a Glance: Europe 2014. OECD Publishing. URL: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-en.
6. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 3 (107): 7–61. [Advice on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease EASD/ESC. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014; 3 (107): 7–61 (in Russ.)].
7. Zera C., McGirr S., Oken E. Screening for obesity in reproductive-aged women. *Prev. Chronic. Dis*. 2011; 8: 125.
8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006: 24.
9. Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н. и др. Влияние прибавки массы тела во время беременности на риск развития гестационного сахарного диабета (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010; 4: 72–77. [Grigorjan O.R., Sheremet’eva E.V., Andreeva E.N. et al. The effect of body weight gain during pregnancy on risk of development of gestational diabetes mellitus (review of literature). *Problemy reprodukcii*. 2010; 4: 72–77 (in Russ.)].
10. Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Отвагина Н.М. и др. Влияние углеводно-жирового обмена матери на внутриутробный рост плода и формирование патологических отклонений его массы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 2: 77–81. [Nikiforovskij N.K., Pokusaeva V.N., Otvagina N.M., Mel’nikova A.B., Vahrushina A.S. et al. Influence of carbohydrate-fat metabolism of the mother on fetal growth and formation of pathological deviations of its mass. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa – The Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2013; 2: 77–81 (in Russ.)].
11. Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Мерзлова Н.Б. и др. Роль наследственных, перинатальных и внешнесредовых факторов в формировании ожирения в детском возрасте. *Детская больница*. 2013; 3: 19–24. [Krasnoperova O.I., Smirnova E.N., Merzlova N.B. et al. The role of hereditary, perinatal and external factors in the formation of obesity in childhood. *Detskaja bol’nica*. 2013; 3: 19–24 (in Russ.)].
12. Guelinckx I., Devlieger R., Beckers K. et al. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes. Rev*. 2008; 9 (2): 140–150.
13. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.). *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4 (96), прил. 2: 84. [European clinical guidelines for the prevention of cardiovascular disease (revised 2012). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2012; 4 (96), pril. 2: 84 (in Russ.)].
14. Eriksson J.G., Sandboge S., Salonen M. et al. Maternal weight in pregnancy and offspring body composition in

late adulthood: Findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Ann. Med.* 2015; 23: 1–6.
15. Risnes K.R. Vatten L.J., Baker J.L. et al. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2011; 40 (3): 647–661.
16. Li Y. Weight gain in pregnancy, maternal age and gestational age in relation to fetal macrosomia. *Clin. Nutr. Res.* 2015; 4 (2): 104–109.
17. Barker D.J., Winter P.D., Osmond C. et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989; 9 (2): 577–580.
18. Barker D.J., Martyn C.N., Osmond C. et al. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ.* 1993; 307: 1524–1527.
19. Benyshek D.C. The "early life" origins of obesity-related health disorders: new discoveries regarding the intergenerational transmission of developmentally programmed traits in the global cardiometabolic health crisis. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2013; 152 (57): 79–93.
20. Vickers M.H. Developmental programming and transgenerational transmission of obesity. *Ann. Nutr. Metab.* 2014; 64 (1): 26–34.

Поступила в редакцию 09.02.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Сметанина Светлана Андреевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней педиатрического факультета, ТГМУ, г. Тюмень. ORCID iD /0000-0003-3525-9891.
Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. курсом эндокринологии, кафедра терапии, ТГМУ, г. Тюмень. ORCID iD 0000-0001-9253-8075.
Храмова Елена Борисовна, д-р мед. наук, зав. кафедрой детских болезней, ТГМУ, г. Тюмень. ORCID iD 0000-0001-8968-3925.
Гирш Яна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней, СГУ, г Сургут. ORCID iD 0000-0003-0283-2428.

(✉) **Храмова Елена Борисовна**, e-mail: doctor.khramova@gmail.com.

УДК 616-056.257-055.26-06:616-008.9-053.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-93–99
For citation: Smetanina S.A., Suplotova L.A., Khramova E.B., Girsh Y.V. Obesity in mothers and metabolic disorders in both mothers and children: possible influences. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 93–99.

Obesity in mothers and metabolic disorders in both mothers and children: possible influences

Smetanina S.A.[1], Suplotova L.A.[1], Khramova E.B.[1], Girsh Y.V.[2]

[1] *Tyumen State Medical University (TSMU)*
54, Odesskaya Str., Tyumen, 625023, Russian Federation

[2] *Surgut State University (SSU)*
1, Lenin Av., Tyumen Region, Khanty-Mansi Autonomous Area - Yugra, Surgut, 628412, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the relationship between obesity of the mother, the body weight of the newborn and the formation of metabolic disturbances in subsequent periods of life.

Materials and methods. A prospective study was conducted in which 1,000 women of reproductive age and their newborns were included by the random number method. The mean age is 29.5 [25.0; 33.5] years. The examination included the collection of anamnesis, measurement of body height and body weight, blood pressure, waist circumference and body mass index determination. Micro- and macrosomia in term infants was diagnosed with a birth weight less than 15 and more than 97 percentiles (WHO, 2005). The laboratory study included the determination of glucose, cholesterol, triglycerides, high and low density lipoproteins, insulin and C-peptides of basal and stimulated levels, leptin, adiponectin, determination of insulin resistance indices (HOMA-IR) and pancreatic β-cell function (HOMA-β). The statistical analysis of the material was carried out

using the Statistica 10 software package, SPSS 13.0. Statistically significant differences were taken into account at a level of $p < 0.05$.

Results. It was found that when pregnancy occurs, 41.0% of women are overweight or obese. In the study, the pathological mass of the body in the neonatal period was detected in every fourth newborn (24.8%), including microsomia (11.3%) and macrosomia (13.5%). As a result, differences in the body weight of newborns were found, depending on the maternal pregestational BMI. For example, women with obesity of the first degree were more likely to have children with macrosomia in 33.3% of cases than women with normal body weight, whose incidence of children with macrosomia was detected in 12.0% of cases (OR 6.8; 95% CI 2.66–17.56; $p < 0.001$). In women in the reproductive period, macrosomia at birth was more characteristic for people with a metabolic syndrome, and was associated with hormone-metabolic changes.

Conclusion. The results demonstrate the effect of pre-gestational body weight in women with obesity on the body weight of offspring at birth. Both macrosomia and microsomia at birth can be risk factors for the development of the metabolic syndrome in the long term, which confirms the importance of preventing overweight and obesity in women of childbearing age in the pre-gestational period.

Key words: obesity, metabolic syndrome, pre-gestational body mass index, macrosomia, microsomia.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the Tyumen State Medical University.

Received 09.02.2018
Accepted 24.04.2018

Smetanina Svetlana A., DM, Professor, Department of Pediatric Diseases, TSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD / 0000-0003-3525-9891.

Suplotova Lyudmila A., DM, Professor, Department of Therapy, TSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9253-8075.

Khramova Elena B., DM, Head of the Department of Pediatric Diseases, TSMU, Tyumen, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8968-3925.

Girsh Yana V., DM, Professor, Department of Childhood Illnesses, SSU, Surgut, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0283-2428.

(✉) **Khramova Elena B.**, e-mail: doctor. khramova@gmail.com.

УДК 616.8-008.64:612.67]-053.87-055.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-100–113
Для цитирования: Бохан Н.А., Лукьянова Е.В., Симуткин Г.Г. Депрессивные расстройства у женщин в климактерическом возрасте (обзор зарубежной литературы за 2012–2016 гг.). *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 100–113.

Депрессивные расстройства у женщин в климактерическом возрасте (обзор зарубежной литературы за 2012–2016 гг.)

Бохан Н.А.[1, 2], Лукьянова Е.В.[1], Симуткин Г.Г.[1]

[1] *Научно-исследовательский институт психического здоровья (НИИ ПЗ), Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)*
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

[2] *Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)*
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель: обзор зарубежной периодики с интерпретацией результатов.

Задачи: обзор зарубежных работ, в которых рассматриваются провоцирующие развитие депрессии факторы: гормональный, психологический, социальный, а также нейромедиаторные, гормональные и иммунные нарушения при депрессивных расстройствах у женщин с физиологическим климактерием и климактерическим синдромом; дифференциальная диагностика, психофармако- и психотерапия депрессий с оценкой клинической эффективности; личностный профиль пациентов с аффективной психопатологией.

Методы поиска: по ключевым словам в базе данных Web of Science Core Collection по зарубежным журналам (2012–2016 гг.).

Критерии включения статей в обзор: 1) женщины климактерического возраста; 2) депрессии или депрессивные симптомы; 3) климактерические нарушения. В реферативно-библиографической наукометрической базе Web of Science Core Collection по зарубежным журналам, в том числе с высоким импакт-фактором, выбрано 70 библиографических источников. Вошедшие в обзор исследования выполнены в университетских клиниках, специализированных центрах. Клинические и социально-демографические характеристики отвечают критерию сопоставимости. Большинство работ посвящено изучению клинических и социально-психологических факторов развития климактерической депрессии (КД). В ряде работ показана эффективность антидепрессивной терапии, альтернативных методов, дополнительного лечения у женщин с депрессивными расстройствами, климактерическими нарушениями и сопутствующими соматическими заболеваниями. Преобладают исследования, выполненные с привлечением анкетного опроса (социально-демографические данные, анамнез) и международных клинических шкал. Основные результаты обсуждаемых статей изложены в тематических рубриках.

Заключение. С большей частотой встречаются европейские и американские работы, реже – из стран Азии. Публикации отражают мировую тенденцию к росту КД в женской популяции с наличием в анамнезе депрессии подростковой и послеродовой, предменструального синдрома. Отмечаются низкая своевременная диагностика депрессий, высокая встречаемость соматизированной КД. В структуре климактерического синдрома психоэмоциональные нарушения преобладают над нейровегетативными и обменно-эндокринными либо сочетаются с вегетативной дисфункцией. В формировании КД участвуют нейрогормональные, генетические, биохимические, социально-средовые, психологические факторы.

✉ *Лукьянова Елена Владимировна,* e-mail: lucyanova0804@sibmail.com.

При КД описаны угнетенное настроение, утрата жизненных приоритетов, снижение работоспособности и концентрации внимания, незащищенность, несамостоятельность, неуверенность, самоуничижение, раскаяние, неверие в будущее, инсомнии, гипо- и гиперрексия, но отсутствуют публикации по суицидальной настроенности. КД может протекать с истеро- и нозофобическим, соматоипохондрическим или астеноневротическим компонентом. Соматизация как переживание климактерического стресса приводит к соматизированной КД с акцентом на соматические симптомы и вытеснением депрессии и тревоги, хотя не описано ассоциированности конкретных соматических нозологий с КД. Обсуждается связь КД с социально-средовыми факторами (пол, образование, профессия, положение, финансовая состоятельность). Интерес авторов в развитии КД вызывает поиск генетических маркеров, нарушения нейромедиаторного обмена, нейроморфологические изменения в сенсомоторной коре головного мозга, гормональные и психонейроиммунологические нарушения. Психофармакотерапия при КД учитывает депрессивную симптоматику (антидепрессанты активизирующего и (или) седативного действия в длительном режиме), сопутствующие заболевания (патогенетическая и иммунотерапия, заместительная гормонотерапия эстрогеном, прогестероном). Обсуждается альтернативное лечение КД. Для повышения эффективности и безопасности лечения КД предлагается научение распознаванию признаков КД самих пациентов, медицинских работников, психологов, социальных работников.

Ключевые слова: аффективные расстройства, климактерическая депрессия, тревога, менопауза, климактерические (нейровегетативные, метаболические, психоэмоциональные) нарушения, психофармакотерапия, психотерапия, психопрофилактика.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства (ДР) в климактерическом возрасте широко распространены в женской популяции многих стран мира, вследствие чего актуально изучение роли климактерия как предиктора развития климактерической депрессии (КД). Механизмы, посредством которых происходит формирование КД, не до конца понятны, поэтому необходимо их дальнейшее изучение. Большинство зарубежных исследований проведено в группах женщин с климактерическим синдромом (КС), до 70% в клинической картине КС авторы отводят психоэмоциональным расстройствам, полученные результаты транслируются применительно к роли климактерического возраста в становлении ДР. Ключ к пониманию причинно-следственных механизмов дадут поиск провоцирующих КД факторов в период утраты менструального цикла: соматического, нейрофизиологического, нейрогормонального, генетического, психонейроиммунологического, психотравмирующего; а также определение особенностей клинической динамики и прогноза КД. Структурированное знание причин и особенностей КД позволит определить группы риска с разработкой лечебно-профилактических программ с целью предотвращения прогрессирования депрессии, выхода из нее и возвращения к нормальной жизни.

Цель – провести систематический обзор статей по климактерической депрессии по зарубежной периодике с интерпретацией результатов.

Задачи обзора: 1) анализ источников из европейских и англо-американских изданий, где обсуждается роль климактерия в снижении защитно-приспособительной функции организма и росте индивидуально-возрастной чувствительности к причинно-обусловливающим факторам КД; 2) анализ провоцирующих развитие КД факторов: гормонального (снижение показателей эстрогена, эстрадиола, прогестерона; климактерический синдром в настоящее время, предменструальный синдром с депрессивной симптоматикой, послеродовая депрессия в прошлом), генетического (семейного), нейромедиаторного (снижение серотонина и дофамина), социально-общественного (стрессовые ситуации в семейной, производственной сферах); психологического (раздражительность и низкая самооценка из-за дисморфофобических аффективных переживаний по поводу внешности, располневшей фигуры в связи с климаксом, сверхценные ипохондрические идеи); 3) диагностика, психофармако- и психотерапия КД; 4) личностный профиль пациенток с КД.

Метод поиска: запрос в политематической реферативно-библиографической наукометрической базе Web of Science Core Collection по ключевым словам: аффективные расстройства, климактерическая депрессия, тревога, менопауза, климактерические нарушения, психофармакотерапия, психотерапия, психопрофилактика.

Принципы и критерии отбора зарубежных статей определяются тематикой исследований: 1) женщины климактерического возраста; 2) аффек-

тивные расстройства, депрессивные расстройства или депрессивные симптомы; 3) климактерические нарушения.

По Web of Science Core Collection выбраны резюме 70 библиографических источников с 2012 по 2016 г., включая издания с высоким импакт-фактором. Все исследования выполнены на базе университетских клиник, специализированных центров. Клинико-динамические особенности ДР и социально-демографические характеристики отвечают критерию сопоставимости. Показана эффективность антидепрессивной терапии, альтернативного и дополнительного лечения у женщин с ДР, КС и сопутствующими соматическими заболеваниями. Большинство работ выполнено на основе анкетного опроса (социально-демографические данные, анамнез) и с привлечением стандартных международных клинических шкал. Результаты обсуждаемых работ изложены в тематических рубриках.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ИЗУЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КД

Клинико-эпидемиологически у трети пациенток общесоматической сети выявляются ДР. Декомпенсация адаптационно-защитного механизма в менопаузе влечет рост психической патологии. Так как с распространенностью сопутствующих климаксу патологических состояний связано здоровье женской популяции, интересны работы о распространенности соматической патологии при КД. Получены данные о связи ($p \leq 0{,}01$) распространенности депрессии с метаболическим синдромом и урологическими заболеваниями [1]. Интерпретация результатов клинико-популяционных исследований позволяет очертить круг социально-демографических параметров у женщин с КД (образование, материально-финансовая обеспеченность, профессионально-трудовой статус, семейное положение). В связи с расхождением взглядов на механизмы возникновения депрессии в менопаузе правомерен интерес к провоцирующим факторам. Бразильские авторы указывают на рост распространенности тревоги и депрессии, обусловленный социально-ситуационным фактором (8- и 4-летнее образование, доходы ниже минимума) [2]. Важен аспект, в какой форме протекает КД – известно о частой встречаемости субдепрессии. С этой целью клинико-эпидемиологическим методом у 40% жительниц Пакистана выявлена субклиническая КД со снижением эмоций и побуждений, гипер- и парасомнией, хроническим утомлением, связанная ($p < 0{,}05$) в анамнезе с ДЭ и незнанием, как справиться с менопаузой [3].

Нарушение эмоционального статуса вписывается в картину патологического климакса и, по меньшей мере, соответствует невротической симптоматике, на первый план выходит неустойчивое настроение с тенденцией к депрессии, тревожно-фобическим расстройствам. Прикладное клинико-описательное значение имеет мониторинг симптомов КД и менопаузальных расстройств, публикуемые данные часто противоречивы. 91% жительниц 12 латиноамериканских стран (n = 8 373) имеют 3–5 и более жалоб, 77% – на тревогу и депрессию, 20% – в сочетании с нейровегетативной дизрегуляцией [4]. Эпидемиологический подход применим и в обзорах, где внимание сфокусировано на связи КД с КС. Указывается на хрестоматийные факты: снижение вербально-мыслительной способности и либидо, аноргазмию, фригидность в связи с изменением гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы, высокую уязвимость КД женщин, высокий риск ДЭ на фоне беспокойства, тревоги, переутомления, беспричинного ожидания неприятностей [5]. Оправдан интерес к хирургической менопаузе, известной как синдром климактерикоподобный, постгистерэктомический, посткастрационный, постовариэктомии, искусственной менопаузы с одномоментным наступлением дефицита женских половых гормонов (эстрогена). При удалении детородных органов вызванный эндокринной перестройкой стресс характеризуется аффективными, астеническими и импульсивными расстройствами влечений ввиду невозможности деторождения, раннего климакса, КС. Гинекологическая операция как фактор риска ДЭ после удаления яичников и (или) матки вызывает тревогу и депрессию у 83% женщин [6].

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ (ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ) ПРЕДИКТОРЫ КД

Прогностическую ценность имеет изучение метаболического синдрома как проявление декомпенсации липидно-белково-углеводного обмена. Снижение глутамата и ГАМК ведет к атипичным симптомам КД: тяге к углеводистой пище, утомляемости. Более 80% (n = 6 079) латиноамериканок с метаболическим синдромом имеют низкую самооценку, тревожно-фобические переживания с субдепрессивно-ипохондрическим компонентом (тревожность, подавленность, со-

средоточенность на сенестопатических ощущениях) [7]. В свете разных гипотез о возникновении ДР актуальна концепция о молекулярно-генетических предикторах КД – хромосомные вариации генов (наследственность, мутации генов, делеция нейротрофического фактора головного мозга). Изучение связи КД и полиморфизмов генов серотониновой системы с учетом гендера позволяет понять, действительно ли женщины в менопаузе чаще мужчин страдают ДР, какие гены участвуют в их происхождении? Рецепторные гены серотонинергической системы 5-НТ1 генетически детерминируют риск тревожности, депрессии, суицидальности. Описана взаимосвязь гена *GABRB1* с КС, полиморфизма TaqI гена рецептора витамина D (VDR) – с тревогой, плаксивостью, лабильностью в предклимаксе [8]. В фундаментальных генетических работах отмечается связь КД с генами *NEGR1* и *OLFM4*.

Польскими авторами получены запрограммированные генетические ассоциации генов *MAOA, COMT, MTHFR, ESR1* с умеренной КД [9]. Ген-транспортер серотонина *5-HTTLPR* ответствен за снижение нейрофизиологической активности головного мозга, форсируя КС и КД, что подтверждается связью полиморфизма генов *5-HTT* и *MAOA* с постменопаузальной депрессией [10]. Ген *MAOA*, дезактивирующий адреналин, норадреналин, серотонин, мелатонин, гистамин и дофамин, занимает первое место в реестре генов, связанных с риском депрессии в менопаузе. Подверженность высокому риску КД (p = 0,0198) частично объяснима ассоциированностью с геном *MAOA* [11]. Таким образом, полиморфизм генов серотониновой системы рассматривается как маркер снижения сопротивляемости, психотравматизации и устойчивости женщин к психическим нагрузкам в менопаузе.

Высокое психоэмоциональное напряжение – как спутник начала климакса – знаменует начальный этап ДР. Вызванный стрессом выброс серотонина, адреналина, норадреналина истощает нейромедиаторную систему и приближает депрессивную симптоматику. Снижение гипоталамического и гипофизарного гормонов с ростом гонадотропных гормонов, пролактина и связанного с либидо андрогена (тестостерона) приводит к синдрому хронической усталости, бессоннице, тревоге, страху, субдепрессивно-ипохондрическим фобиям [12]. Развитие ДР, половой дисфункции, церебрастении, диссомнии прогнозируется в связи с повышением гормона стресса пролактина (p = 0,005) и снижением бета-эстрадиола (p = 0,003) [13]. В русле нейротрансмиттерно-нейромедиаторной модели дефицит серотонина объясняет эмоциональную неустойчивость, тревожное реагирование на раздражители, преувеличенные страхи, потерю контроля, пессимистичность в экстремальной ситуации климактерия. Это подтверждается корреляцией (p < 0,001) между ухудшением психического здоровья, клинической тревогой и депрессией и полиморфизмом *5-HTT* [14]. Развитие клинической базы позволяет понять периодичность симптомов КД в виде сезонно-суточной повторяемости.

Психическая дезадаптация в менопаузе повышает распространенность выраженной инсомнии с апноэ в связи с дисбалансом циркадианного ритма из-за снижения циркадного регулятора мелатонина. Анализ нозологической структуры нарушений сна выявил изменение продолжительности сна (70%), раннее пробуждение (61%), трудности засыпания (58%) [15]. В устранении апериодических симптомов эффективны антидепрессанты – антагонисты серотониновых 5-НТ2С-рецепторов и агонисты мелатонинергических рецепторов. Мелатонин как иммуномодулятор, антиоксидант и производное серотонина защищает от старения, снижения иммунной устойчивости, влекущих за собой напряженность, утомляемость, тревожность, апатию и, как результат, депрессию. Указывается на самый низкий уровень мелатонина у женщин с КД и метаболическим синдромом в постменопаузе [16]. Хотя в другом исследовании у женщин с депрессией и без депрессии в перименопаузе не выявлено различий по концентрации триптофана, серотонина, мелатонина и их связи с плохим настроением, потерей интереса к жизни [17].

РОЛЬ СТРЕССОРНО-ДЕЗАДАПТИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ КД

В последние годы внимание специалистов привлечено к дифференцированной оценке депрессии в менопаузе с приоритетом психогенной роли социально-средовых факторов. Груз накопившихся к климактерию психогений усиливает потерянность, ненужность, безнадежность, заброшенность, утрату самоконтроля и становится источником страхов ожидания климакса, депрессивных мыслей, эмоциональной неустойчивости, неспособности саморегуляции, неуверенности в себе. Обследование 992 женщин обнаружило связь тревоги и депрессии (p = 0,006) с наступлением климакса, хроническим психологическим стрессом, психоэмоциональным напряжением [18]. Хронические соматические заболевания часто сопровождаются депрессией,

фобиями, паническим синдромом, ограничивают деятельность, мешают работать и решать задачи, ранее не представлявшие проблем. Доказана связь стрессорных жизненных событий в менопаузе (соматические болезни, проблемы в семье, на работе) с депрессивным настроением (p = 0,002), тревогой и познавательным ухудшением (p = 0,003), нейровегетативными нарушениями (p = 0,044) [19]. Результаты выборочных и популяционных работ о вкладе психосоциальных факторов (смерть значимого близкого, нарушение статуса и отношений в микросоциуме, болезнь, пенсионное банкротство) доказывают риск стрессогенных ДР в климактерическом возрасте. Аналитический обзор по Pubmed, Wiley Online Library, ScienceDirect отражает связь КД с биологическими (генетическая предрасположенность) и социально-средовыми (увольнение, снижение материально-финансового положения, конфликты с мужем и детьми, низкое образование, отсутствие поддержки социальной) факторами [20]. Большинство исследователей указывают на чувствительность женщин к лавине социально-экономических перемен, снижающих стрессоустойчивость и ресурсы личности, «омоложение» КД отчасти объясняется «климактерическим комплексом» (тревога, колебания настроения, страх критической оценки).

Описаны социально-детерминированные факторы КД у жительниц (n = 8 206) Шотландии и Великобритании [21] по 23 переменным: социально-структурные (низкое образование, необеспеченность, недоступность социальной помощи), социально-поведенческие (обращение к альтернативной медицине, вредные привычки, отсутствие хобби, низкая физическая активность, нерациональное питание), социально-психологические (уход в болезнь, депрессивные переживания). Обнаружена связь (p < 0,01) депрессии с рядом детерминант [22]: социально-демографическими (климактерий, женский пол), соматогенно-органическими (соматические, эндокринные и психовегетативные нарушения), социально-стрессовыми (снижение функционирования в разных сферах, изменение образа жизни), психологическим реагированием в виде эмоциональной чувствительности, смены настроения. Это положение совпадает с результатами исследования, подтвердившего вклад в этиологию менопаузальной депрессии негативно-потенцирующего социального стрессора, снижающего стрессоустойчивость, повышающего тревогу и приводящего к ДЭ (негативные жизненные события: болезнь, развод, утрата, увольнение) [23].

Познание закономерностей КД позволяет обосновать роль медико-социального фактора (гиперболизированное внимание к здоровью, медицине, психиатрам, неадекватно утрированная установка на здоровый образ жизни) в виде психосоматизации как психопатологической реакции на климакс [24]. Психосоматизация обусловлена стремлением «найти болезнь», несмотря на стабильное состояние в климаксе. Как следствие, вялость, сонливость, апатия, раздражительность, психическое перенапряжение, беспокойство, неуверенность в благоприятном исходе климакса приводят к развитию КД. Нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения, гормональная уязвимость из-за снижения деятельности серотониновой системы, истощение психосоциологических ресурсов, неадекватное реагирование, фрустрированность климактерическим стрессом, нездоровый образ жизни, тревожность как свойство личности являются предметом дифференциальных исследований факторов риска ДР в менопаузе [25].

Высказывается предположение, что тревожное пробуждение, утренняя разбитость, головные боли, плохое самочувствие являются идеообсессивными проявлениями КД [26] в виде аффективных навязчивостей, фобий, раздражительности, ипохондризации, обсессий, ангедонии, пессимизма, аффекта тревоги из-за упущенных возможностей, бесперспективности будущего. В климактерическом симптомокомплексе сексуальная дисфункция является детерминантой депрессии в менопаузе [27], с ней связаны психическая неустойчивость, безмотивационная смена настроения, немотивированное ожидание неприятностей, неадекватная раздражительность, несдержанность.

По Cochrane, Medline, Embase, Bni Plus, Biological Abstracts, Psycinfo, Web of Science, Sigle прогнозируется рост КД [28]. Рандомизированные контролируемые исследования подтверждают связь КД (клинические и (или) субклинические тревога и депрессия, нарушения сна, угнетенность, беспокойство) со средовыми стрессорами. Широко распространена точка зрения, подтверждаемая доказательной базой данных, что диагноз и симптомы ДР в прошлом повышают риск депрессии в климактерии. Этому противоречит мнение, что предыдущий диагноз депрессии и климактерические нарушения не потенцируют новый ДЭ [29]. Тогда как нейротизм в индивидуально-личностном профиле женщин со склонностью к пессимизму, самонеудовлетворенности, чувству вины, беспокойству, тревожному

реагированию, утомляемости коррелирует с прогнозом КД. Ведущая роль в уязвимости депрессивными симптомами в менопаузе в соответствии с теорией адаптации и адаптивного поведения принадлежит психоэмоциональным нарушениям и дисбалансу вегетативной нервной системы. В мета-аналитическом обзоре по PubMed, Web of Science, Cochrane Library [30] дизрегуляторные вегетативные нарушения описываются как патогенетический фактор КС, психосоциальные факторы климактерического возраста усугубляют ситуацию, вызывая неадекватное реагирование в виде симптомов депрессии и тревоги.

Логичны определение и интерпретация информативных предикторов, объясняющих дестабилизацию внутренней среды организма женщины и развитие КД. Как известно, низкая физическая жизнедеятельность повышает риск неинфекционных заболеваний. Пакистанскими авторами выявлена связь риска менопаузальной депрессии с низкой физической активностью, низкой экзистенциальной удовлетворенностью браком и семьей, нетолерантным отношением к старению [31]. Отсутствие физической активности, безынициативность, ограничение социальных контактов, страх утраты молодости и физического увядания изменяют образ жизни в менопаузе с зацикленностью на болезнях, депрессивных переживаниях и формируют ДР. Данное положение подтверждается в группе бразильских женщин [32] с преобладанием белых, замужних, некурящих, выпускниц средней школы ассоциированностью низкой физической активности с КД ($p < 0{,}001$): парестезиями – жжением, покалыванием, онемением рук и ног волнообразной интенсивности, бессонницей, головными болями, психологической усталостью, психосоматическими жалобами.

Отмечается склонность женщин с диагнозом депрессии от пубертата к депрессивным переживаниям под влиянием средовых факторов, депрессивное реагирование усиливается в связи с оценкой климакса как кризиса. Депрессивное восприятие с тревогой, страхом, одиночеством ведет к дезадаптации в жизни. Регрессионный анализ динамики КД показал ее более высокую частоту в мено-, чем в постменопаузе [33]. То есть предклимакс резко дестабилизирует женщин «неожиданностью, внезапностью», менее угнетающе действует постменопауза с «привычкой» к новому функционированию. В мета-анализе по Medline более чем в 12 000 статей ($n = 54\,715$) проанализирован возрастной фактор ДР в менопаузе ($n = 67\,434$) и репродуктивном возрасте [34]. При КД отмечается высокая распространенность факторов риска с приоритетом биологических, семейно- и производственно-стрессовых на фоне КС. Чем раньше менопауза, особенно до 40 лет, тем выше риск депрессии. Менопауза после 45 лет ассоциирована с 50%-м снижением риска КД, то есть длительный репродуктивный период связан с низким риском депрессии.

ОЦЕНКА ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОПРОСНИКОВ ПРИ ПРОЯВЛЕНИЯХ КД

Внимание к опросникам обусловлено недостаточной разработанностью темы КД и имеет прикладную значимость на стыке психиатрии, терапии, эндокринологии, гинекологии. Оценка психометрических свойств Menopause Rating Scale на выборке корейских женщин показала надежность, валидность, репрезентативность и достоверность дифференциации психопатологической симптоматики в менопаузе. Тревога и депрессия коррелируют с утратой работы, снижением статуса и дохода, вредными привычками [35]. Субсиндромальная и (или) соматизированная КД в рамках КС обусловлена стресс-индуцированными тревожно-психовегетативными проявлениями. Подтверждены информативность, простота интерпретации, надежность (reliability), валидность (validity), чувствительность (sensitivity) Greene Climacteric Scale при обследовании португальских женщин [36]; субклиническая депрессия, беспокойство, трудности внимания, усталость, анергия чаще выявлялись в позднем климактерии, а в 45–55 лет – нейровегетативные признаки. Депрессивно-тревожное реагирование в рамках КД авторы объясняют перфекционизмом женщин. Положительные характеристики интегрированной оценки по Greene Cliacteric Scale – кратковременность выполнения и комплексность охвата признаков.

По GCS и HADS при обследовании 908 женщин [37] обнаружены корреляции между психоэмоциональными (тревога, депрессия, напряжение, утомляемость, слезливость, сексуальная дисфункция), мочеполовыми (дизурия, никтурия, недержание) и вагинальными (вагинальная боль, диспареуния, жжение, сухость, кровотечение *postcoital*) нарушениями. С помощью этих же валидизированных опросников при неметастатическом раке молочной железы [38] вызванная хирургической операцией, химио- и лучевой терапией менопауза диагностирована у 80% женщин, сопровождавшаяся клинической и субклинической тревогой и депрессией ($p = 0{,}015$). Women's Health Questionnaire – валидизированный и надежный инструмент оценки психического состояния

женщин с КД. На крупной выборке (n = 3 421) по следующим шкалам: депрессия, тревожность, физические, соматические, вазомоторные и менструальные симптомы, память, страх, сексуальное поведение, сон, женская привлекательность, отсутствует связь психоэмоциональных нарушений с соматической патологией [39], несмотря на широкий круг болезней. Репрезентативен и валидизирован опросник MRS: в национальном профилактическом исследовании на базе гинекологических клиник Мексики (n = 4 548) [40] у 60% женщин обнаружена достоверно высокая частота психоэмоциональных нарушений: физическое и (или) умственное истощение, раздражительность, депрессивное настроение, тревога, проблемы сна, психологический дискомфорт.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ КД

Вопрос об эффективности антидепрессантов в устранении депрессивной симптоматики как препаратов выбора едва ли не самый обсуждаемый. При тревожно-депрессивном расстройстве и КС показан эффект венлафаксина (75 мг/д) как двойного антидепрессанта (на серотонин и норадреналин) с высоким ответом в достижении ремиссии [41]. Через 2 нед, благодаря нейропротективному действию и нормализации гормонального статуса до нормативных значений, редуцировались депрессия и тревога. В многоцентровом исследовании женщин с КД десвенлафаксин (150 мг/д) в негормональной терапии климакса снижал (p < 0,001) депрессивное настроение, подавленность, печаль, беспокойство, тревогу [42]. Четырехнедельная терапия армодафинилом (150 мг/д) [43] повышала показатели по Menopause Specific Quality Life (p = 0,0001): вазомоторных симптомов и когнитивной функции, подавленности, печали, плаксивости, анергии, колебаний настроения, усталости. Вызывает сомнение превосходство гомеопатии над флуоксетином и плацебо в рандомизированном исследовании антидепрессивной терапии у мексиканских женщин [44]. По PubMed, Medline выполнен обзор об аугментационной роли гормонотерапии в сочетании с антидепрессантами [45]; не отличаются новизной положения, что 50% женщин климактерического возраста нуждаются в фармакотерапии по снижению симптомов КД, в 30% случаев диагностируется ДР, взаимовлияние депрессивных и личностных расстройств и преморбидная депрессивная предрасположенность ведут к хронизации депрессии. Обсуждается связь ПМС и послеродовой депрессии с КД [46], предрасположенность к депрессии мнительных женщин, повышенно чувствительных, с высоким нейротизмом и низкой экстраверсией, с диагнозом в анамнезе предменструального дисфорического расстройства, послеродовой депрессии. Изучены эффективность, безопасность и переносимость терапии дулоксетином (60 мг/д) [47] в виде достоверного снижения признаков менопаузальной депрессии – беспокойства, тревоги, раздражительности, нервозности, страхов.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ КД

При рассмотрении клинико-фармакологического аспекта антидепрессивной терапии психиатры из Азии склонны к «революционному прорыву» в лечении КД, апробируя нестандартные схемы, хотя альтернативные методы спорны. Растительные лекарственные средства в виде гранул, порошков, чаев, добавок предлагаются взамен ПФТ и заместительной гормональной терапии. При устранении психоэмоциональных нарушений пациенткам, не удовлетворенным консервативным лечением, без ответа на ЗГТ, назначали фитотерапию японской методикой Кампо [48], что снижало (p < 0,05) симптомы КД (бессонница, угнетенность, печаль, плаксивость, беспокойство, раздражительность). По данным ВОЗ (2002), при депрессии иглоукалыванию отводится ведущее место в арсенале других методов. Бангладешские авторы отмечают его безопасность и эффективность в сравнении с западными стандартами: активность, улучшение памяти, урегулирование настроения [49], что представлено в Кокрейновском обзоре по 17 испытаниям (n = 1 369).

Универсальный ключ в снижении выраженности КД (депрессивное и (или) лабильное настроение, подавленность, грусть, плаксивость, апатия, раздражительность) [50], оказывается, прост – это традиционная китайская терапия на основе пяти принципов: «чудодейственные» фитокапсулы (без описания составляющих), иглоукалывание, диетотерапия, оптимальный труд и отдых. Эффективность натурального фитокомплекса при менопаузе оценивали [51] по сокращению от 40 до 60% следующих параметров: возбудимость, тревога и паника, недостаток энергии, потеря интереса, приступы плача, раздражительность. Полезность фитосборов, фиточаев и фитокомплексов при КД сомнительна, тем более что длительное увлечение таким методом приводит к затяжной депрессии.

Альтернативной активирующей коррекцией депрессивной и нейровегетативной симптоматики японские авторы считают 10-минутную суггестию

перед сном [52], снижающую симптомы КД у 76% женщин; мы считаем уместность суггестивного самовнушения только на этапе психотерапии. Включение в схему терапии проантоцианидина (экстракт виноградной косточки 200 мг/д) способствовало улучшению по шкалам: депрессивное настроение, тревога, беспокойство, психологические проблемы, нарушения сна, сексуальная дисфункция, психическое функционирование [53].

По результатам 17 статей из PubMed не найдено доказательств эффективности хиропрактики как диаметрально противоположного психофармакостандартам подхода к урегулированию признаков КД (депрессивное настроение, раздражительность, тревога) [54]. Продемонстрирован эффект йоги на «финише» терапии: психофизические техники снижали тревогу, депрессивное настроение, под контролем полисомнографии – бессонницу и дневную сонливость [55]. Обсуждается ответная реакция на йогу в виде снижения и (или) исчезновения симптомов КД (угнетенность, раздражительность, тревога, утомляемость, апатия) [56]. Достижение наряду с метаболическим иммуностимулирующим, адаптогенным и гипогликемическим действием высокой результативности в снижении тревоги, депрессии, беспокойства, астении и бессонницы с помощью фитоэстрогенного корня маки (перуанского женьшеня) описано в гонконгском исследовании [57]. Нам кажется, обсуждаемые в этом разделе результаты дискуссионны, так как авторами используются спорные и порой сомнительные методы в терапии КД.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С КД

Частота клинической манифестации КД выше общепопуляционных показателей, сопровождая психоэмоциональные нарушения при адаптации женщин к климаксу. Более чем у половины проходивших маммографию финок с КД (n = 6 408) низкое качество жизни связано с неудовлетворенностью базовыми потребностями: личностными (самореализованность, признание другими, видение перспективы), производственными (возможность продолжать работу, иной источник дохода взамен утраченного), семейными, бытовыми, духовно-эмотивными [58]. В разные стадии менопаузы психоэмоциональные нарушения корреляционно связаны с качеством жизни (КЖ) [59], климактерический стресс под беспрецедентным прессингом негативных социальных факторов вызывал снижение настроения, депрессивные переживания и в ряде случаев приводил к КД. Для улучшения КЖ японским женщинам с предменструальным синдромом и КД вместе с антидепрессантами назначали флавоноиды-антиоксиданты [60] для стабилизации обменных процессов и замедления гормонального старения, снижения раздражительности, психоэмоциональной нестабильности, усталости, болей разной локализации.

В группе иранок с КД (n = 120) оценка КЖ по пяти параметрам (депрессивное настроение, раздражительность, качество сна, общее здоровье, психическое здоровье) [61] в менопаузе показала чаще, чем в предклимаксе, подавленность, печаль, плаксивость, раздражительность, ухудшение сна, ограничение общения, уменьшение психической и (или) жизненной активности. В рамках национального проекта [62] американками (n = 3 397) хорошее КЖ понималось как облегчение симптомов депрессии, тревоги и раздражительности. Более половины невротизированных КД допускали возможность сократить жизнь до 90 дней взамен на устранение менопаузальных симптомов депрессии в течение 30 дней. Греческими авторами (n = 1 140) обсуждается ассоциированность депрессивной симптоматики в анамнезе, актуального диагноза депрессии с КЖ [63]. По итогам регрессионного анализа низко оценивали ($p < 0{,}001$) КЖ женщины с множеством симптомов КД, соматической отягощенностью, финансово малообеспеченные, незамужние, не поддерживающие родственных связей, низко стрессоустойчивые, депрессивно реагирующие, неуверенные в себе, испытывающие перегрузки. Высокотехнологичное развитие и доступность медицины способствуют росту средней продолжительности жизни женщин, в частности в Польше свыше 80 лет [64]. Соответственно возросло число женщин климактерического возраста с низкой оценкой КЖ из-за клинической (или) субклинической тревоги и депрессии, ухода в болезнь, снижения самооценки.

ПСИХООБРАЗОВАНИЕ: ИНФОРМИРОВАНИЕ, ОБУЧЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ И ПАЦИЕНТОВ РАСПОЗНАВАНИЮ ПРИЗНАКОВ КД

Научение распознаванию симптомов депрессии во врачебной практике имеет полидисциплинарный характер, основные направления предполагают разработку обучающих алгоритмов. Предлагаются циклы обучения коррекции психоэмоциональных менопаузальных нарушений для дипломированных медработников и других категорий населения. Продемонстрирован низкий уровень знаний японских медсестер (n = 2 800) [65] при оказании помощи лицам климактерического возраста, медсестры с собственным опытом

симптомов депрессии вне зависимости от стажа с большим профессионализмом относились к последствиям инволюционной перестройки.

Рекомендованы образовательные тренинги о рисках и (или) преимуществах ПФТ и заместительной гормональной терапии в снижении менопаузальных проблем по итогам межкультурального изучения австралиек и лаосок [66], более чем половина из которых имела симптомы депрессии из-за страха старости, риска тяжелой соматической патологии. В этом же ракурсе выполнено исследование по преодолению собственных и встречающихся в практике случаев депрессии, где медсестрам (n = 2 100) пекинских больниц рекомендованы образовательные курсы по распознаванию и устранению ДР [67], тем более, что более 80% из них жаловались на тревожно-депрессивные нарушения. Клинический опыт турецких авторов не оригинален: помимо участия в образовательных семинарах клиенткам семейных врачей рекомендованы здоровый образ жизни, физическая активность, спортивные занятия [68], что снижает депрессивное настроение, расстройства сна, сексуальную дисфункцию, неудовлетворенность психическим состоянием. Дополнением служат данные исследования японских медсестер (n = 1 700) [69], из которых старшие чаще ($p < 0{,}001$) коллег младшего и среднего звена имеют симптомы депрессии, психически истощены (снижение производительности труда), что связывали с профдеформацией, обременяющей ответственностью за коллектив, в связи с чем на рабочем месте внедряются психокоррекционные программы для минимизации симптомов КД. Австралийские медработники (n = 225) участвовали в программе многомодального изменения образа жизни [70] путем психологического консультирования: онлайн самостоятельное и (или) независимое, онлайн с виртуальной консультацией, консультация специалиста «лицом к лицу». У медсестер в группе «лицом к лицу» с более высокой частотой ($p < 0{,}01$) устранено тревожно-депрессивноее настроение из-за вегетососудистой дистонии, гастро- и кардионевроза, напряжения, необоснованных страхов в связи с климаксом.

Таким образом, успешность женщины в индивидуально значимых сферах – главное слагаемое в формуле здорового физиологического климакса без депрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С большей частотой встречаются европейские и американские работы, реже – из стран Азии. Публикации отражают мировую тенденцию к росту КД в женской популяции с наличием в анамнезе депрессии подростковой и послеродовой, предменструального синдрома. Отмечаются низкая своевременная диагностика депрессий, высокая встречаемость соматизированной КД. В структуре климактерического синдрома психоэмоциональные нарушения преобладают над нейровегетативными и обменно-эндокринными либо сочетаются с вегетативной дисфункцией. В формировании КД участвуют нейрогормональные, генетические, биохимические, социально-средовые, психологические факторы. При КД описаны угнетенное настроение, утрата жизненных приоритетов, снижение работоспособности и концентрации внимания, незащищенность, несамостоятельность, неуверенность, самоуничижение, раскаяние, неверие в будущее, инсомнии, гипо- и гиперрексия, но отсутствуют публикации по суицидальной настроенности. КД может протекать с истеро- и нозофобическим, соматоипохондрическим или астеноневротическим компонентом. Соматизация как переживание климактерического стресса приводит к соматизированной КД с акцентом на соматические симптомы и вытеснением депрессии и тревоги, хотя не описано ассоциированности конкретных соматических нозологий с КД. Обсуждается связь КД с социально-средовыми факторами (пол, образование, профессия, положение, финансовая состоятельность). Интерес авторов в развитии КД вызывает поиск генетических маркеров, нарушения нейромедиаторного обмена, нейроморфологические изменения в сенсомоторной коре головного мозга, гормональные и психонейроиммунологические нарушения. Психофармакотерапия при КД учитывает депрессивную симптоматику (антидепрессанты активизирующего и (или) седативного действия в длительном режиме), сопутствующие заболевания (патогенетическая и иммунотерапия, заместительная гормонотерапия эстрогеном, прогестероном). Обсуждается альтернативное лечение КД. Для повышения эффективности и безопасности лечения КД предлагается научение распознаванию признаков КД самих пациентов, медицинских работников, психологов, социальных работников.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с данной статьей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при подготовке данного обзора литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dellu M.C. et al. Prevalence and factors associated with urinary incontinence in climacteric. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*. 2016; 62 (5): 441–446.
2. Oppermann K., Fuchs S.C., Donato G. et al. Physical, psychological, and menopause-related symptoms and minor psychiatric disorders in a community-based sample of Brazilian premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women. Menopause. *J. North Amer. Menopause Society*. 2012; 19 (3): 355–360. DOI: 10.1097/gme.0b013e31822ba026.
3. Nisar N., Sohoo N.A., Sikandar R. Menopausal symptoms: prevalence, severity and correlation with sociodemographic and reproductive characteristics. *J. the Pakistan Medical Association*. 2015; 65 (4): 409–413.
4. Blumel J.E., Chedraui P., Baron G. et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. *Climacteric*. 2012; 15 (6): 542–551.
5. Llaneza P., Garcia-Portilla M.P., Llaneza-Suarez D. et al. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas*. 2012; 71 (2): 120–130. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.11.017.
6. Lareva N.V., Govorin A.V. Psychosomatic relationships in postmenopausal women. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013; 85 (3): 86–89.
7. Blumel J.E., Chedraui P., Aedo S. et al. Obesity and its relation to depressive symptoms and sedentary lifestyle in middle-aged women. *Maturitas*. 2015; 80 (1): 100–105. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.10.007.
8. Slopien R., Rozycka A., Slopien A. et al. The genetic background of climacteric symptoms in women during menopause. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2016; 43 (4): 495–499. DOI: 10.12891/ceog2076.2016.
9. Agata R., Radoslaw S., Agnieszka S. et al. The MAOA, COMT, MTHFR and ESR1 gene polymorphisms are associated with the risk of depression in menopausal women. *Maturitas*. 2016; 84: 42–54. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.10.011.
10. Grochans E., Grzywacz A., Jurczak A. et al. The 5HTT and MAOA polymorphisms associate with depressive mood and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013; 45. 125–130. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.007.
11. Slopien R., Slopien A., Rozycka A. et al. The c.1460C > T Polymorphism of MAOA Is Associated with the Risk of Depression in Postmenopausal Women. *Scientific World J*. 2012; 19 (4): 845. DOI: 10.1100/2012/194845.
12. Slopien R., Slopien A., Warenik-Szymankiewicz A. Serum prolactin concentration and severity of depression symptoms in climacteric women. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2015; 42 (6): 749–751.
13. Slopien R., Slopien A., Warenik-Szymankiewicz A. et al. Depressive symptoms and hormonal profile in climacteric women. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2015; 42 (3): 285–291.
14. Jurczak A., Szkup M., Wieder-Huszla S. et al. The assessment of the relationship between personality, the presence of the 5HTT and MAOA polymorphisms, and the severity of climacteric and depressive symptoms in postmenopausal women. *Archives Womens Mental Health*. 2015; 18 (4): 613–621. DOI: 10.1007/s00737-015-0497-0.
15. Slopien R., Wichniak A., Pawlak M. et al. Disturbances of sleep continuity in women during the menopausal transition. *Psychiatria Polska*. 2015; 49 (3): 615–623.
16. Walecka-Kapica E., Chojnacki J., Stepien A. et al. Melatonin and Female Hormone Secretion in Postmenopausal Overweight Women. *Internat. J. Molecular Sciences*. 2015; 16 (1): 1030–1042. DOI: 10.3390/ijms16011030.
17. Flores-Ramos M., Moreno J., Heinze G. et al. Gonadal hormone levels and platelet tryptophan and serotonin concentrations in perimenopausal women with or without depressive symptoms. *Gynecological Endocrinology*. 2014; 30 (3): 232–235. DOI: 10.3109/09513590.2013.875994.
18. Pimenta F., Maroco J., Ramos C. et al. Menopausal Symptoms: Is Spirituality Associated with the Severity of Symptoms? *J. Religion & Health*. 2014; 53 (4): 1013–1024. DOI: 10.1007/s10943-013-9696-z.
19. Pimenta F., Leal I., Maroco J. et al. Menopausal symptoms: Do life events predict severity of symptoms in peri- and post-menopause? *Maturitas*. 2012; 72 (4): 324–331. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.04.006.
20. Martino P.L., De Bortoli M.A. Perimenopause: review of their implications in mood and cognition. A psycho-neuro-endocrine crossroads. *Cuadernos De Neuropsicologia-Panamerican J. Neuropsychology*. 2015; 9 (2): 13–29. DOI: 10.7714/cnps/9.2.201.
21. Duffy O.K., Iversen L., Hannaford P.C. Factors associated with reporting classic menopausal symptoms differ. *Climacteric*. 2013; 16 (2): 240–251. DOI: 10.3109/13697137.2012.697227
22. Seib C., Lee K., Humphreys J. et al. Predictors of mental health in midlife and older Australian women: A multilevel investigation. *Health Care for Women International*. 2016; 37 (12): 1263–1276. DOI: 10.1080/07399332.2015.1080262.
23. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. Factors Associated with Depression During the Perimenopausal Transition. *Womens Health Issues*. 2013; 23 (5): E301-E307. DOI: E301–E307 10.1016/j.whi.2013.07.001.
24. Zhou B.R., Sun X.F., Zhang M. et al. The symptomatology of climacteric syndrome: whether associated with the physical factors or psychological disorder in perimenopausal/postmenopausal patients with anxiety-depression disorder. *Archives Gynecology Obstetrics*. 2012; 285 (5): 1345–1352. DOI: 10.1007/s00404-011-2151-z.
25. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. What factors determine whether a woman becomes depressed during the perimenopause? *Archives of Womens Mental Health*. 2012; 15 (5): 323–332. DOI: 10.1007/s00737-012-0304-0.

26. Sassoon S.A., de Zambotti M., Colrain I.M. et al. Association between personality traits and DSM-IV diagnosis of insomnia in peri- and postmenopausal women. *Menopause – J. North Amer. Menopause Society*. 2014; 21 (6): 602–611. DOI: 10.1097/gme.0000000000000192.
27. Moraes S., da Fonseca A.M., de Moraes E.M. et al. Sleep disorders in climacteric women. *Health med*. 2012; 6 (3): 846-855.
28. Jonusiene G., Zilaitiene B., Adomaitiene V. et al. Sexual function, mood and menopause symptoms in Lithuanian postmenopausal women. *Climacteric*. 2013; 16 (1): 185–193. DOI: 10.3109/13697137.2012.682746.
29. Chou C.H., Ko H.C., Wu J.Y. et al. Effect of previous diagnoses of depression, menopause status, vasomotor symptoms, and neuroticism on depressive symptoms among climacteric women: A 30-month follow-up. *Taiwanese J. Obstetrics & Gynecology*. 2015; 54 (4): 385–389. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.03.004.
30. De Kruif M., Spijker A.T., Molendijk M.L. Depression during the perimenopause: A meta-analysis. *J. Affective Disorders*. 2016; 206: 174–180. DOI: 10.1016/j.jad.2016.07.040.
31. Jamil F., Khalid R. Factors Contributing to Depression during Peri Menopause: Findings of a Pakistani Sample. *Sex Roles*. 2016; 75 (11-12SI): 612–622. DOI: 10.1007/s11199-016-0690-2.
32. Canario A.C.G., Cabral P.U., Spyrides M.H. et al. The impact of physical activity on menopausal symptoms in middle-aged women. *Internat. J. Gynecology & Obstetrics*. 2012; 118 (1): 34–36. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.02.016.
33. Borkles E., Reynolds N., Thompson D.R. et al. The role of depressive symptomatology in peri- and post-menopause. *Maturitas*. 2015; 81 (2): 306–310. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.03.007
34. Georgakis M.K. et al. Association of Age at Menopause and Duration of Reproductive Period with Depression after Menopause a Systematic Review and Meta-analysis. *Jama Psychiatry*. 2016; 73 (2): 139–149.
35. Choi M.S., Shin H. Reliability and Validity of the Menopausal Symptom Scale. *Women & Health*. 2015; 55 (1): 58–76. DOI: 10.1080/03630242.2014.972017.
36. Vasconcelos-Raposo J., Coelho E., Fernandes H.M. et al. Factor structure and normative data of the Greene Climacteric Scale among postmenopausal Portuguese women. *Maturitas*. 2012; 72 (3): 256–262. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.04.003.
37. Oge T., Hassa H., Aydin Y. et al. The relationship between urogenital symptoms and climacteric complaints. *Climacteric*. 2013; 16 (6): 646–652. DOI: 10.3109/13697137.2012.756467.
38. Vincent A.J., Ranasinha S., Sayakhot P. et al. Sleep difficulty mediates effects of vasomotor symptoms on mood in younger breast cancer survivors. *Climacteric*. 2014; 17 (5): 598–604. DOI: 10.3109/13697137.2014.900745.
39. Katainen R.E., Engblom J.R., Siirtola T.J. et al. Climacteric symptoms in middle-aged women with chronic somatic diseases. *Maturitas*. 2016; 86: 17–24. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.01.005.
40. Legorreta D., Montano J.A., Hernandez I. et al. Age at menopause, motives for consultation and symptoms reported by 40-59-year-old Mexican women. *Climacteric*. 2013; 16 (4): 417–425. DOI: 10.3109/13697137.2012.696288
41. Luisi S., Castrogiovanni A., Ciani V. et al. Use of venlafaxine in psychiatric disorders and climacteric syndrome: is a therapeutic bridge? *Gynecological Endocrinology*. 2012; 28 (1): 68–71. DOI: 10.3109/09513590.2011.588755.
42. Cheng R.J., DuPont C., Archer D.F. et al. Effect of desvenlafaxine on mood and climacteric symptoms in menopausal women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Climacteric*. 2013; 16 (1): 17–27. DOI: 10.3109/13697137.2012.672495.
43. Meyer F., Freeman M.P., Petrillo L. et al. Armodafinil for fatigue associated with menopause: an open-label trial. *Menopause – J. North Amer. Menopause Society*. 2016; 23 (2): 209–214. DOI: 10.1097/GME.0000000000000505.
44. Macias-Cortes E.D., Llanes-Gonzalez L., Aguilar-Faisal L. et al. Individualized Homeopathic Treatment and Fluoxetine for Moderate to Severe Depression in Peri- and Postmenopausal Women (HOMDEP-MENOP Study): A Randomized, Double-Dummy, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PloS One*. 2015; 10 (3): e0118440. DOI: 10.1371/journal.pone.0118440.
45. Toffol E., Heikinheimo O., Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause – J. North Amer. Menopause Society*. 2015; 22 (5): 564–578. DOI: 10.1097/gme.0000000000000323.
46. Studd J., Nappi R.E. Reproductive depression. *Gynecological Endocrinology*. 2012; 28 (1): 42–45. DOI: 10.3109/09513590.2012.651932.
47. Freeman M.P., Hirschberg A.M., Wang B. et al. Duloxetine for major depressive disorder and daytime and nighttime hot flashes associated with the menopausal transition. *Maturitas*. 2013; 75 (2): 170–174. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.03.007.
48. Hidaka T., Yonezawa R., Saito S. Kami-shoyo-san, Kampo (Japanese traditional medicine), is effective for climacteric syndrome, especially in hormone-replacement-therapy-resistant patients who strongly complain of psychological symptoms. *J. Obstetrics Gynaecology Research*. 2013; 39 (1): 223–228. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.01936.x.
49. Hong Q.X., Hong M., Ying L. et al. Acupuncture compares with Western medicine for climacteric depression. *Bangladesh J. Pharmacology*. 2016; 11 (SI): S144–S153. DOI: 10.3329/bjp.v11iS1.26799.
50. Eisenhardt S., Fleckenstein J. Traditional Chinese medicine valuably augments therapeutic options in the treatment of climacteric syndrome. *Archives Gynecology Obstetrics*. 2016; 294 (1): 193-200. DOI: 10.1007/s00404-016-4078-x.
51. Quattrocchi T., Micali E., Gentile A. et al. Effects of a phyto complex on well-being of climacteric women. *J. Ob-*

stetrics Gynaecology Research. 2015; 41 (7): 1093–1098. DOI: 10.1111/jog.12659.
52. Kai Y., Nagamatsu T., Kitabatake Y. et al. Effects of stretching on menopausal and depressive symptoms in middle-aged women: a randomized controlled trial. *Menopause – J. North Amer. Menopause Society*. 2016; 23 (8): 827–832. DOI: 10.1097/GME.0000000000000651.
53. Terauchi M., Horiguchi N., Kajiyama A. et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on menopausal symptoms, body composition, and cardiovascular parameters in middle-aged women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Menopause – J. North Amer. Menopause Society*. 2014; 21 (9): 990–996. DOI: 10.1097/gme.0000000000000200.
54. Goto V., Frange C., Andersen M.L. et al. Chiropractic intervention in the treatment of postmenopausal climacteric symptoms and insomnia: A review. *Maturitas*. 2014; 78 (1): 3–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.02.004.
55. Afonso R.F., Hachul H., Kozasa E.H. et al. Yoga decreases insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical tria. *Menopause – J. North Amer. Menopause Society*. 2012; 19 (2): 186–193. DOI: 10.1097/gme.0b013e318228225f.
56. Jorge M.P., Santaella D.F., Pontes I.M. [et al.] Hatha Yoga practice decreases menopause symptoms and improves quality of life: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2016; 26: 128–135. DOI: 10.1016/j.ctim.2016.03.014.
57. Stojanovska L., Law C., Lai B. et al. Maca reduces blood pressure and depression, in a pilot study in postmenopausal women. *Climacteric*. 2015; 18 (1): 69–78. DOI: 10.3109/13697137.2014.929649.
58. Katainen R.E., Siirtola T.J., Engblom J.R. et al. A population-based survey of quality of life in middle-aged Finnish women. *Menopause – J. North Amer. Menopause Society*. 2015; 22 (4): 402–413. DOI: 10.1097/gme.0000000000000335.
59. Kalleinen N., Haukka J. et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause – J. North Amer. Menopause Society*. 2014; 21 (5): 493–500. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a6c8f3.
60. Miao M.S., Xi P., Cheng B.L. et al. Effect of total flavonoids of epimedium on climacteric depression model. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016; 118 (1): (SI): 11–11.
61. Jahangard L., Haghighi M., Bajoghli H. et al. Among a sample of Iranian premenopausal and menopausal women differences in mood, sleep and health quality are small. *Internat. J. Psychiatry in Clinical Practice*. 2014; 18 (2): 139–144. DOI: 10.3109/13651501.2013.878366
62. Craig B.M., Mitchell S.A. Examining the value of menopausal symptom relief among US women. *Value in Health*. 2016; 19 (2): 158–166. DOI: 10.1016/j.jval.2015.11.002.
63. Giannouli P., Zervas I., Armeni E. et al. Determinants of quality of life in Greek middle-age women: A population survey. *Maturitas*. 2012; 71 (2): 154–161. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.11.013.
64. Radowicka M., Szparaga R., Pietrzak B. et al. Quality of life in women after menopause. *Neuroendocrinology Letters*. 2015; 36 (7): 644–649.
65. Kino A., Uemura H., Yasui T. Different levels of awareness and knowledge of male climacteric in female nurses and female office workers. *Maturitas*. 2015; 80 (2): 198–204. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.11.014.
66. Sayakhot P., Vincent A., Teede H. Cross-cultural study: experience, understanding of menopause, and related therapies in Australian and Laotian women. *Menopause – J. North Amer. Menopause Society*. 2012; 19 (12): 1300–1308. DOI: 10.1097/gme.0b013e31825fd14e.
67. Liu M.F., Wang Y., Li X. et al. A health survey of Beijing middle-aged registered nurses during menopause. *Maturitas*. 2013; 74 (1): 84–88. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.10.006.
68. Tan M.N., Kartal M., Guldal D. The effect of physical activity and body mass index on menopausal symptoms in Turkish women: a cross-sectional study in primary care. *BMC Womens Health*. 2014; 14: 38. DOI: 10.1186/1472-6874-14-38.
69. Matsuzaki K., Uemura H., Yasui T. Associations of menopausal symptoms with job-related stress factors in nurses in Japan. *Maturitas*. 2014; 79 (1): 77–85. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.06.007.
70. Anderson D., Seib C., McGuire A. et al. Decreasing menopausal symptoms in women undertaking a web-based multi-modal lifestyle intervention: The Women's Wellness Program. *Maturitas*. 2015; 81 (1): 69–75. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.263

Поступила в редакцию 24.04.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ ПЗ, ТНИМЦ РАН; СибГМУ, г. Томск.

Лукьянова Елена Владимировна, канд. мед. наук, врач высшей категории, зав. третьим клиническим психиатрическим отделением, НИИ ПЗ, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Симуткин Герман Геннадьевич, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ ПЗ, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) **Лукьянова Елена Владимировна**, e-mail: lucyanova0804@sibmail.com.

УДК 616.8-008.64:612.67]-053.87-055.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-100–113
For citation: Bokhan N.A., Lukiyanova E.V., Simutkin G.G. Depressive disorders in women of climacteric age (review of foreign literature for 2012–2016). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 100–113.

Depressive disorders in women of climacteric age (review of foreign literature for 2012–2016)

Bokhan N.A.[1,2], Lukiyanova E.V.[1], Simutkin G.G.[1]

[1] *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)*
4, Aleutskaya Str., 634014, Tomsk, Russian Federation

[2] *Siberian State Medical University (SSMU)*
2, Moskow Trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Objective: to systematically review foreign literature and interpret results of the review. Tasks: to review foreign papers where factors are considered which provoke development of depression: hormonal, psychological, social as well as neuromediators, hormonal and immune disturbances in depressive disorders in women with physiological climacteric and climacteric syndrome; issues of differential diagnostics of depressions, psychopharmaco- and psychotherapy with subsequent evaluation of clinical efficiency; personality profile of pateints with affective psychopathology.

Methods of search: by keywords in Web of Science Core Collection database across foreign journals (2012–2016). Criteria of inclusion of papers in the review are determined by themes of studies: 1) women of climacteric age; 2) presence of depression or depressive symptoms; 3) presence of climacteric disturbances. In the abstract-bibliographic and scientometric database Web of Science Core Collection 70 bibliographic sources are selected across foreign journals between 2012 and 2016, including journals with high Impact Factor. Studies included in the review are performed at the university clinics, specialized centers. Clinical and sociodemographic characteristics of female patients meet the criterion of compatibility. Most discussed papers are devoted to study of clinical and social-psychological factors of development of climacteric depression. In a number of papers the efficiency of antidepressant therapy, alternative methods and supplementary therapy in women with depressive disorders, climacteric disturbances and co-occurring physical diseases is shown. Most works are performed with involvement of questionnaires (sociodemographic data, anamnesis) and international clinical scales. The main results of the discussed papers are outlined in thematic rubrics.

Conclusion. The European and American papers are used in this review more frequently; studies from Asian countries are used more seldom. Reviewed foreign publications reflect worldwide trend to increase of climacteric depression (CD) in the female population with presence in the anamnesis of adolescent (psychoendocrine alteration) and postpartum depression, premenstrual syndrome. Low timely diagnostics of depressions, high incidence rate of somaticized CD are noted. In the structure of climacteric syndrome the psychoemotional disturbances predominate above neurovegetative and metabolic-endocrine or are combined with vegetative dysfunction. The participation in formation of CD (with predominance of mild/moderate severity) of neurohormonal, genetic, biochemical, social-environmental, psychological factors is shown. In the reviewed sources low mood, loss of previous priorities, decrease of productivity and concentration of attention, position of being unprotected, dependence, lack of confidence, self-humiliation, repentance, unbelief in future, insomnias, hypo-/hyperrexia with change of body mass are described in CD but there are no publications on suicidal ideation. It is indicated that CD can flow with hysteric- and nosophobic, somatohypochondriac and asthenohypochondriac component. The authors consider that somatization as an experience of climacteric stress leads to somaticized CD with accent on physical symptoms and repression of depression and anxiety although an association of specific somatic nosologies with symptoms of CD is not described. The association of CD with social-environmental factors (gender, education, profession, social position, financial wealth) is discussed, achievement of the woman is considered as a

factor of reduction of CD risk. The authors are highly interested in search for genetic markers (heredity, suicides in relatives), impairment of neuromediator exchange (neurotransmitters serotonin, dopamine, adrenaline, and noradrenaline), neuromorphologic alterations in brain sensorimotor cortex (motor function, attention, perception, memory, and emotional-motivational response), hormonal disturbances (neuroendocrine and metabolic) and psychoneuroimmunological patterns of association with CD. Psychopharmacotherapy in CD is constructed with account for depressive symptoms (antidepressants of activating/sedative action in long-term maintenance regime), background and co-occurring diseases (adequate and pathogenetic and immunotherapy) with involvement in case of absence of contraindications of substitutive hormonotherapy (estrogen, progesterone). Beyond conventional schemes of the therapy the alternative therapy of CD (acupuncture, yoga, phytoestrogen collections, and food additives) is discussed. For heightening the efficiency and safety of the therapy of CD the training in detection of CD signs both for female patients and nurses, psychologists, social workers is proposed.

Key words: affective disorders, climacteric depression, anxiety, menopause, climacteric (neurovegetative, metabolic, psychoemotional) disturbances, psychopharmacotherapy, psychotherapy, psychoprevention.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 24.04.2018
Accepted 24.04.2018

Bokhan Nicolay A., DM, Professor, Academician of RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of Mental Health Research Institute, TNRMC, RAS; SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Lukiyanova Elena V., PhD, Doctor, Head of the 3rd Clinical Psychiatric Unit, Mental Health Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Simutkin German G., DM, Lead Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Lukiyanova Elena V.**, e-mail: lucyanova0804@sibmail.com.

УДК 616.5-002-056.43
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-114–120
Для цитирования: Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Асманов А.И. Значение эпидермального барьера и сенсибилизации к бытовым аллергенам на развитие атопического марша в обосновании первичной профилактики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 114–120.

Значение эпидермального барьера и сенсибилизации к бытовым аллергенам на развитие атопического марша в обосновании первичной профилактики

Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Асманов А.И.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ имени Н.И. Пирогова
Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2

РЕЗЮМЕ

Атопический марш – вариант течения атопии, характеризующийся, как правило, началом атопического дерматита в раннем детском возрасте с последующим развитием других аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, аллергического ринита) в более старшем возрасте. В качестве основных возможных предикторов атопического марша выделяют состояние эпидермального барьера и наличие сенсибилизации к ингаляционным аллергенам. В статье представлены данные о значении данных факторов в развитии атопического марша и дана информация о возможных подходах к профилактике.

Ключевые слова: атопический марш, эпидермальный барьер, сенсибилизация, клещи домашней пыли, бронхиальная астма, аллергический ринит, профилактика.

Атопический марш – вариант течения атопии, характеризующийся, как правило, началом атопического дерматита (АтД) в раннем детском возрасте с последующим развитием других аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, аллергического ринита) в более старшем возрасте [1, 2]. В типичных случаях атопический дерматит у детей раннего возраста ассоциирован с пищевой аллергией, тогда как бронхиальная астма и аллергический ринит связаны с сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам, формирующейся в более позднем возрасте.

Учитывая, что итогом атопического марша могут быть развитие аллергического поражения дыхательной системы, в том числе и бронхиальной астмы, а также возможное утяжеление поражения кожных покровов, выявление предикторов течения атопического марша и разработка мер профилактики исключительно актуальны. В качестве основных возможных предикторов атопического марша выделяют особенности клинических проявлений атопического дерматита, состояние эпидермального барьера, наличие сенсибилизации к ингаляционным аллергенам.

Взаимосвязь между развитием атопического дерматита и бронхиальной астмы в значительной степени зависит от тяжести АтД. Бронхиальная астма развивается у 20% детей с легким дерматитом и более чем у 60% – с тяжелым [3, 4]. Наличие атопического дерматита также утяжеляет течение астмы во взрослом периоде [5]. M.M. Tran и соавт. показали, что атопический дерматит без IgE-опосредованной сенсибилизации не связан с повышенным риском развития астмы в возрасте 3 лет (ОР 0,46). И напротив, при выявлении сенсибилизации при атопическом дер-

✉ *Варламов Евгений Евгеньевич*, e-mail: varlamov80@mail.ru.

матите риск развития астмы повышается более, чем в семь раз (ОР 7,04). Наличие атопического дерматита также увеличивало риск развития аллергического ринита (ОР 4,53), при этом сочетание атопического дерматита и сенсибилизации повышало риск развития аллергического ринита в 11 раз (ОР 11,75) [6]. Развитие атопического марша связано с возрастом дебюта атопического дерматита. Так, у детей с развитием атопического дерматита до 2 лет отмечалась более низкая частота аллергического ринита по сравнению с детьми с дебютом дерматита позднее 2 лет (44,4 и 55,6% соответственно, $p < 0,01$). В отношении бронхиальной астмы отмечалась обратная закономерность: у детей с ранним развитием АтД астма развивалась чаще – 56,7 и 43,3% соответственно, $p < 0,01$ [7].

Вместе с тем не у каждого пациента с атопическим дерматитом развивается бронхиальная астма, и не все пациенты с астмой имеют в анамнезе атопический дерматит. Анализ двух популяционных когорт новорожденных, включающих 9 801 ребенка, показал, что традиционная схема атопического марша отмечалась у 10,5% детей, у 15,5% наблюдался атопический дерматит без последующего развития респираторной аллергии, у 5,7 и 9,6% диагностировались обструктивный бронхит и аллергический ринит при отсутствии атопического дерматита [8]. Следовательно, нужны дополнительные маркеры развития атопического марша.

Ключевым звеном патогенеза атопического дерматита является нарушение кожного барьера. Важнейшим фактором, обеспечивающим целостность кожного барьера, является белок филаггрин, кодируемый геном *FLG*. В верхней части гранулярного слоя и нижней части рогового слоя эпидермиса филаггрин аггрегирует филаменты кератина и других белков, в результате чего образуется структурно-функциональный барьер, состоящий из уплотненных слоев кератина, который уменьшает потерю воды и предотвращает проникновение антигенов в глубокие слои эпидермиса. Затем филаггрин подвергается воздействию протеаз, таких как катепсины B и L [9], в результате чего образуется так называемый естественный увлажняющий фактор. Последний представляет собой комплекс низкомолекулярных веществ, включающий уроканиновую кислоту, пирролидоновую карбоновую кислоту, циклические производные глутамина, метаболиты гистидина, цитрулин. Естественный увлажняющий фактор играет решающую роль в поддержании pH градиента кожи [10], от которого зависят барьерная проницаемость и кожная антибактериальная защита [11].

Показано, что существует взаимосвязь между наличием мутаций в гене *FLG* и развитием атопического марша. Так, было показано, что у детей со среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом и мутацией гена филаггрина статистически чаще отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсибилизации к аллергенам домашней пыли и эпидермису кошки, и для данных пациентов харктерны высокие концентрации специфических IgE-антител к эпидермису кошки [12]. Наличие мутаций в гене *FLG* повышает риск развития астмы (ОР 1,39), при этом одновременное наличие атопического дерматита усиливает данный риск (ОР 1,56) [13]. A. Dębińska и соавт. установили, что мутации гена *FLG* повышают риск развития атопического дерматита (отношение шансов (ОШ) 5,52) и сочетания атопического дерматита и бронхиальной астмы (ОШ 6,27; $p = 0,042$) [14].

Основной причиной такой взаимосвязи является повышенное проникновение чужеродных белков через кожу вследствие дефектов эпидермального барьера. При этом данные белки выступают не только в роли специфических аллергенов, но и непосредственно повреждают эпидермальный барьер, индуцируют развитие иммунопатологического процесса, тем самым способствуя развитию атопического дерматита в раннем возрасте и в дальнейшем атопического марша.

В частности таким действием обладает домашняя пыль. В промышленно развитых странах доля сенсибилизированных к аллергенам домашней пыли составляет 15–20% населения [15]. Основным аллергенным компонентом домашней пыли являются пылевые клещи. Пылевые клещи относятся к отряду *Astigmata*, входящему в класс паукообразных. Данный отряд включает пять семейств: *Pyroglyphidae*, *Echimyopodidae*, *Acaridae*, *Glycyphagidae* и *Chortoglyphidae*. На настоящий момент развитие аллергических заболеваний связывают с представителями семейств *Pyroglyphidae (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Euroglyphus maynei)* и *Echimyopodidae* (*Blomia tropicalis*). Аллергены клещей домашней пыли в зависимости от механизма индукции Th2-ответа разделены на несколько групп (таблица) [16, 17].

В контексте атопического марша наибольший интерес представляют аллергены, обладающие протеазной активностью (группы 1, 3, 6, 9). Аллергены группы 1 представляют собой цистиновые протеазы.

Таблица
Table

Основные группы аллергенов клещей домашней пыли
Basic groups of dust mite allergens

Группа аллергенов Allergen group	Аллергены Allergens	Семейство протеинов Protein family	Механизм индукции Th2-ответа Mechanism for the induction of TH2-type immune response
1	Der p1, Der f1, Der m1, Der s1, Eur m1, Blo t1, Pso o1, Sar s1	Цистеиновые протеазы Cysteine protease	Нарушение функции плотных соединений в эпидермисе и эпителии дыхательных путей Dysfunction of tight junctions in airway epidermis and epithelium
2	Der p2, Der f2	MD-2 липид-связывающий протеин MD-2 lipid-binding protein	Активация TLR4-рецепторов Активация ДК через TLR2-рецепторы Activation of TLR4 receptors Activation of through TLR2 receptors
3	Der p3, Der f3, Der s3, Eur m3, Blo t3, Sar s3, Gly d3, Lep d3	Трипсин-сериновые протеазы Trypsin-like serine proteases	Нарушение функции плотных соединений в эпидермисе и эпителии дыхательных путей Активация PAR-2 в кератиноцитах и клетках эпителия дыхательных путей Dysfunction of tight junctions in airway epidermis and epithelium Activation of PAR-2 in keratinocytes and airway epithelial cells
5	Blo t5, Der p5, Der f5	Липид-связывающий протеин Lipid-binding protein	Активация TLR-рецепторов Activation of TLR receptors
6	Der p6, Der f6, Blo t6	Химотрипсин-сериновые протеазы Chymotrypsin-like serine proteases	Нарушение функции плотных соединений в эпидермисе и эпителии дыхательных путей Активация PAR-2 в кератиноцитах Dysfunction of tight junctions in airway epidermis and epithelium Activation of PAR-2 in keratinocytes
7	Der p7, Der f7	Липид-связывающий протеин Lipid-binding protein	Активация ДК через TLR2,3,4-рецепторы Activation of ... through TLR2 receptors
9	Der p9, Der f9, Blo t9	Коллаген-литические сериновые протеазы Collagen-lytic serine proteases	Нарушение функции плотных соединений в эпидермисе и эпителии дыхательных путей Активация PAR-2 в кератиноцитах и клетках эпителия дыхательных путей Dysfunction of tight junctions in airway epidermis and epithelium Activation of PAR-2 in keratinocytes and airway epithelial cells

В эту группу аллергенов входит Der p1, являющийся основным аллергеном домашней пыли. Der p1 представляет собой гликопротеин массой 25 кДа [18]. Данный аллерген обладает протеазной активностью, вследствие чего может повышать проницаемость эпидермиса путем воздействия на белки tight junction [19]. Такое нарушение эпителиального барьера приводит к увеличению поступления аллергенов в эпидермис. Показано, что *in vitro* Der p1 может индуцировать продукцию хемокинов CCL2, CCL5 и CXCL10, а также миграцию антигенпрезентирующих клеток в эпителий [20]. Кроме того, Der p1 индуцирует продукцию в эпителии дыхательных путей *in vitro* таких провоспалительных цитокинов, как ГМ-КСФ, ИЛ-6 и ИЛ-8 [21].

Протеазная активность Der p1 влияет на рецепторы, расположенные на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Например, разрушение Der p1 рецептора ИЛ-2 ингибирует пролиферацию клеток Th-1, и последующий недостаток IFN-γ способствует ответу Th-2 [22]. Показано, что присутствие *in vitro* Der p1 повышает продукцию ИЛ-4, что способствует переходу наивных Т-клеток в Th-2 [23]. Der p1 снижает взаимодействие антигенпрезентирующих клеток с наивными Т-клетками. Предполагается, что Der p1 способствует Th2-дифференцировке. Таким образом, стимулирование клеток Th-2, приводящее к несбалансированному Т-клеточному ответу, считается основной причиной высокого аллергенного потенциала аллергенов пылевых клещей группы 1 [24].

Протеазной активностью обладают также аллергены клещей домашней пыли, входящие в группы 3, 6 и 9. Данные протеины также способны расщеплять трансмембранные протеины плотных соединений, повышают проницаемость эпителиального барьера и способствуют релизингу провоспалительных цитокинов [25]. Вместе с тем Der p1 является первичным активатором этих протеаз. Ввиду того, что Der p1 присутствует в домашней пыли в большом количестве, можно предположить, что данный аллерген играет большую роль в патомеханизмах развития аллергии к домашней пыли по сравнению с группами 3, 6 и 9.

Таким образом, одним из возможных подходов к профилактике атопического марша является предотвращение нарушений эпидермального барьера. Логично предположить, что первичную профилактику целесообразно проводить преимущественно детям из группы высокого риска по нарушению эпидермального барьера. На настоящий момент есть данные о взаимосвязи этих мутаций в гене *FLG* с тяжестью и особенностями клинических проявлений атопического дерматита [26]. Для пациентов с мутациями в гене *FLG* характерна повышенная частота усиленной ладонной исчерченности и фолликулярного кератоза. Наличие этих признаков у ребенка служит дополнительным клиническим основанием для проведения профилактических мероприятий.

Учитывая вышеизложенное, в качестве наиболее перспективных методов профилактики атопического марша можно предложить элиминацию ингаляционных аллергенов и предотвращение разрушения или восставление эпидермального барьера.

Несмотря на то, что у значительного количества пациентов с АтД выявлется сенсибилизация к домашней пыли, однозначных данных о профилактическом эффекте элиминации этих аллергенов нет. Показано, что экспозиция домашней пыли с раннего возраста уменьшает риск развития атопического дерматита [27, 28]. Вместе с тем, по другим данным, проведение элиминации домашней пыли для первичной профилактики развития АтД нецелесообразно [29].

Однако, по нашему мнению, безусловным доводом в пользу целесообразности проведения элиминационых мероприятий является наличие протеазной активности аллергенов домашней пыли как фактора повреждения эпидермального барьера. Основополагающим принципом элиминации аллергенов домашней пыли является максимально полное снижение контакта с домашней пылью. Элиминационные мероприятия можно разделить на несколько основных звеньев. Первым необходимым условием эффективной элиминации является удаление коллекторов домашней пыли, к которым относятся ковры, мягкая мебель, мягкие игрушки, книги и т.д. Второе – это использование определенных материалов для чехлов матрасов и подушек. Они должны быть сделаны из плотной ткани и пригодны к стирке каждые 1–2 нед. Следующим важным моментом является контроль влажности. Клещам для размножения требуется повышенная влажность, хотя они и могут переносить длительные сухие периоды. Оптимальным считается уровень влажности 45–50%. Также показаны регулярная уборка помещений, применение воздухоочистителей [30]. Кроме того, в ночное время возможна работа прибора, создающего ламинарный поток воздуха в ближайшем окружении пациента.

Основным методом как предотвращения нарушений эпидермального барьера, так и его восстановления является применение увлажняющих средств (эмольянтов). Новые современные увлажняющие средства содержат липиды, идентичные липидам физиологического кожного барьера: церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты. Перечисленные основные липиды проникают в более глубокие слои эпидермиса и таким образом восстанавливают нормальный кожный барьер. Показано, что после применения средств, содержащих церамиды, отмечено значительное улучшение барьерной функции кожи у больных АтД. Существует ряд рандомизированных исследований, которые подтверждают, что раннее назначение эмольянтов снижает риск развития атопического дерматита [31]. Так, по данным K. Horimukai, у детей, получавших эмольянты в течение первых 8 мес жизни, отмечалось снижение риска развития экземы и (или) атопического дерматита по сравнению с детьми, такой терапии не получавших (ОШ 0,42) [32]. В другом исследовании, включавшем 124 ребенка, установлено, что ежеденевное применение эмольянтов на всю поверхность тела с 3-й нед жизни снижает вероятность развития атопического дерматита (ОШ 0,5) [33].

Существуют также другие направления в профилактике развития атопического марша: коррекция питания ребенка на 1-м году жизни, состояние кишечной микрофлоры, добавление в пищевой рацион витаминов и микроэлементов (например, витамина D, фолиевой кислоты) [27]. Данные об эффективности этих направлений профилактики противоречивы, и в целом данная проблема еще далека от решения. Этому есть целый ряд причин.

Прежде всего, критерии включения в группу риска по развитию атопического марша не до конца разработаны и не позволяют проводить дифференцированнную целенаправленную профилактику. Следующей причиной неоднозначности результатов является различный дизайн исследований. В исследования включено различное количество пациентов, повторное наблюдение проводится через разные сроки, применяются неодинаковые критерии эффективности проводимых профилактических мероприятий. Исключительно сложными являются статистические подходы, используемые при оценке профилактической интервенции у детей. И самое главное – в данных работах исследуется, как правило, только один фактор. Кроме того, как правило, модели, создаваемые в том или ином исследовании, соответствуют только какой-либо одной популяции, и, следовательно, полученные результаты трудно внедрить в практическую деятельность.

Таким образом, для решения такой актуальной проблемы, как профилактика атопического марша, необходимо проведение целого ряда исследований – как эпидемиологических, нацеленных на обоснованное формирование группы риска, так и клинических, направленных на изучение возможного совместного влияния различных факторов на развитие атопического марша.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C. et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014; 69 (1): 17–27. DOI: 10.1111/all.12268.
2. Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march. Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120: 131–137. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
3. Pearce N., Апt-Khaled N., Beasley R. et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007; 62: 758–766. DOI: 10.1136/thx.2006.070169.
4. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J. Clin. Cell. Immunol*. 2014; 5 (2): 202. DOI: 10.4172/2155-9899.1000202.
5. Strachan D.P., Butland B.K., Anderson H.R. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ*. 1996; 312: 1195–1199. DOI: 10.1136/bmj.312.7040.1195.
6. Tran M.M., Lefebvre D.L., Dharma C. et al. Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study investigators. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018; 141 (2): 601–607. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.024.
7. Somanunt S., Chinratanapisit S., Pacharn P. et al. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2017; 35 (3): 137–143. DOI: 10.12932/AP0825.
8. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A. et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014; 11: e1001748. DOI.org/10.1371/journal.pmed.1001748.
9. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. et al. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129 (3): 682–689. DOI: 10.1038/jid.2008.280.
10. Elias P., Feingold K. Skin Barrier. New York; London, Informa Healthcare, 2005: 632.
11. Krien P., Kermici M. Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within human stratum corneum-an unexpected role for urocanic acid. *J. Invest Dermatol*. 2000; 115 (3): 414–420. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00083.x.
12. Варламов Е.Е., Тагирова М.К., Комова Е.Г. и др. Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 2: 87–91. [Varlamov E.E., Tagirova M.K., Komova E.G. et al. Clinical significance of *FLG* gene mutations in children with atopic dermatitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – The Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015; 2: 87–91 (in Russ.)].
13. Ziyab A.H., Karmaus W., Zhang H. et al. Association of filaggrin variants with asthma and rhinitis: is eczema or allergic sensitization status an effect modifier? *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2014; 164 (4): 308–318. DOI: 10.1159/000365990.
14. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A. et al. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2017; 26 (6): 991–998. DOI: 10.17219/acem/61430.
15. Sala-Cunill A., Bartra J., Dalmau G. et al. Prevalence of asthma and severity of allergic rhinitis comparing 2 perennial allergens: house dust mites and parietaria judaica pollen. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2013; 23: 145–151.
16. Calderon M.A., Kleine-Tebbe J., Linneberg A. et al. House dust mite respiratory allergy: an overview of current therapeutic strategies. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015; 3: 843–855. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.06.019.

17. Sánchez-Borges M., Fernandez-Caldas E., Thomas W.R. et al. International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10 (1): 14. DOI: 10.1186/s40413-017-0145-4.
18. Chapman M.D., Platts-Mills T.A. Purification and characterization of the major allergen from Dermatophagoides pteronyssinus-antigen P1. *J. Immunol.* 1980; 125: 587–592.
19. Roche N., Chinet T.C., Belouchi N. et al. Dermatophagoides pteronyssinus and bioelectric properties of airway epithelium: role of cysteine proteases. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 309–315.
20. Pichavant M., Charbonnier A., Taront S. et al. Asthmatic bronchial epithelium activated by the proteolytic allergen Der p 1 increases selective dendritic cell recruitment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 771–778. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.043.
21. Adam E., Hansen K.K., Astudillo O.F. et al. The house dust mite allergen Der p 1, unlike Der p 3, stimulates the expression of interleukin-8 in human airway epithelial cells via a proteinase-activated receptor-2-independent mechanism. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 6910–6923. DOI: 10.1074/jbc.M507140200.
22. Halim T.Y.F., Steer C.A., Matha L. et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the Initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity.* 2014; 40: 425–435. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.011.
23. Ghaemmaghami A.M., Gough L., Sewell H.F. et al. Proteolytic activity of the major dust mite allergen Der p 1 conditions dendritic cells to produce less interleukin-12: allergen-induced Th2 bias determined at the dendritic cell level. *Clin. Exp. Allergy.* 2002; 32: 1468–1475. DOI: 10.1046/j.1365-2745.2002.01504.x.
24. Schulz O., Sewell H.F., Shakib F. The interaction between the dust mite antigen Der p 1 and cell-signalling molecules in amplifying allergic disease. *Clin. Exp. Allergy.* 1999; 29: 439–444. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00464.x.
25. Wan H., Winton H.L., Soeller C. et al. The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of Dermatophagoides pteronyssinus. *Clin. Exp. Allergy.* 2001; 31; 279–294. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.00970.x.
26. Brown S.J., Relton C.L., Liao H. et al. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: A population-based case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008: 121: 940–946. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.01.013.
27. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014; 69: 3–16. DOI: 10.1111/all.12270.
28. Harris J.M., Williams H.C., White C. et al. Early allergen exposure and atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 698–704. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07710.x.
29. Arroyave W.D., Rabito F.A., Carlson J.C. et al. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. *Arch. Dermatol.* 2007; 143: 12: 1570–1577. DOI: 10.1016/j.anai.2014.01.006.
30. Wilson J.M., Platts-Mills T.A.E. Home environmental interventions for house dust mite. *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.003.
31. Lowe A.J., Leung D.Y.M., Tang M.L.K. et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (2): 145–151. DOI: 10.1016/j.anai.2017.11.023.
32. Horimukai K., Morita K., Narita M. et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 824–830. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.060.
33. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 818–823. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.

Поступила в редакцию 05.03.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Варламов Евгений Евгеньевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, г. Москва.

Пампура Александр Николаевич, д-р мед. наук, зав. отделением отделения аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, г. Москва.

Асманов Алан Исмаилович, канд. мед. наук, руководитель научного отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, г. Москва.

(✉) **Варламов Евгений Евгеньевич**, e-mail: varlamov80@mail.ru.

УДК 616.5-002-056.43
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-114–120
For citation: Varlamov E.E., Pampura A.N., Asmanov A.N. Significance of the epidermal barrier and sensitisation to household allergens to the development of atopic march for primary prevention. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 114–120.

Significance of the epidermal barrier and sensitisation to household allergens to the development of atopic march for primary prevention

Varlamov E.E., Pampura A.N., Asmanov A.N.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Clinical Research Institute of Pediatrics 2, Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic march is a variant flowing of atopia that begins in early childhood as atopic dermatitis, then developinto other allergic diseases (bronchial asthma, allergic rhinitis) at an older age. The state of the epidermal barrier and sensitization to inhaled allergens are considered as predictors for the development of atopic march. Data on the importance of these factors in the development of atopic march and information about possible approaches to prevention are presented in this article.

Key words: atopic march, epidermal barrier, sensitization, home dust mites, asthma, allergic rhinitis, prevention.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 05.03.2018
Accepted 24.04.2018

Varlamov Evgeniy E., PhD, Senior Researcher, Department Allergology and Clinical Immunology, Clinical Research Institute of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation.

Pampura Aleksandr N., DM, Head of the Department Allergology and Clinical Immunology, Clinical Research Institute of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation.

Asmanov Alan N., PhD, Head of the Department Otolaryngology, Clinical Research Institute of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Varlamov Evgeniy E.**, e-mail: varlamov80@mail.ru.

УДК 572.512.087-053.2/.6
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-121-132
Для цитирования: Гирш Я.В., Герасимчик О.А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 121–132.

Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела

Гирш Я.В., Герасимчик О.А.

Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628412, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, 1

РЕЗЮМЕ

Неуклонный рост ожирения у детей и подростков определяет необходимость поиска новых, комплексных подходов к его диагностике и терапии. При постановке диагноза ожирения, выбора методов его коррекции, принципиально важным является применение достоверных методов оценки количества жировой ткани. Использование индекса массы тела не всегда бывает достаточным, так как не дает полной информации по количественному содержанию жировой массы тела пациента. Для этих целей в клинической медицине используется биоимпедансный анализ, позволяющий произвести оценку показателей, которые характеризуют основной обмен, активную клеточную массу, жировую и безжировую массы, а также общее содержание воды в организме. Однако проведение биоимпедансного анализа состава тела в настоящее время ограничено преимущественно областью диетологии и спортивной медицины, а также взрослой когортой пациентов. Достаточно интересным представляется использование биоимпедансного метода в детской возрастной группе для достоверной оценки состава тела детей различного возраста и массы тела, что позволит осуществлять динамический контроль всех видов обмена веществ для оценки эффективности наблюдения и лечения пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, состав тела, ожирение, дети.

ВВЕДЕНИЕ

Значительный рост населения с избыточной массой тела и ожирением привлекает к себе все большее внимание ввиду множественных патологических состояний, являющихся следствием ожирения или его осложнениями, что определяет высокую социальную и медико-экономическую значимость указанной патологии. Детское ожирение многократно повышает вероятность развития ранних сердечно-сосудистых событий, инвалидности и преждевременной смерти во взрослом возрасте [1]. Помимо повышенного риска ожирения в будущем подростки с избыточной массой тела и ожирением уже имеют разнообразные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, подвержены повышенному риску переломов, склонны к возникновению стойкой артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и психологическим проблемам [2, 3]. По результатам эпидемиологических исследований в последнее десятилетие, ожирение в детском возрасте относят к неинфекционной эпидемии XXI в. [1, 4].

Существует ряд факторов, которые указывают на определенные особенности этнических различий населения: распределение жировой ткани в организме, скорость набора массы тела по мере роста и созревания, различия в пропорциональности длины тела и конечностей. По данным литературы, расовые и этнические особенности также определяют и состав тела детей. Мальчики и девочки Китая (5–18 лет) имеют более высокий вес и жировую массу в сравнении с японскими детьми этого же возраста [5]. Афроамериканцы в

✉ *Герасимчик Олеся Александровна*, e-mail: alesjamed@yandex.ru.

препубертатном периоде (9–12 лет) имеют более низкие объемы как всего тела, так и висцерального и подкожного жира, по сравнению со сверстниками, проживающими в республиках Кавказа и Средней Азии [6, 7]. В этой связи при постановке диагноза ожирения и выбора методов его коррекции принципиально важным является применение достоверных методов оценки количества жировой ткани.

Существует различие между двумя понятиями: «жировая масса тела» и «жировые ткани». Под термином «жировая масса тела» понимают массу всего жира в организме, которая определяется не только количеством жировых тканей, но и содержанием жира в метаболически активных органах, таких как мозг, печень. Можно считать, что масса тела – это суммарное понятие, которое включает несколько компонентов: массу жировых тканей, массу скелета, массу скелетных мышц и массу внутренних органов. Что касается жировой ткани, традиционно выделяют два подтипа, которые существенно различаются по своим характеристикам: висцеральная жировая ткань и подкожная. С точки зрения патологии метаболизма, для организма наибольшее значение имеет висцеральная жировая ткань ввиду ее связи с развитием инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии [8, 9].

В педиатрической практике диагностика ожирения и недостаточности питания, а также дальнейшее наблюдение за динамикой антропометрических составляющих основываются на данных определения соответствия массы длине тела ребенка, что является недостаточным, так как не отражает полностью жировую составляющую тела ребенка. По данным ряда авторов, в течение последних лет показатели индекса массы тела (ИМТ) у детей не изменялись, в то время как количество жировой массы тела увеличивалось, а тощей уменьшалось. В этой связи для проведения исследований использование ИМТ не всегда является достаточным в комплексной диагностике ожирения, так как не определяет количественные характеристики жировой и безжировой массы тела [10–12]. Количество жира имеет прямую корреляцию с ИМТ, но в то же время довольно сильно изменяется у детей в различные возрастные периоды. Таковым является период интенсивного роста, в большей степени у девочек, когда недооценка или переоценка содержания жировой массы тела приводит к ошибочной интерпретации полученных результатов исследований [12–14].

В настоящее время существует несколько методов для определения состава тела, количества и характера распределения жировой ткани в организме: антропометрические методы (индексы массы тела, калиперометрия); физические методы, основанные на измерении плотности и объема тела (подводное взвешивание, гидростатическая денситометрия, волюминометрия, воздушная плетизмография, фотонное сканирование); биофизические методы (биоимпедансометрия, инфракрасное отражение, определение естественной радиоактивности всего тела, нейтронный активационный анализ, радиоизотопные и рентгенологические, ультразвуковые, изоэлектрические, магнитно-резонансная томография и спектроскопия) [10, 15–17]. В реальной клинической практике предпочтение отдается наиболее простым, эффективным и недорогостоящим методам. Кроме того, в клинических исследованиях важное значение имеет разрешающая способность метода, которая определяется уровнем безопасности применяемых технологий.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Антропометрический метод базируется на измерении массы и длины тела, вычислении ИМТ (масса тела, кг / рост тела, м^2). Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков в возрасте 0–19 лет определяются по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ (standard deviation score (SDS)) с учетом роста, массы тела, пола и возраста ребенка [1, 18]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пользуется следующими стандартными отклонениями: −1, −2, −3 SDS, +1, +2, +3 SDS. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, с учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей и подростков 0–19 лет следует определять как ИМТ, равный или превышающий +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела как ИМТ от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. SDS ИМТ 2,0–2,5 свидетельствует о I степени ожирения; SDS ИМТ 2,6–3,0 – о II степени; SDS ИМТ 3,1–3,9 – о III степени; SDS ИМТ 4,0 – о морбидном ожирении. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах 1,0 SDS ИМТ, соответственно SDS ИМТ более −1,0 расценивается как недостаточная масса тела [2, 7]. Несмотря на все преимущества современной оценки SDS ИМТ, индекс массы тела и его отклонения не отражают ни состав тела, ни распределение жира в организме. Другим антропометрическим показателем является окружность талии. Существует несколько различных методик ее измерения окружности талии. Чрезвычайно важно, что окружность та-

лии имеет прямую корреляцию с количеством висцеральной жировой ткани и служит маркером инсулинорезистентности в организме [1, 8, 18].

Калиперометрический метод основан на измерении толщины кожно-жировых складок на определенных участках тела с помощью прибора калиперометра. Этот метод требует определения точных показаний, полученных большим количеством замеров (до 10) в строго заданных местах. Для точного контроля разницы изменения состава тела в динамике требуется проведение повторных регулярных замеров строго в тех же самых точках. Используются несколько моделей калиперов, часть из которых названы по имени исследователей, их предложивших или усовершенствовавших: калипер Ланге, Харпендена, Дж. Таннера – Р. Уайтхауса и более современные: Scandx I, Slim Guide, Baseline, Jamar, TEC, Rehab World, FatTrack, Fat-O-Meter, Body Caliper, Fat Gun [19]. Несмотря на значительную историю и многообразие предлагаемых устройств этой группы, указанный метод исследования не имеет широкого диагностического применения ввиду того, что требует определенного опыта специалиста, умения правильно выбирать участки кожи для исследования, качества инструмента и проведения процедуры (тщательная калибровка и развитие строго определенного давления) [15, 16].

ФИЗИЧЕСКИЕ И БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

В исследовательских целях были разработаны несколько методов для определения состава тела и распределения жировой ткани. Такие методы включают в себя гидроденситометрию (подводное взвешивание), разведение изотопов (3H-меченная вода, 2H-меченная вода или 18O), биоэлектрический импедансный анализ (БИА), подсчет всего тела (например, общее тело), двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA), ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную и компьютерную томографию [16]. Вследствие прямого анализа магнитно-резонансная томография и компьютерная томография рассматриваются в качестве эталонных методов, поскольку они обеспечивают визуальные изображения жировой ткани и могут надежно различать внутрибрюшной и подкожный жир. Однако использование указанных методов в реальной клинической практике не является оправданным. Применение ультразвукового исследования в измерении толщины висцерального жира состоит в определении расстояния между передней стенкой аорты и передней брюшной стенкой (прямые мышцы живота) на уровне 5 см ниже мечевидного отростка грудины и позволяет объективно судить о расположении жировой ткани только в этой области.

DEXA в большей степени подходит для использования у детей из-за минимального радиационного облучения и относительного комфорта. Было показано, что DEXA является точным методом, и его принятие в качестве эталонного метода оправдано успешной валидизацией в отличие от многокамерных моделей [14–16]. Несмотря на достоинства этого метода, он имеет ограниченную доступность в связи с относительно высокой ценой и трудоемкостью процедуры.

Биоимпедансометрия – измерение значений электрического сопротивления и антропометрических данных для оценки абсолютных и относительных значений параметров состава тела, а также функциональных возможностей организма и рисков развития ряда заболеваний. Это современный, быстрый, простой в использовании метод. Низкая стоимость делает его особенно подходящим для широкомасштабных исследований у пациентов. Метод направлен на измерение состава тела в процентном соотношении. Процедура недлительна, занимает около 10 мин, абсолютно безболезненна, неинвазивна.

Впервые описание исследования электрической проводимости биологических объектов было приведено в работах В. Томсона (1880). Первые приборы для измерения импеданса клеток и тканей были сконструированы в 1920-х гг. [14–20]. Организм человека представляет собой цепь из сопротивлений и конденсаторов. Жировая ткань условно является изолятором, так как не проводит или слабо проводит ток, а проводником является обезжиренная масса. Жировые и костные ткани имеют более низкую электропроводность по сравнению с другими тканями организма. Мышцы содержат большое количество воды (75%). Ткани с высоким содержанием воды и растворенными в ней электролитами являются основными проводниками электрического тока в организме. Электрический сигнал быстро проходит через воду, присутствующую в гидратированной мышечной ткани, и резко замедляется при контакте с жировой тканью. Это сопротивление называется импедансом.

Удельное сопротивление биологических тканей для заданной частоты тока может претерпевать изменения под влиянием ряда физиологических и патофизиологических факторов. На электропроводность влияют соотношение ионов, состояние костной ткани и другие важные процессы в ор-

ганизме. В частности, почки и легкие изменяют свою электропроводность при различном кро-ве- и воздухонаполнении, мышцы при различной степени их сокращения, жидкие среды, такие как кровь и лимфа, – при изменении концентрации белков и электролитов, что позволяет использовать биоимпедансометрию для количественной оценки состояния органов и систем организма в медицинской практике при различных заболеваниях, а также для выявления изменений в тканях, вызываемых различными нагрузками.

Один из первых анализаторов был запатентован Б.Н. Тарусовым в 1939 г. и применялся автором для прогнозирования приживаемости трансплантатов [21, 22]. Среди зарубежных исследователей начало применения биоимпедансометрии связывают с именем французского анестезиолога Аугуста Луи Томассета, который определял состав тела человека, динамику общей и внеклеточной жидкости [23].

Для измерения величин при биоимпедансометрии были предложены названия, которые взяты из теории электрических цепей переменного тока: импеданс, активное и реактивное сопротивление. Импеданс Z – полное электрическое сопротивление тканей, имеющее две компоненты: активное R и реактивное сопротивление X. Активное сопротивление показывает способность тканей к тепловому рассеянию электрического тока, в то время как реактивное сопротивление характеризуется смещением фазы тока относительно напряжения за счет емкостных свойств клеточных мембран, которые накапливают электрический заряд на своей поверхности. Электрический импеданс биологических объектов измеряют при помощи специальных устройств – биоимпедансных анализаторов.

Биоимпедансный анализ классифицируют по трем признакам: по частоте зондирующего тока – одночастотные, двухчастотные, многочастотные; по объекту измерений – интегральные, локальные, полисегментные и по тактике измерений – одноразовые, эпизодические, мониторные. Для описания состава тела чаще используются двух- или четырехпараметрические модели. Двухкомпонентная модель оценивает жир и свободную от жира массу. В клинической практике используют четырехкомпонентные устройства, определяющие мышечную массу, белок, общую воду в организме (внутри- и внеклеточная жидкости), костно-минеральную и жировую массу [16, 22–25].

В настоящее время используется не менее 100 тыс. различных приборов, однако большая часть из них – это простые, недорогие одночастотные анализаторы, применяемые в спортивно-оздоровительной медицине, контролирующие жировую и скелетно-мышечную массу тела. Двухчастотные и многочастотные биоимпедансные анализаторы применяются в основном в клинической медицине и научных исследованиях. Все устройства отличаются по частоте и (или) набору частот переменного тока, измеряемым показателям, схемам наложения электродов и встроенным формулам для определения состава тела. Учитывая многообразие используемых приборов, наблюдается тенденция к выработке единых стандартов оборудования и его программного обеспечения, а также процедуры измерения.

Характеристика метода биоимпедансометрии. Метод биоимпедансометрии основан на разнице в электропроводности жировой и безжировой (тощей) массы тела, содержании воды и компонентах тела. Точечные электроды, аналогичные тем, которые используются для электрокардиографии, должны соприкасаться с кожей для обеспечения электропроводности. В биоимпедансном анализе локализация электродов непосредственно влияет на точность измерений. Применяется тетраполярная (четырехэлектродная) схема измерений, при которой электроды устанавливаются на голеностопах и запястье. Положение электродов имеет критическое значение, так как смещение их на 1 см вдоль направления зондирующего тока уже приводит к 2%-й ошибке в измерении импеданса [14–16, 24]. У метода существует ряд недостатков: необходимость увязывать половые различия с учетом особенностей распределения жира; соотносить количество потребленной жидкости перед процедурой. При уменьшении количества воды увеличивается доля (%) жира в организме; время проведения процедуры может влиять на итоговые результаты, что требует проведения анализа в одно и то же время суток.

Достоверность измерений определяется: положением тела, состоянием гидратации, потреблением пищи или напитков, температурой окружающего воздуха и поверхности кожи, физической активностью. Измерения выполняются в положении лежа на спине. При определении состава тела важна точная оценка антропометрических данных ребенка. При погрешности в измерении роста на 2,5 см ошибка составляет 1,0 л жидкости в организме, завышение или недооценка веса на 1 кг может привести к ошибке в 0,2 л жидкости в организме. Таким образом, погрешность измерений не должна превышать 0,5 см роста и 0,1 кг веса. Другой переменной, которая важна при стандартизации, является менструальный цикл. Изменчивость измерений импеданса выше

у девушек, чем у юношей, и может отражать изменения состояния гидратации, связанные с менструальным циклом [16, 24]. Исследование не является инвазивным, не имеет противопоказаний, кроме наличия у пациента кардиостимулятора.

Анализ состава тела. Характеристика показателей. При проведении биоимпедансометрии проводится расчет целого ряда показателей, характеризующих основной обмен, активную клеточную массу, жировую и безжировую массы, общее содержание воды в организме и расчет величины фазового угла импеданса [14–16, 25, 26].

Молекулярный состав тела представлен водой, безжировой массой, липидами, белками, углеводами, минеральными веществами. Дополнительно рассматриваются триглицериды и фосфолипиды жировой массы. Основу всех биологических жидкостей в организме составляет вода вместе с растворенными в ней электролитами. Вода в организме представлена клеточной и внеклеточной жидкостью и выполняет основную функцию по транспорту и обмену веществ [9, 16]. Клеточный уровень строения тела характеризуется содержанием клеток разных типов, объемом водных секторов и массой внеклеточных твердых веществ.

Основной обмен веществ (ккал) – это энерготраты организма в состоянии полного покоя, обеспечивающие функции всех органов и систем и поддержание температуры тела.

Жировая масса тела – суммарная масса жировых клеток в организме. Жировая ткань является важным компонентом состава тела человека. Жировая ткань рассматривается как метаболически активный орган, секретирующий ряд биологически активных веществ, таких как лептин, адипонектин, интерлейкины, эстрогены, резистин и другие, которые, в свою очередь, являются связующим звеном между ожирением и метаболическими нарушениями. В частности, на фоне избыточной массы тела и ожирения нарушение секреции и экспрессии адипонектина играют значимую роль в механизме развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Высокая доля жира ведет к негативным изменениям в обмене веществ, которые упрощают дальнейшую прибавку жира.

При рождении доля жировой массы в организме составляет 10–15% массы тела вне зависимости от пола. К 6 мес доля (%) жировой массы увеличивается примерно до 30%, затем постепенно снижается. К 5–6 годам у ребенка начинают формироваться половые различия в развитии жироотложения с соответствующими изменениями формы тела. В дальнейшем происходит рост абсолютной жировой массы. Нормы содержания жировой массы в организме различны у мужчин и женщин и определяются в зависимости от роста и возраста [5–7]. Половые различия формы тела и топографии подкожного жироотложения начинают формироваться в препубертатном периоде. У юношей преобладает андроидный тип жироотложения, у девушек гиноидный. Доказано, что если топография подкожного жироотложения соответствует противоположному полу, то увеличивается риск развития целого ряда заболеваний. Андроидный тип жироотложения как у юношей, так и у девушек чаще ассоциируется с метаболическими нарушениями, а именно с увеличенным содержанием холестерина, повышением артериального давления, развитием инсулинорезистентности, а также с поведенческими и психосоциальными факторами риска, такими как низкая физическая активность, тревожность и депрессивные состояния [27–29].

Безжировая масса (БМТ) – часть массы тела, включающая в себя все, что не является жиром: мышцы, все органы, мозг, нервы, кости и все жидкости, находящиеся в организме. Понятие безжировой массы тела ввел немецкий физиолог А. Магнус Леви (1906) для количественной характеристики содержания в организме метаболически активных тканей. Безжировая масса характеризуется высоким уровнем удельной метаболической активности и является главной детерминантой основного обмена. Данный показатель рассматривается как стабильный, находящийся под жестким генетическим контролем и демонстрирующий конституциональные особенности организма. Снижение его наблюдается при истощении вследствие дефицита питания, тяжелых заболеваний. БМТ увеличивается в период роста организма. В период полового созревания у мальчиков нарастание мышечной и скелетной массы происходит более быстрыми темпами, чем у девочек [30–32].

Активная клеточная масса (АКМ) является частью безжировой массы и зависит от возраста, роста, генетических особенностей. Активная клеточная масса включает мышцы, органы и нервную ткань, т. е. физиологически активные структуры организма, которые состоят в большей степени из белка и сжигают жиры. В процессе снижения массы тела очень важно, чтобы расщеплялся именно жир и сохранялась АКМ. Большое значение для сохранения АКМ является поступление необходимого количества белка. При потере АКМ большинство попыток выдержать диету

остаются безуспешными. Недостаточная, а также избыточная процентная доля АКМ вызывает чувство голода. Поэтому у детей с избыточной массой тела и большим отклонением АКМ происходит образование так называемого порочного круга. У них имеется не только избыток жировой ткани вследствие усиленного питания, но и избыток АКМ, вызывающей усиление голода. Чем выше активная клеточная масса у детей с избыточной массой тела и ожирением, тем сложнее процесс снижения веса. Активная клеточная масса отражает уровень двигательной активности пациента и направлена на выявление гиподинамии, так как низкие значения доли АКМ в эпидемиологических исследованиях принято связывать с гиподинамией [14, 16, 26, 32].

Общая вода организма (ОВО) состоит из внеклеточной и внутриклеточной жидкостей, находящихся в организме в связанном состоянии. Внутриклеточная жидкость (ВКЖ) – это фракции организма, не заключенные в клеточные мембраны (лимфа, интерстициальная и плазматическая жидкости). Общее количество воды в организме детей относительно больше, чем у взрослых. Чем меньше ребенок, тем больший доля (%) жидкости в его организме. Постепенное снижение ОВО наблюдается с возрастом. У доношенных новорожденных ОВО составляет около 75% массы тела, к году данный показатель снижается до 65% и сохраняется на этом уровне до начала пубертатного периода. К концу первого года жизни отношение объемов внутриклеточной и внеклеточной жидкости становится таким же, как у взрослых [5, 7, 11]. В норме объем ВКЖ постоянен и поддерживается гидромеханическими и осмотическими механизмами. По мнению ряда авторов, уровень ВКЖ составляет 16–22% массы тела, а внеклеточной жидкости – 30–50%. У мужчин общая вода организма составляет 50–65%, у женщин – 45–60% массы тела. У женщин показатель ОВО более динамичен и может колебаться в зависимости от менструального цикла [11, 13, 27].

С учетом указанных выше составляющих – БМТ, АКМ, ВКЖ, ОВО, плотности жировой и безжировой массы тела, плотность тела – в физиологии выделяют одно-, двух-, трех-, четырех-, пятикомпонентные модели тела человека [9, 16].

В настоящее время изучение состава тела человека проводится в рамках фундаментальной и прикладной медицины. Несмотря на тот факт, что каждые 10 лет число публикаций по данной тематике увеличивается практически вдвое, наиболее часто применение данного метода ограничивается спортивной медициной. Биоимпедансный анализ применяется в России и за рубежом в спортивной медицине. В спорте использование данного метода позволяет оптимизировать тренировочный режим при подготовке к соревнованиям, а также в новых природно-климатических условиях и при смене часовых поясов; оценить построение тактики реабилитации после травм, заболеваний, перегрузок в ходе тренировочной и соревновательной деятельности [9].

Несмотря на то что в литературе представлено достаточное количество исследований по изучению состава тела при различных состояниях, таких как пациенты с ожирением, белково-энергетической недостаточностью, циррозом печени, сахарным диабетом, ревматоидным артритом, после хирургических вмешательств, до настоящего времени область применения биоимпедансометрии в клинической медицине ограничена и характеризует взрослую когорту пациентов. Это, прежде всего, анализ и динамический контроль состава тела человека при метаболическом синдроме, мониторинге состояния спортсменов, анализ водных компонентов организма при гемодиализе, инфузионно-трансфузионной терапии, при хирургических вмешательствах, связанных с потерей крови, и при острых токсических отравлениях, а также мониторинг восстановления при травмах, ранениях и заболеваниях, связанных с отечным синдромом [9, 11, 16]. Данный факт связан с тем, что золотыми методами для определения объема жировых тканей в организме являются: рентгенологическая абсорбциометрия, магниторезонансная и компьютерная томография [15, 16].

Тем не менее в клинической практике существует значительно большее число патологических состояний, при использовании которых оценка состава тела пациента может значительно расширить диагностические и лечебные возможности. Состав тела пациента имеет прямую связь с его пищевым поведением, двигательной активностью и резервными возможностями организма. Биоимпедансный анализ состава тела позволяет получить информацию о содержании жировой массы, об объеме и тренированности мышечной системы, степени гидратации организма и уровне метаболической активности. Исследование жировой массы методом БИА целесообразно применять в эндокринологии, терапии, педиатрии для комплексного исследования метаболического статуса и висцерального ожирения. Сведения о составе тела должны использоваться для диагностики и оценки рисков развития коморбидных состояний, построения тактики лечебных и реабилитационных мероприятий [27, 33–38].

В клинической медицине биоимпедансный анализ, который используется для неинвазивной оценки жировой и безжировой массы, нашел свое применение в эндокринологии для определения метаболического статуса и является одним из методов диагностики и оценки эффективности лечения больных ожирением. Оценка внутриклеточной, внеклеточной и интерстициальной жидкости методом биоэлектирического импеданса дает возможность применять его в хирургии, кардиохирургии, комбустиологии, травматологии, реаниматологии и других областях клинической медицины. При перитоните, панкреатите, тромбозе воротной вены, кишечной непроходимости, обширных ожогах, травмах с размозжением тканей большое значение имеет нарушение водно-электролитного баланса, который трудно поддается коррекции в этих условиях [27, 33–38].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что оценка состава тела, полученная с помощью БИА, является более достоверной в сравнении с показателями, определяемыми с использованием только антропометрических методик. Более того, результаты БИА имеют прямую корреляцию с показателями золотых стандартов исследования [39].

Частота использования биоимпедансометрии в детской возрастной группе невелика, показаний для применения до настоящего времени не предложено. Но определенных препятствий к использованию биоимпедансометрии у детей нет, учитывая неинвазивность, безопасность, объективность и низкую стоимость исследования. Ограничения связаны с тем, что в отличие от взрослой когорты пациентов для достоверной оценки состава тела в детской популяции необходима разработка нормативов для определения количества жировой и безжировой массы тела в зависимости не только от пола, массы тела, но и возраста. Золотые стандарты диагностики также имеют ряд существенных недостатков для пациентов детского возраста: стоимость, длительность процедур, а главное, высокий уровень лучевой нагрузки, небезопасной для растущего организма [6, 10, 40–42].

Тем не менее определение структурно-компонентного состава тела является одним из составляющих способов оценки физического развития ребенка и может существенно меняться в зависимости от характера питания, физической активности, индивидуальных особенностей обмена веществ и энергетического метаболизма. Несмотря на ряд исследований в комплексной оценке состояния детей и подростков при ряде заболеваний, не предложены способы измерения риска и вклада того или иного фактора в развитие заболевания.

В ряде работ с помощью метода биоимпедансометрии представлены некоторые составляющие строения тела на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, позволяющие контролировать состояние обмена веществ растущего организма и оценить нарушения на доклиническом этапе [16, 41, 43].

Опубликованы работы, посвященные исследованию состава тела здоровых детей, выполняющих различную физическую нагрузку, что преимущественно относится к спортивной медицине [44, 45]. Появились исследования, показывающие особенности состава тела у детей с белково-энергетической недостаточностью, неврогенной анорексией, находящихся на системном гемодиализе [46] и у детей с различной массой тела [47–51].

В исследованиях 540 детей школьного возраста Дальневосточного региона выявлено снижение жировой массы тела у 43,8% детей и подростков, у 45,8–76% детей и подростков диагностированы нормальные показатели безжировой массы тела, что позволило считать их нутриционный статус соответствующий возрасту. Нормальное значение общей воды имели 60,2% пациентов, с превышением этого показателя более 44% у девочек, что расценивалось как склонность к водно-электролитным нарушениям. Отмечены нормальные показатели активной клеточной массы у 71% школьников [52].

В 2012 г. Kai-Yu Xiong и соавт. впервые разработали нормативы содержания жировой и тощей массы, сделав БИА состава тела у 1 548 детей и подростков в китайской популяции в зависимости от возраста и пола [5].

H. McCarthy и соавт. (2013) провели биоимпедансный анализ у 1 985 детей и подростков европейской популяции с нормальной массой тела и создали перцентельные кривые для оценки тощей массы тела [11].

Биоимпедансометрия используется при проведении кардиохирургических операций у детей. С помощью этого метода было определено, что чем младше ребенок и дольше продолжительность операции в условиях искусственного кровообращения, тем больше увеличивается уровень ОВО в составе организма к конечному периоду операции, что требует коррекции инфузионной терапии, проводимой ребенку [35, 45, 53].

Для оценки состава тела БИА применяется в онкологии и гематологии. Снижение нутритивного статуса может скрываться под нормальным

весом за счет отеков, роста солидной опухоли, уменьшения тощей массы. При проведении антропометрии вес ребенка может соответствовать возрасту и полу, но не всегда являться достоверным маркером для определения нутритивных потребностей организма, так как большой составляющей веса может быть задержка жидкости в организме, в частности при проведении химио-радиотерапии, хронических заболеваниях почек, системных васкулитах [37, 40, 54–56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы показывает, что современные достижения науки о составе тела имеют прямую связь с развитием наукоемких технологий. Несмотря на выполненные исследования, проблема изучения здоровья детей и подростков с оценкой риска его нарушений определяет необходимость дальнейшего изучения вопроса в детской возрастной группе.

Биоимпедансный анализ дает возможность оценить показатели состава тела, анализ водных секторов организма – клеточной, внеклеточной и интерстициальной жидкостей, объема циркулирующей крови и «сухого веса», нутритивный статус ребенка; исследовать динамику параметров импеданса и состава тела, а также перераспределение жидкости между частями тела и водными секторами при различных воздействиях на организм: хирургических вмешательствах, в период гемодиализа, при ортостатических, лекарственных и других нагрузочных пробах.

Немаловажным является безопасность, доказанная многолетним применением метода, без нежелательных последствий для организма согласно принятому в большинстве стран стандарту электробезопасности, использующему зондирующий ток не выше 2 мА. Биоимпедансный анализ достаточно надежен при условии соблюдения методических рекомендаций. Использование современного программного обеспечения для длительного динамического контроля состава тела позволяет избежать методических погрешностей за счет дополнительных антропометрических данных. Учитывая отсутствие инвазивности исследования, достаточную точность, простоту использования и экономичность, комфортность процедуры измерений для пациента и удобство автоматической обработки для врача, исследование показано для оценки композиционного состава тела у детей с избыточной массой и ожирением.

Биоимпедансный анализ позволяет в реальной клинической практике расширить наши знания о составе тела пациентов детского возраста с учетом половых и возрастных особенностей. Использование биоимпедансометрии дает возможность осуществлять не только диагностику, но и динамический контроль состояния белкового, липидного и водного обмена организма, что может широко использоваться для оценки эффективности лечения пациентов с ожирением детского и подросткового возраста.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования фармацевтическими компаниями и другими спонсорами при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. Октябрь 2017. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/. [WHO. Obesity and overweight. Newsletter October 2017; URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/ (in Russ.)].
2. Васюкова О.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. М.: Институт детской эндокринологии ЭНЦ, 2015: 8–12. [Vasyukova O.V. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of obesity in children and adolescents. M.: Institute of pediatric endocrinology ENC Publ., 2015: 8–12 (in Russ.)].
3. Метаболический синдром у детей и подростков; под ред. Л.В. Козловой. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008: 96. [Metabolic syndrome in children and adolescents; ed. by L.V. Kozlova. M.: GEOTAR-Media Publ., 2008: 96 (in Russ.)].
4. Influence of Race, Ethnicity, and Culture on Childhood Obesity: Implications for Prevention and Treatment Sonia Caprio, Stephen R. Daniels, Adam Drewnowski et al. *Perspectives*. 2008; 16 (12): 2566–2575.
5. Kai-Yu Xiong, Hui He, Yi-Ming Zhang et al. Analyses of body composition charts among younger and older Chinese children and adolescents aged 5 to 18 years. *BMC Public Health*. 2012; 12: 835–844. DOI: 10.1186/1471-2458-12-835.
6. Cameron N. How well do waist circumference and body mass index reflect body composition in pre-pubertal children? *Eur. J. of Clin. Nutr*. 2009; 63 (9): 1065–1070. DOI: 10.1038/ejcn.2009.26.
7. Bigornia S.J., LaValley M.P., Benfi L.L. et al. Relationships between direct and indirect measures of central and total adiposity in children: What are we measuring? *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21 (10): 2055–2062. DOI:10.1002/oby.20400.

8. Нетребко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений. *Педиатрия*. 2011: 104–113. [Netrebko O.K. Obesity in children: the origins of the problem and the search for solutions. *Pediatrics*. 2011: 104–113 (in Russ.)].
9. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г. и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009: 390. [Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G. et al. Bioimpedance analysis of the composition of the human body. M.: Nauka Publ., 2009: 390 (in Russ.)].
10. Verney J. Bioelectrical impedance is an accurate method to assess body composition in obese but not severely obese adolescents. *Nutr. Res*. 2016; 36 (7): 663–670. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.04.003.
11. Mc Carthy H.D., Samani-Radia D., Jebb S.A. et al. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents. *Pediatric Obesity*. 2013. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2013.00168.x.
12. Окороков П.Л., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 4: 53–57. [Okorokov P.L., Vasyukova O.V., Vorontsov A.V. Methods of assessing the quantity and distribution of adipose tissue in the body and their clinical significance. *Problems of Endocrinology*. 2014; 4: 53–57 (in Russ.)].
13. Пешков М.В., Шарайкина Е.П. Гендерные особенности показателей биоимпедансометрии в зависимости от индекса массы тела студентов. Сибирское медицинское образование. 2014; 6: 52–57. [Peshkov M.V., Sharykina E.P. Gender-specific indicators of bioimpendancemetria depending on the body mass index of students. *Siberian Medical Education*. 2014; 6: 52–57 (in Russ.)].
14. Bosy-Westphal A., Danielzik S., Dorhofer R.-P. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J. Parenter. Enteral Nutr*. 2006; 30 (4): 309–316.
15. Николаев В.Г., Синдеева Л.В., Нехаева Т.Н. и др. Состав тела человека: история изучения и новые технологии определения. *Сиб. мед. обозрение*. 2011; 4: 3–7. [Nikolaev B.G., Sindeeva L.V., Nekhaeva T.N., Yusupov R.D. Structure of the human body: history of research and new technology. *Sib. med. review*. 2011; 4: 3–7 (in Russ.)].
16. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006; 248. [Martirosov E.G., Nikolaev D.V., Rudnev S.G. Technologies and methods for determining composition of the human body. M.: Nauka Publ., 2006; 248 (in Russ.)].
17. Lindley E., Devine Y., Hall L. et al. Ward-based procedure for assessment of fluid status in peritoneal dialysis patients using bioimpedance spectroscopy. *Perit. Dial. Int*. 2005; 25 (3): 46–48.
18. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014: 167–178. [Dedov I.I., Peterkova V.A. Federal clinical recommendations (protocols) for the management of children with endocrine diseases. M.: Practice Publ., 2014: 167–178 (in Russ.)].
19. Eckerson J., Stout J.R., Evetovich T.K. et al. Validity of selfassessment techniques for estimating percent fat in men and women. *J. Strength Condit. Res*. 1998; 12 (4): 243–247.
20. Fricke H., Morse S. et al. The electric resistance and capacity of blood for frequences between 800 and 4 million cycles. *J. Gen. Physiol*. 1925; 9: 153–167.
21. Тарусов Б.Н. Способ определения регенеративной способности животных тканей. Авторское свидетельство СССР № 59666 от 03.09.1939. [Tarusov B.N. Sposob opredeleniya regenerativnoy sposobnosti givotnix tkaney The method of determining the regenerative capacity of animal tissues. Copyright certificate of the USSR No. 59666 from 03.09.1939 (in Russ.)].
22. Тарусов Б.Н. Сравнительные данные по измерению электропроводности различных тканей. *Бюлл. эксп. биол. мед*. 1943; 15 (4–5): 44–50. [Tarusov B.N. Sravnitelnie danie po izmereniyu elektroprovodnosti razlichnix tkaney Comparative data to measure the electrical conductivity of various tissues. *Bull. Exp. Biol. honey*. 1943; 15 (4–5): 44–50 (in Russ.)].
23. Thomasset A. Bio-electrical properties of tissue impedance measurements. *Lyon Med*. 1962; 207: 107–118.
24. Grimnes S. Bioimpedance and bioelectricity basics. London: Academic Press, 2000: 265.
25. Шван Х.П., Фостер К.Р. Воздействие высокочастотных полей на биологические системы: Электрические свойства и биофизические механизмы. *ТИИЭР*. 1980; 68 (1): 121–132. [Schwan H.P., Foster K.R. Exposure to radio frequency fields on biological systems: Electrical properties and biophysical mechanisms. *TIIER*. 1980; 68 (1): 121–132 (in Russ.)].
26. Калакутский Л.И., Акулов С.А. Моделирование биоэлектрического импеданса методом синтеза эквивалентных схем замещения. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2007; 7: 33–37. [Kalakutskiy L.I., Akulov S.A. Modeling of the bioelectrical impedance method of synthesis of equivalent circuits of substitution. *Biomedical technologies and radioelectronics*. 2007; 7: 33–37 (in Russ.)].
27. Лапин В.В. и др. Биоимпедансная диагностика объемов жидкостей и состава тела. Локализация областей измерения. *Хирургия*. 2007; 7: 1–22. [Lapin V.V. et al. Bioimpedance diagnostics of the volumes of fluids and body composition. Localization of the areas of measurement. *Surgery*. 2007; 7: 16–22 (in Russ.)].
28. Руднев С.Г. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014: 492. [Rudnev S.G. et al. Bioimpedance study of the

body composition. M.: RIO tsniioiz Publ., 2014: 492 (in Russ.)].
29. Недогода С.В., Вёрткин А.Л., Наумов А.В. др. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача (определение, диагностика; немедикаментозное лечение; лечение ожирения и коморбидной патологии). *Амбулаторный прием*. 2016; 2 (4): 31–42. [Nedogoda S.V. Vertkin A.L., Naumov V.A. et al. Obesity and comorbid pathology in the practice of outpatient physician (definition, diagnosis; drug-free treatment; treatment of obesity and comorbid pathology). *Outpatient care*. 2016; 2 (4): 31–42 (in Russ.)].
30. Fricke H., Morse S. The electric resistance and capacity of blood for frequences between 800 and 4 million cycles. *J. Gen. Physiol*. 1925; 9: 153–167.
31. Thomasset A. Bio-electrical properties of tissue impedance measurements. *Lyon Med*. 1962; 207: 107–118.
32. Boulier A., Fricker J., Thomasset A.L. et al. Fat-free mass estimation by the two-electrode impedance method. *Am. J. Clin. Nutr*. 1990; 52: 581.
33. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство; под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 800. [Parenteral and enteral nutrition: national guide; ed. by M.Sh. Khubuti, T.S. Popova, A.I. Saltanov. M.: GEOTAR-Media Publ., 2014: 800 (in Russ.)].
34. Адлер А.В. Биоимпедансометрия в оценке баланса жидкости организма. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 1: 43–47. [Adler A.B. Bioimpedance analysis in the assessment of the fluid balance of the body. *Anesthesiology and reanimatology*. 2003; 1: 43–47 (in Russ.)].
35. Адлер А.В. Биоимпедансометрия в оценке баланса воды организма и гемодинамики при лапароскопических операциях у детей. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 1: 41–45. [Adler A.B. Bioimpedance analysis in the assessment of the water balance of the body and hemodynamics in laparoscopic surgery. *Anesthesiology and reanimatology*. 2003; 1: 41–45 (in Russ.)].
36. Матаев С.И. Анализ состава тела у больных с метаболическим синдромом методом биоимпедансметрии. *Вопр. питания*. 2007; 6: 17–20. [Mataev S.I. Analysis of body composition in patients with metabolic syndrome method bioimpendancemetria. *Vopr. foods*. 2007; 6: 17–20 (in Russ.)].
37. Давыдкин И.Л., Куртов И.В., Косякова Ю.А. Изучение состава тела методом биоимпедансометрии у больных с гемофилическими артропатиями. *Мед. альманах*. 2011; 3: 180–181. [Davydkin I.L., Kurtov I.V., Kosyakova Yu.A. Study of body composition by the method of bioimpendancemetria in patients with hemophilic arthropathy. *Med. almanac*. 2011; 3: 180–181 (in Russ.)].
38. Дмитриев А.Н., Алтухов В.В., Харламов А.Н. Значение жировой составляющей в композиции тела как вероятного предиктора метаболического синдрома у практически здоровых лиц молодого возраста. *Вестн. Уральской мед. академ. науки*. 2004; 3: 16–19. [Dmitriev A.N., Altukhov, V.V., Kharlamov A.N. The value of fat component in body composition as a possible predictor of metabolic syndrome in healthy persons of young age. *Vestn. Ural honey. Akadem. sciences*. 2004; 3: 16–19 (in Russ.)].
39. Hofsteenge G.H. Fat-free mass prediction equations for bioelectric impedance analysis compared to dual energy X-ray absorptiometry in obese adolescents: a validation study. *BMC Pediatr*. 2015; 15: 158.
40. Drozdz D., Kwinta P., Korohoda P. et al.Correlation between fat mass and blood pressure in healthy children. *Pediatr. Nephrol*. 2009; 24 (9): 1735–1740.
41. Bunc V. Prospects of body composition analysis by bioimpedance method in children. *Cas. Lek. Cesk*. 2007; 146 (5): 492–496.
42. Pecoraro P., Guida B., Caroli M. et al. Body mass index and skinfold thickness versus bioimpedance analysis: fat mass prediction in children. *Acta Diabetol*. 2003; 1: 278–281.
43. Ching S. Wan. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition, and change in adiposity, in overweight and obese adolescents: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. *BMC Pediatr*. 2014; 14: 249.
44. Marques-Vidal P., Marcelino G., Ravascoet P. Increased body fat is independently and negatively related with cardiorespiratory fitness levels in children and adolescents with normal weigh. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2010; 17 (6): 649–654.
45. Steele R.M., van Sluijs E.M., Cassidy A. et al.Targeting sedentary time or moderate- and vigorous-intensity activity: independent relations with adiposity in a population-based sample of 10-y-old British children. *Am. J. Clin. Nutr*. 2009. Vol. 90, N 5. P. 1185–119244.
46. Moreno M.V., Djeddi D.D., Jaffrin M.Y. Assessment of body composition in adolescent subjects with anorexia nervosa by bioimpedance. *Med. Eng. Phys*. 2008; 30 (6): 783–791.
47. Эдлеева А.Г., Хомич М.М., Волков Н.Ю. Оценка состава тела как способ выявления предикторов развития метаболического синдрома. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2010; 3–4 (36–37): 183–186. [Edleeva A.G., Khomich M.M., Volkov N.Yu. Assessment of body composition as a way to identify predictors of metabolic syndrome. *Preventive and clinical medicine*. 2010; 3–4 (36–37): 183–186 (in Russ.)].
48. Ostojic S.M., Stojanovic M.D. High aerobic fitness is associated with lower total and regional adiposity in 12-year-old overweight boy. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2010; 50 (4): 443–449.
49. Ford A.L., Hunt L.P., Cooper A. et al. What reduction in BMI SDS is required in obese adolescents to improve body composition and cardiometabolic health? *Arch. Dis. Child*. 2010; 95 (4): 256–261.
50. Hulst J.M., Zwart H., Cop W.C. et al. Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional scree-

ning tool in hospitalized children. *Clin. Nutr.* 2010; 29: 1006.
51. Руднев С.Г., Казакова О.А., Николаев Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела и соматотип у детей, подростков и лиц юношеского возраста. *Функц. диагностика*. 2008; 4: 20–22. [Rudnev S.G., Kazakova O.A., Nikolaev D.V. Bioimpedance analysis of body composition and somatotype in children, teenagers and persons of youthful age. *Funct. diagnostics*. 2008; 4: 20–22 (in Russ.)].
52. Кузнецова Н.С. Состояние корреляционных взаимосвязей и взаимовлияний структурно-телесных компонентов организма у здоровых детей и подростков. *В мире научных открытий*. 2013; 3 (39): 149–168. [Kuznetsova N.S. The state of correlation interrelations and mutual influence of structural and bodily components of the organism in healthy children and adolescents. *In the world of scientific discoveries*. 2013; 33 (39): 149–168 (in Russ.)].
53. Погожева А.В., Батурин А.К., Денисова Н.Н. Применение метода биоимпедансометрии для оценки состава тела у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с ожирением. *Вопр. питания*. 2005; 2: 20–25. [Pogozheva A.V., Baturin A.K., Denisova N.N. Application of the method of bioimpendancemetria to assess body composition in patients with cardiovascular disease in combination with obesity. *Vopr. foods*. 2005; 2: 20–25 (in Russ.)].
54. Яковенко А.А. Применение калиперометрии и биоимпедансометрии для получающих программный гемодиализ. *Нефрология*. 2007; 11 (4): 55–58. [Yakovenko A.A. Application of calipatria and bioimpendancemetria receiving long term hemodialysis. *Nephrology*. 2007; 11 (4): 55–58 (in Russ.)].
55. Николаев Д.В., Кротов В.П. Применение методик биоимпедансного анализа в практике интенсивной терапии. *Хирургия*. 2007; 8: 14–17. [Nikolaev D.V., Krotov V.P. Application of methods of bioimpedance analysis in the practice of intensive care. *Surgery*. 2007; 8: 14–17 (in Russ.)].
56. Николаев Д.В., Пушкин С.В., Акопян И.Г. и др. Разработка методик скрининга новообразований с помощью биоимпедансометрии. *Хирургия*. 2008; 1: 3–8. [Nikolaev D.V., Pushkin S.V., Akopyan G.I. et al. Development of methods for screening tumors with bioimpendancemetria. *Surgery*. 2008; 1: 3–8 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 10.01.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Гирш Яна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней, СГУ, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Тюменская область.

Герасимчик Олеся Александровна, аспирант, кафедра детских болезней, СГУ, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Тюменская область.

(✉) **Герасимчик Олеся Александровна**, e-mail: alesjamed@yandex.ru.

УДК 572.512.087-053.2/.6
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-121–132
For citation: Girsh Ya.V., Gerasimchik O.A. The role and place of bioimpedance analysis assessment of body composition of children and adolescents with different body mass. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 121–132.

The role and place of bioimpedance analysis assessment of body composition of children and adolescents with different body mass

Girsh Ya.V., Gerasimchik O.A.

Surgut State University (SSU)
1, Lenin Av., Surgut, 628412, Tyumen Region, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation

ABSTRACT

The steady rise of obesity in children and adolescents emphasizes the need for new, integrated approaches to its diagnosis and therapy. When diagnosing obesity and choosing methods for its correction, it is fundamentally important to use reliable methods of estimating the amount of adipose tissue. Using the body mass index is not always sufficient, since it does not provide complete information on quantitative content in the body weight of the patient's body. For these purposes in clinical medicine use of bioimpedance analysis to assess the

indicators, which characterize the basal metabolism, active cell mass, fat and basirova mass and total water content in the body. However, the holding of bioimpedance body composition analysis is currently limited mainly to dietetics and sports medicine, and adult patients. Quite interesting is the use of the bioimpedance method in the pediatric age group for accurate evaluation of body composition of children of various ages and body weight that will allow for dynamic control of all types of metabolism to evaluate the effectiveness of the observation and treatment of patients with overweight and obesity.

Key words: bioimpedance analysis, body composition, obesity, children,

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 10.01.2018
Accepted 24.04.2018

Girsh Yana V., DM, Professor, Childrens Diseases Department, SSU, KMAO-Yugra, Tyumen Region, Surgut, Russian Federation.

Gerasimchik Olesya A., Assistent, Childrens Diseases Department, SSU, KMAO-Yugra, Tyumen Region, Surgut, Russian Federation.

(✉) **Gerasimchik Olesya A.**, e-mail: alesjamed@yandex.ru.

УДК 612.621:577.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-133–142
Для цитирования: Зенкина В.Г., Солодкова О.А. Молекулярно-генетические механизмы организации и развития яичника. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 133–142.

Молекулярно-генетические механизмы организации и развития яичника

Зенкина В.Г., Солодкова О.А.

Тихоокеанский государственный медицинский университет (ТГМУ)
Россия, 690950, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен современным данным организации и становления женской половой железы. От момента образования урогенитальных гребешков до формирования полноценной гонады, на разных этапах онтогенеза экспрессируются огромное количество генов, факторов и белков как в самих первичных половых клетках, так и в их окружении, взаимодействие которых способствует фолликулогенезу и определяет репродуктивное здоровье женщины. Аберрантная продукция этих факторов может быть причиной дисфункции и развития овариальных расстройств. Представлены различные точки зрения на проблему возникновения, миграции и колонизации половых клеток в женской гонаде, а также направления для дальнейших фундаментальных и практических исследований. Развитие и дифференцировка фолликулов представляют собой последовательные события, которые жестко регулируются эндокринными факторами, интраовариальными регуляторами и межклеточными взаимодействиями.

Изначальная миграция зародышевых клеток, размножение их в пределах урогенитального гребешка требуют регулирования с помощью интегрированных сигналов, таких как факторы роста, транскрипции и дифференцировки, секретируемые ооцитом, трансформирующие факторы роста, фактор роста и дифференцировки-9, костные морфогенетические белки, фактор стволовых клеток, основной фактор роста фибробластов, опухолевый фактор транскрипции Вильямса, ген фактора стероидогенеза, антимюллеровый гормон, мейоз-регулирующие гены и многие другие, а также контактные взаимодействия зародышевых клеток с внеклеточными белками матрикса и клеточных субстратов притяжения развивающихся гонад. Последние исследования некоторых зарубежных ученых говорят о возможности получения человеческих гамет из культуры стволовых клеток, зная молекулярно-генетические механизмы возникновения, миграции и колонизации половых клеток. Следовательно, понимание всех тонкостей и молекулярных механизмов на каждом этапе закладки и развития яичников, половых клеток и их окружения, гибели гамет, может помочь поиску возможных регуляторов и предотвращению патологического истощения фолликулярного запаса.

Ключевые слова: развитие яичника, молекулярно-генетические механизмы.

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивное здоровье женщины определяется в значительной мере становлением важнейшего органа половой системы – яичника – и зависит от многих факторов. Закладка желточного мешка, миграция первичных половых клеток в гонады, формирование фолликулов и последующие этапы дифференцировки женских половых желез в большей мере происходят внутриутробно. В связи с этим количество и свойства данных важнейших структур в репродуктивном периоде в значительной степени предопределяются тем, в каких условиях протекал эмбриональный орга-

✉ *Зенкина Виктория Геннадьевна,* e-mail: zena-74@mail.ru.

ногенез. Среди причин, вызывающих отклонения в половом развитии девушек-подростков, определенную роль играют изменения морфологии и функции яичников, являющиеся следствием происходящих в организме патологических процессов, в том числе и тех, которые имели место во внутриутробный период. В настоящее время считается, что причины и важные этапы патогенеза таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников, синдром истощения яичников и других заболеваний, связанных со снижением репродуктивной функции, определяются нарушением развития половых желез девочки в пренатальном периоде [1–4]. Эти положения делают высоко значимыми данные, характеризующие состояние яичников на различных этапах онтогенеза.

Число примордиальных фолликулов – овариальный резерв – является важным фактором, определяющим продолжительность жизни яичников и, следовательно, репродуктивный период. Этот резерв содержит все ооциты, потенциально доступные для оплодотворения в течение фертильного периода жизни. Максимальное число половых клеток устанавливается во время беременности или сразу после родов у большинства видов млекопитающих. В настоящее время нет данных, поддерживающих неофолликулогенез в постнатальном периоде, хотя эта точка зрения все чаще пересматривается. В физиологических условиях эта цифра будет зависеть от числа первичных половых клеток, первоначально определившихся в эпибласте развивающегося эмбриона, их пролиферации во время и после миграции в развивающиеся гонады и их гибели во время оогенеза и формирования примордиальных фолликулов. Смерть зародышевых клеток во время создания резерва яичников происходит, главным образом, путем аутофагии или апоптоза, хотя триггеры, которые инициируют этот процесс, остаются неуловимыми. Последние эксперименты показывают, что зародышевые стволовые клетки не вносят новых ооцитов в резерв яичников у взрослых мышей при нормальных физиологических или патологических состояниях [4–6]. Тем не менее стволовые зародышевые клетки были выделены из постнатальных яичников нескольких видов, включая мышь, крысу, корову и человека, с последующим инкубированием, пролиферацией *in vitro* и имплантацией обратно в яичник. В результате определена способность данных клеток формировать фолликулы и зрелые ооциты, а также, у грызунов, привели к живорождению [7–9]. Физиологическая роль этих клеток, если таковые имеются, в настоящее время неизвестна.

Проблема фолликулогенеза и расходования фолликулярного запаса в течение репродуктивной жизни женщины интересует исследователей многие десятилетия. Стабильность циклической деятельности женской половой системы (яичников, в первую очередь) обеспечивается сложным механизмом прямых и обратных связей с центральной нервной системой, периферическими эндокринными железами, органами иммуногенеза. Вместе с тем практически все регуляторные сигналы, воздействующие на гонады со стороны нейро-иммунноэндокринной системы, реализуются в функциональные ответы яичников с участием многочисленного семейства интраовариальных паракринных модуляторов. Подобный механизм интраорганного контроля центральной регуляции овариальных функций сложен и включает множество биологически активных веществ, синтезируемых соматическими и половыми клетками яичников. Эти вещества имеют свойства модуляторов и способны инициировать разные ответы в одних и тех же клетках-мишенях, потенцировать или ослаблять эффекты других (в том числе центральных) сигналов. Важным является синтез в гонадах регуляторных соединений-дублеров, способных заменять действие друг друга. Такая система регуляции может обеспечить наиболее высокие компенсаторные и адаптивные возможности яичника и восстановление (или частичную реабилитацию) его нарушенных функций даже в экстремальных условиях. Подробно изучить данную систему и использовать ее уникальный механизм для профилактики и коррекции дисфункциональных состояний женской репродуктивной системы – одна из важнейших задач биологии репродукции и медицины. Понимание всех тонкостей и молекулярных механизмов на каждом этапе закладки и развития женской половой железы, половых клеток и их окружения, гибели гамет может помочь поиску возможных регуляторов и предотвращению патологической гибели половых клеток.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЯИЧНИКОВ

Развитие женской гонады начинается на медиальной стороне первичной почки с образования гребневидных утолщений, называемых половыми валиками, – будущие гонады. Составными элементами развивающихся яичников являются: 1) специальные клетки, дающие начало половым клеткам – оогониям; 2) производные целомического эпителия – будущие эпителиальные элементы половых желез; 3) мезенхимная

ткань – будущие соединительнотканные и мышечные элементы. Появление этих структур, их трансформация и взаимоотношения чрезвычайно сложны [7, 10]. В последние годы механизмы данного процесса были значительно дополнены молекулярно-биологическими исследованиями [7, 11–15]. Из-за трудностей в изучении этих процессов в яичнике плода человека существует сравнительно мало данных. В отличие от человека есть полный набор данных для мыши, который можно использовать в качестве приемлемой модели, чередуя с человеческими данными, если таковые имеются.

В образовании урогенитальных гребешков (предшественников гонад) важнейшую роль играет экспрессия генов *Wt1* (ген опухоли Вильямса), *St1* (ген фактора стероидогенеза) (рис.) [16]. При отсутствии экспрессии этих генов формирования гонад не происходит на стадии урогенитальных гребешков. Другим важнейшим процессом является дифференцировка гонад по женскому типу, зависимая от экспрессии гена *SRY* в фетальных клетках Сертоли примерно с 9-й нед развития, который расположен на Y-хромосоме. Женский фенотип возникает только при отсутствии экспрессии этого гена [13]. Однако существует мнение, что есть неизвестный ген *Z*, который служит антагонистом гена *SRY*, экспрессия которого вызывает развитие гонад по женскому пути у лиц с генотипом XY. Повышенная экспрессия еще одного гена *Dax* определяет развитие мышиных эмбрионов с кариотипом XY по женскому типу, в то время как блокирование экспрессии гена *Wnt4* ведет к маскулинизации эмбрионов с генотипом XX. Также показано, что *Wnt4* необходим для поддержания деления линии женских первичных половых клеток и супрессии дифференцировки предшественников клеток Лейдига [13]. Следовательно, уже на этапе закладки женской гонады имеются несколько генов, способствующих данному процессу.

При участии коннексина 43, отвечающего за образование щелевых межклеточных контактов, вышеописанные факторы несут ответственность за морфогенез женской гонады [17]. Коннексин участвует в образовании межклеточных контактов между клетками гранулезы и ооцитом, а также в процессах атрезии фолликулов. Так, у мышей, мутантных по гену коннексина *CX43*, имеются серьезные нарушения в образовании примордиальных фолликулов [16]. После миграции и начала колонизации первичных половых клеток недифференцированных гонад развитие последних зависит от экспрессии факторов, специфичных для соматических клеток урогенитальных гребешков. К ним относятся факторы транскрипции *LhxI* и *Lhx9*, *Wtl*, *Sf1*, *DAX-1*, *Star*. Экспрессия этих генов наблюдается в разные периоды формирования гонад и необходима для половой дифференцировки и синтеза стероидов [7]. В агрегации клеток при колонизации урогенитальных гребешков играют важную роль Е-кадгедрин и Р-кадгедрин, которые экспрессируются в предшественниках клеток Сертоли (см. рис.) [18].

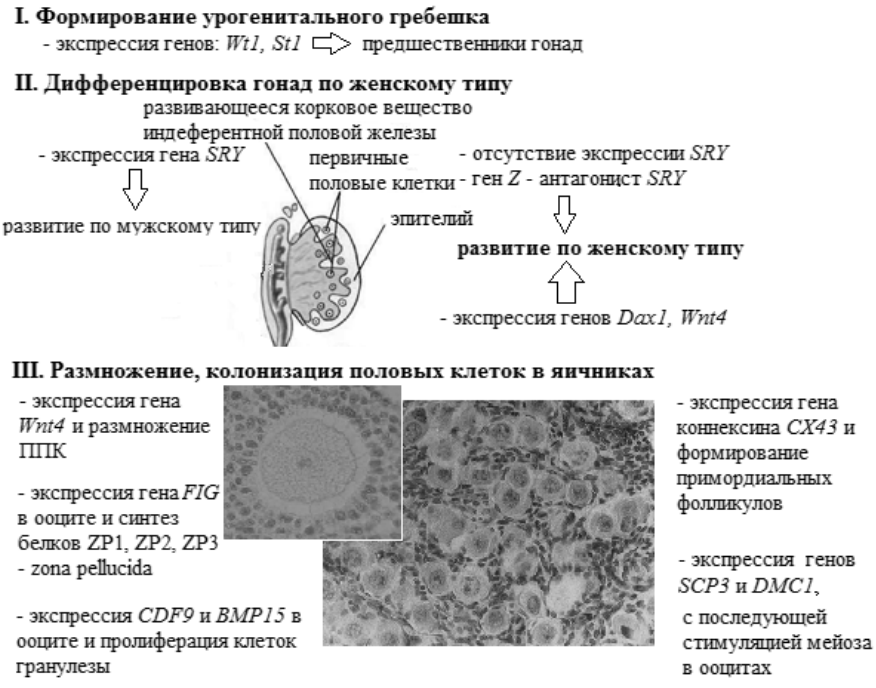


Рисунок. Участие различных генов в формировании яичника

Figure. Participation of various genes in the formation of the ovary

Не менее важна роль ооцитов в формировании фолликулов формирующейся гонады, ведь самое важное предназначение женской половой железы – обеспечение фертильности и гормонального баланса. При отсутствии ооцитов соматические клетки гонады приобретают морфологические признаки клеток Сертоли [19]. Первичные половые клетки, не попавшие в формирующиеся гонады, обычно гибнут, но могут стать причиной возникновения новообразований (тератом, дермоидных кист) [11, 20]. Был обнаружен ген *TER*, мутация в котором вызывает уменьшение количества первичных половых клеток и увеличение числа тератом [11, 13]. В одном из английских исследований обнаружена экспрессия гена *NALP5*, представляющего собой ооцит-специфический агент, вероятно, играющий ключевую роль в формировании первичного фолликула у человека, и, следовательно, участвующий в формировании фолликулярного резерва наряду с вышеуказанными факторами [21].

Недавно был описан фактор, запускающий формирование блестящей оболочки (*zona pellucida*) в примордиальных фетальных фолликулах (factor in germline (FIG), фактор линии половых клеток). У мышей, мутантных по данному гену, отсутствуют фолликулы в яичниках, тогда как мужские особи остаются фертильными. Экспрессия ооцитом факторов роста и дифференцировки *CDF1* и *CDF9* и *BMP15* необходима для начала пролиферации клеток гранулезы, в то же время продукция клетками гранулезы антимюллерового гормона необходима для первых стадий роста фолликула (см. рис.) [16, 17, 19, 22, 23].

Выживаемость фолликулов контролируется несколькими аутокринными и (или) паракринными факторами роста, которые либо продуцируются ооцитом, либо соматическими клетками, участвующими в развитии фолликулов [17]. Gdf9 и Bmp15 являются ооцит-специфическими белками, играющими синергическую роль в фолликулогенезе и контролирующими пролиферацию и дифференцировку соматических клеток [17, 23], в то время как другой фактор роста, kit-лиганд, выделенный из гранулезных клеток, участвует в митотических преобразованиях. Экспрессия факторов, стимулирующих рост и поддержание фолликулярного резерва, сильно ослаблена в фолликуло-дефицитном яичнике, но по мере увеличения фолликулярного кванта, после трансплантации яичников увеличивалась экспрессия мРНК, кодирующих синтез gdf9, bmp15 и kit-лиганда, которые, возможно, восстанавливают межкомпартментную связь и уменьшают скорость фолликулярной атрезии [23]. У млекопитающих первичные фолликулы генерируются на ранней стадии жизни и остаются в состоянии покоя в течение длительного периода. Фолликулярный рост возобновляется через процесс, известный как активация первичных фолликулов [17].

Таким образом, процесс формирования женской гонады реализуется через экспрессию некоторого количества генов, а также с участием различных факторов и белков, выделяемых как самими первичными половыми клетками, так и окружающими соматическими кластерами. Образование половых желез может нарушиться на любом этапе закладки, но структурно-функциональные нарушения диагностируются значительно позже, часто в репродуктивном возрасте.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ, МИГРАЦИЯ И КОЛОНИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК

Половые клетки (гоноциты) независимо от будущего пола возникают у зародыша человека, когда он уже состоит из многих тысяч клеток. Они развиваются из специального зачатка – гонобласта – части эпибласта, и первичная специализация первичных половых клеток происходит во время гаструляции [24, 25]. У человека наиболее рано первичные половые клетки были обнаружены на стадии 16–32 сомитов. Гоноциты относятся к крупным клеткам, имеют характерные крупные ядра и, как правило, округлую форму. Цитохимическими их характеристиками являются наличие в цитоплазме желтка, богатство гликогеном, а также высокая активность щелочной фосфатазы. Первое появление половых клеток отмечено в области краниальной зоны зародышевого щитка, а впоследствии большая часть гоноцитов сосредоточена в энтодерме желточного мешка. Гоноциты в этот период активно пролиферируют. Во время пребывания гоноцитов в желточном мешке наряду с интенсивно размножающимися клетками происходит довольно активный процесс их дегенерации [10, 25].

Возникновение половых клеток происходит во внезародышевой энтодерме под воздействием факторов роста Bmp4 (bone morphogenetic protein4) и Bmp8b, которые продуцируются клетками соседней внезародышевой эктодермы, а также Bmp2, вырабатывающегося в гипобласте – внезародышевой энтодерме [7]. Морфогенетически данные белки относятся к суперсемейству трансформирующего фактора роста бета (TGFβ). Есть мнение, что возникновение первичных половых

клеток вызывается экспрессией не только вышеперечисленных факторов, но и Sox17, градиентом Bmp4 и Wnt3, а также под влиянием ингибирующих факторов, таких как Cer1, Dkk1 и Lefty1, исходящих из передней висцеральной энтодермы [24].

Характерной чертой первичных половых клеток высших млекопитающих и человека является экспрессия гена *OCT-4*, отвечающего за тотипотентность, которая исчезает во время первой же специализации клеток в бластоцисте – формировании трофобласта, но в клетках внутренней клеточной массы экспрессия данного гена сохраняется [26]. Ко времени возникновения первичных половых клеток на 5–6-й нед гестации экспрессия *OCT-4* является фактически их маркером до начала вхождения в митоз, т.е. все время присутствия оогоний.

Миграция половых клеток из желточного мешка в область половых валиков начинается с последних дней третьей недели и происходит с током крови или путем их амебоидных движений через мезенхиму стенки задней кишки, вдоль ее брызжейки. К 7-м сут гестации от момента оплодотворения (мышь) кластер эмбриональных стволовых клеток состоит из 45 предшественников, которые отлично визуализируются с помощью окрашивания на щелочную фосфатазу. Эти клетки также экспрессируют транскрипционные факторы *Blimp1* и *Prdm14*, которые отвечают за судьбу индукции зародышевых клеток [27, 28]. Изменение степени экспрессии, преемственности, транскрипционного профиля всех указанных факторов может оказать большое влияние на количество зародышевых клеток, которые в конечном итоге вступят в мейоз.

После ограничения тотипотентности, примерно на 8-е сут от оплодотворения (мышь) среднее число эмбриональных стволовых клеток составляет 124 (93-193) с последующим удвоением через неделю [29]. Начиная с 8-х сут, энтодерма инвагинирует с целью формирования задней кишки и первичные половые клетки начинают миграцию вдоль нее. Большинство первичных половых клеток достигают урогенитальных гребешков, но небольшая часть гибнет путем апоптоза во время миграции [29, 30].

Другим маркером, способствующим образованию, миграции и колонизации первичных половых клеток, является тирозинкиназовый рецептор c-kit [11, 17]. Он определяется в клетках гранулезы на всех этапах развития фолликула и способствует взаимодействию половых клеток с окружающими гранулезными, поддерживает выживание первичных половых клеток во время их миграции и размножения наряду с α2, α3, 6, V, β1-интегринами и Fgf8 [11, 19]. Лиганд kit был отмечен многочисленными исследованиями в качестве критического регулятора активации первичных фолликулов. Kit-лиганд связывается со своим рецептором и подает сигналы по нескольким путям, включая PI3K, которые особенно важны для развития яичников [17]. Китовый рецептор экспрессируется на мембранах ооцитов и теки, в то время как kit-лиганд продуцируется именно клетками гранулезы и действует как паракринный фактор.

Триггером в специализации первичных половых клеток, по мнению некоторых авторов, является выделение клетками внезародышевой энтодермы и эктодермы факторов – членов суперсемейства трансформирующего фактора роста-β (*Bmp2*, *Bmp4* и *Bmp8b*). Совместное действие перечисленных факторов на плюрипотентные клетки эпибласта активирует факторы *Smad-1* и *Smad-2*, а по некоторым источникам *Smad-1, -4, -5, -8* [31, 32], являющиеся внутриклеточными сигнальными молекулами для *Bmp* и, в свою очередь, стимулирующие экспрессию генов, вызывающих дифференцировку и специализацию первичных половых клеток [13, 17, 33].

Считалось, что в составе эпибласта нет клеток, избирательно детерминированных на развитие предшественников первичных половых клеток. Лишь те клетки, которые подверглись воздействию сигнальных молекул *Bmp*, дифференцируются по пути половой линии. Однако было показано, что в эпибласте только клетки его проксимального отдела восприимчивы к действию сигнальных молекул *Bmp4*. Это связано с тем, что лишь в данных клетках имеет место специфическая выработка фактора *Smad-5*. Поэтому только из клеток проксимального эпибласта начинается формирование предшественников первичных половых клеток [17, 33].

Колонизация первичных половых клеток урогенитальных гребешков с образованием первичных гонад является важнейшим этапом в становлении репродуктивной функции. Если первичные половые клетки возникают на 5–6-й нед развития (человек), то мейотический процесс и формирование первых фолликулов начинаются уже на 8-й нед [11, 20, 22]. Колонизации половых клеток способствует экспрессия генов *ErbB2* и *ErbB3*, являющихся тирокиназными рецепторами. Одновременно с этим в соматических клетках формирующихся гонад идет активная экспрессия белка нейрорегулина-β, лиганда к рецепторам *ErbB2* и *ErbB3* (см. рис.). Считается, что нейрорегулин является важным фактором деления половых клеток [22].

Немаловажным регулятором миграции и колонизации гонад является ген *vasa* – маркер первичных половых клеток после завершения миграции в урогенитальные гребешки [16]. Начиная от 124 первичных половых клеток на 8-е сут гестации (мышь), число их экспоненциально возрастает примерно до 15 тыс. оогоний в яичнике на 15–16-е сут к моменту завершения митоза, по данным некоторых авторов [35]. На протяжении остальных недель беременности происходит массовая гибель половых клеток, но, по некоторым данным, к моменту рождения все же сохраняется около 7 тыс. ооцитов [35–37]. Следовательно, зародышевый клеточный маркер vasa обнаруживается в плодном яичнике с ранних этапов оогенеза и заметно выражен в примордиальных фолликулах, и совершенно не экспрессируется во взрослой гонаде [38]. Ограниченные данные по человеку свидетельствуют о том, что существует максимум около 5 млн зародышевых половых клеток в сроке беременности 20 нед, с последующим резким уменьшением численности [39]. Хотя начало мейотических преобразований происходит на 9–11-й нед, митоз продолжается в более периферийно расположенных зародышевых клетках в течение многих недель и даже после формирования первых примордиальных фолликулов [40–43]. Пролиферация оогоний крайне чувствительна к различным факторам окружающей среды, включая гипоксию, токсические и лекарственные вещества, сигаретный дым и биологические агенты [37, 39]. Следовательно, и вариабельность в количественном соотношении оогоний и ооцитов также значительна. Внутриклеточная локализация vasa в покоящихся фолликулах, возможно, может использоваться как маркер первичного фолликулярного резерва покоящихся примордиальных фолликулов с прогностической целью, особенно у младенцев, вступающих в программу криоконсервации яичников.

На 12,5–13,5 сут гестации оогонии начинают развиваться в «гнездах» (кластерах), усиленно размножаясь митозом. Они взаимодействуют с соматическими или прегранулезными клетками и становятся организованными в фолликулярные шнуры – предшественники примордиальных фолликулов [21, 44]. Оогонии в гнездах, не вступившие в мейоз, могут размножаться и удерживать межклеточные мостики, которые позволяют обмениваться мРНК miRs, протеинами и органеллами [20]. Было высказано предположение, что стероидные гормоны в крови матери поддерживают жизнеспособность яйценосных шнуров, предотвращая гибель ооцитов, в то время как к концу беременности и в родах резко возрастающий уровень эстрадиола способствует дегенерации гнезд и потери ооцитов [45]. Эстрогенное регулирование распада гнезд было продемонстрировано на приматах, а также наличие рецепторов к эстрогенам в клетках зародыша человека в момент формирования фолликула дает возможность предполагать данный факт и у человека [46]. Яйцеклетки, погибающие при дегенерации гнезд, возможно, функционируют в качестве трофоцитов для оставшихся в живых ооцитов, предоставляя им небольшое количество метаболитов, энергии и митохондрий, чтобы поддержать их дальнейшее развитие [5, 12]. Разделение яйценосных шнуров необходимо для разграничения и установки межклеточных взаимодействий между зародышевыми клетками и соматическими с образованием примордиальных фолликулов, в которых и произойдет остановка мейоза [21, 44, 47]. Все факторы и механизмы, регулирующие распад яйценосных шнуров и смерть ооцитов, до настоящего времени не выяснены. Но в 2013 г. опубликованы данные о роли поверхностного эпителия в развитии яйценосных шнуров (гнезд) и примордиальных фолликулов в яичниках коров, а также об экспрессии некоторых белков – маркеров пролиферации и апоптоза [48].

Значительное увеличение митотических фигур и пролиферация клеток отмечены в поверхностном эпителии и гнездах половых клеток с положительным окрашиванием на белок S100. Интенсивность окрашивания повышалась параллельно увеличению размеров ооцита и фолликула. На более поздних стадиях развития фолликула выраженная экспрессия S100 наблюдалась в здоровых ооцитах и отсутствовала в атретических [49]. Следовательно, S100-позитивные ооциты примордиальных и более зрелых фолликулов совместно с Ki67-положительным индексом в окружающих гранулезных клетках могут быть полезным маркером для интактных ооцитов в яичниках млекопитающих.

По мере окончания митотических делений и вступления в период роста и мейоза уменьшается экспрессия таких генов, как *Oct4* и *Lin28*, и усиливается – мейоз-регулирующего гена *Scp3* [41, 49]. Вступление в мейоз в первую очередь определяется воздействием ретиноевой кислоты у мышей из мезонефроса и возрастающей компетентностью зародышевых клеток [13]. В это время наблюдается волна апоптической гибели оогоний, которые становятся ооцитами. Процесс мейотических преобразований происходит всю оставшуюся беременность и завершается в течение первых 5 сут (у мышей) на стадии диплотены мейоза [41, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сказать, что ранние этапы закладки женской гонады и формирования важнейших структур – фолликулов – контролируются множеством различных факторов, гены которых экспрессируются как в самих первичных половых клетках, так и в их окружении. Развитие и дифференцировка фолликулов представляют собой последовательные события, которые жестко регулируются эндокринными факторами, интраовариальными регуляторами и межклеточными взаимодействиями. Сбалансированный процесс клеточной пролиферации и апоптоза играет важную роль и в выборе доминантного фолликула. Изначальная миграция зародышевых клеток, размножение их в пределах урогенитального гребешка требуют регулирования с помощью интегрированных сигналов, таких как факторы роста, секретируемые ооцитом, фактор роста и дифференцировки-9, костные морфогенетические белки, фактор стволовых клеток, основной фактор роста фибробластов, опухолевый фактор транскрипции Вильямса, а также контактные взаимодействия зародышевых клеток с внеклеточными белками матрикса и клеточных субстратов притяжения развивающихся гонад. Последние исследования некоторых зарубежных ученых говорят о возможности получения человеческих гамет из культуры стволовых клеток, зная молекулярно-генетические механизмы возникновения, миграции и колонизации половых клеток, что не всегда оправдано с точки зрения морально-этических последствий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sato E., Kimura N., Yokoo M., Miyake Y. et al. Morphodynamics of ovarian follicles during oogenesis in mice. *Microsc. Res. and Techn.* 2006; 69 (6): 427–435. DOI: 10.1002/jemt.20302.
2. Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А. и др. Морфология яичников андрогенизированных крыс на фоне приема экстракта из кукумарии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2007; 4: 70–72. [Zenkina V.G., Karedina V.S., Solodkova O.A. et al. Morphology of the ovarian androgenated rats against the background of the extract from the *Cucumaria*. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal – Pacific medical journal*. 2007; 4: 70–72 (in Russ.)].
3. Зенкина В.Г. Факторы ангиогенеза при развитии физиологических и патологических процессов женской гонады. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 111–119. [Zenkina V.G. Factors of angiogenesis in the development of the physiological and pathological processes of the female gonad. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 111–119 (in Russ.)].
4. Кирошка В.В., Тищенко Ю.О. Динамика фолликулогенеза половозрелой и неонатальной овариальной ткани в условиях длительной гетеротопической трансплантации. *Журн. эволюц. биохимии и физиол.* 2012; 48 (2): 160–168. [Kiroshka V.V., Tishchenko Yu.O. Dynamics of folliculogenesis of sexually mature and neonatal ovarian tissue in conditions of prolonged heterotopic transplantation. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii – Journal of Biochemistry Evolutions and Physioles*. 2012; 48 (2): 160–168 (in Russ.)].
5. Lei L., Spradling A.C. Female mice lack adult germ-line stem cells but sustain oogenesis using stable primordial follicles. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2013; 110: 8585–8590. DOI: 10.1073/pnas.1306189110.
6. Zhang H., Liu L., Busayavalasa K., Shen Y. et al. Life-long in vitro cell-lineage tracing shows that no oogenesis originates from putative stem cells in adult mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2014; 111: 17983–17988. DOI: 10.1073/pnas.1421047111.
7. Tatone C., Amicarelli F., Carbone M.C. et al. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Hum. Reprod. Update*. 2008; 14: 131–142. DOI: 10.1093/humupd/dmm048.
8. Zou K., Yuan Z., Luo H. et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat. Cell Biol*. 2009; 11: 631–636. DOI: 10.1038/ncb1869.
9. White Y.A., Woods D.C., Takai Y. et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat. Med*. 2012; 18: 413–421. DOI: 10.1038/nm.2669.
10. Петренко В.М. Основы эмбриологии. Вопросы развития в анатомии человека. СПб.: СПбГМА: Издательство ДЕАН, 2003: 400. [Petrenko V.M. [Fundamentals of embryology. Developmental issues in human anatomy. SPb.: SPbGMA: Publishing house DEAN, 2003: 400 (in Russ.)].
11. Боярский К.Ю. Молекулярные основы формирования фетального яичника и получение гамет из стволовых клеток. *Проблемы репродукции*. 2004; 5: 15–21. [Boyarskiy K.Yu. Molecular foundations of fetal ovary formation and obtaining gametes from stem cells. *Problemy reproduktsii – Problems of reproduction*. 2004; 5: 15–21 (in Russ.)].
12. Allegrucci C., Thurston A., Lucas E. et al. Epigenetics and the germline. *Reproduction*. 2005; 129: 137–149.
13. Bowles J., Koopman P. Sex determination in mammalian germ cells: extrinsic versus intrinsic factors. *Reproduction*. 2010; 139: 943–958. DOI: 10.1530/REP-10-0075.

14. Monget P., Bobe J., Gougeon A. et al. The ovarian reserve in mammals: a functional and evolutionary perspective. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012; 356 (1–2): 2–12. DOI: 10.1016/j.mce.2011.07.046.
15. Monniaux D., Michel P., Postel M. et al. Multi-scale modelling of ovarian follicular development: From follicular morphogenesis to selection for ovulation. *Biol. Cell.* 2016; 108 (6): 149–160. DOI: 10.1111/boc.201500087.
16. Liu Y.X. Advanced studies on ovary physiology in China in the past 30 years. *Sheng Li Xue Bao.* 2016; 68 (4): 366–384.
17. Banerjee S., Banerjee S., Saraswat G. et al. Female reproductive aging is master-planned at the level of ovary. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e96210. DOI: 10.1371/journal.pone.0096210.
18. Schlichting K., Wilsch-Braninger M., Demontis F. et al. Cadherin Cad99C is required for normal microvilli morphology in Drosophila follicle cells. *J. Cell Sci.* 2006; 119 (Pt. 6): 1184–1195.
19. Epifano O., Dean J. Genetic control of early folliculogenesis in mice. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2002; 13 (4): 169–173.
20. Jiajie T., Yanzhou Y., Hoi-Hung A.C. et al. Conserved miR-10 family represses proliferation and induces apoptosis in ovarian granulosa cells. *Sci Rep.* 2017; 7: 41304. DOI: 10.1038/srep41304.
21. Fowler P.A., Flannigan S., Mathers A. et al. Gene expression analysis of human fetal ovarian primordial follicle formation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (4): 1427–1435. DOI: 10.1210/jc.2008-2619.
22. Ara T., Nakamura Y., Egawa T. et al. Impaired oloniza tion of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1). *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (9): 5319–5323.
23. Silva P.V., Guimarres S.E., Guimarres J.D. et al. Follicular dynamics and gene expression in granulosa cells, corpora lutea and oocytes from gilts of breeds with low and high ovulation rates. *Reprod Fertil. Dev.* 2014; 26 (2): 316–327. DOI: 10.1071/RD12257.
24. Magnusdottir E., Surani A. How to make a primordial germ cell. *Development.* 2014; 141: 245–252. DOI: 10.1242/dev.098269
25. Findlay J.K., Hutt K.J., Hickey M. et al. How Is the Number of Primordial Follicles in the Ovarian Reserve Established? *Biol. Reprod.* 2015; 93 (5): 111. DOI: 10.1095/biolreprod.115.133652.
26. Pesce M., Scholer H. Oct-4: Gatekeeper in the beginnings of mammalian development. *Stem Cells.* 2001; 19 (4): 271–278.
27. Ohinata Y., Payer B., O'Carroll D. et al. Blimp1 is a critical determinant of the germ cell lineage in mice. *Nature.* 2005; 436 (7048): 207–213.
28. Kurimoto K., Yabuta Y., Ohinata Y. et al. Complex genome wide transcription dynamics orchestrated by Blimp1 for the specification of the germ cell lineage in mice. *Genes Dev.* 2008; 22 (12): 1617–1635. DOI: 10.1101/gad.1649908.
29. Møllgerd K., Jespersen A., Lutterodt M.C. et al. Human primordial germ cells migrate along nerve fibers and Schwann cells from the dorsal hind gut mesentery to the gonadal ridge. *Mol. Hum. Reprod.* 2010; 16 (9): 621–631. DOI: https://doi.org/10.1093/molehr/gaq052.
30. Зенкина В.Г. Значение апоптоза в яичниках при развитии некоторых заболеваний репродуктивной системы. *Фундаментальные исследования.* 2011; 6: 227–230. [Zenkina V.G. The importance of apoptosis in the ovaries in the development of certain diseases of the reproductive system. *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research.* 2011; 6: 227–230 (in Russ.)].
31. Park Y., Maizels E.T., Feiger Z.J. et al. Induction of cyclin D2 in rat granulosa cells requires FSH-dependent relief from FOXO1 repression coupled with positive signals from Smad. *The Journal of Biological Chemistry.* 2005; 280 (10): 9135–9148.
32. Chu H.P., Liao Y., Novak J.S. et al. Germline quality control: eFK2K stands guard to eliminate defective oocytes. *Dev. Cell.* 2014; 28 (5): 561–572. DOI: 10.1016/j.devcel.2014.01.027.
33. Ying Y., Zhao G.Q. Cooperetion of endoderm-derived BMP2 and extraembrionic ectoderm-derived BMP4 in primordial germ cell generation in mouse. *Dev. Biol.* 2001; 232 (2): 484–492.
34. Zhang J.Q., Gao B.W., Wang J. et al. Critical Role of FoxO1 in Granulosa Cell Apoptosis Caused by Oxidative Stress and Protective Effects of Grape Seed Procyanidin B2. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 6147345. DOI: 10.1155/2016/6147345.
35. Myers M., Morgan F.H., Liew S.H. et al. PUMA regulates germ cell loss and primordial follicle endowment in mice. *Reproduction.* 2014; 148 (2): 211–219. DOI: 10.1530/REP-13-0666.
36. Kerr J.B., Duckett R., Myers M. et al. Quantification of healthy follicles in the neonatal and adult mouse ovary: evidence for maintenance of primordial follicle supply. *Reproduction.* 2006; 132 (1): 95–109.
37. Anderson R.A., McIlwain L., Coutts S. et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by a component of cigarette smoke reduces germ cell proliferation in the human fetal ovary. *Mol. Hum. Reprod.* 2014; 20 (1): 42–48. DOI: 10.1093/molehr/gat059.
38. Albamonte M.I., Albamonte M.S., Stella I. et al. The infant and pubertal human ovary: Balbiani's body-associated VASA expression, immunohistochemical detection of apoptosis-related BCL2 and BAX proteins, and DNA fragmentation. *Hum. Reprod.* 2013; 28 (3): 698–706. DOI: 10.1093/humrep/des453.
39. Mamsen L.S., Lutterodt M.C., Andersen E.W. et al. Germ cell numbers in human embryonic and fetal gonads during the first two trimesters of pregnancy: analysis of six published studies. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (8): 2140–2145. DOI: 10.1093/humrep/der149.
40. Fulton N., Martins da Silva S.J. et al. Germ cell proliferation and apoptosis in the developing human ovary.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90 (8): 4664–4670.
41. Ma W., Zhang D., Hou Y. et al. Reduced expression of MAD2, BCL2, and MAP kinase activity in pig oocytes after in vitro aging are associated with defects in sister chromatid segregation during meiosis II and embryo fragmentation after activation. *Biol. Reprod.* 2005; 72 (2): 373–383.
42. Bendsen E., Byskov A.G., Andersen C.Y. et al. Number of germ cells and somatic cells in human fetal ovaries during the first weeks after sex differentiation. *Hum. Reprod.* 2006; 21 (1): 30–35.
43. Klinger F.G., Rossi V., De Felici M. Multifaceted programmed cell death in the mammalian fetal ovary. *Int. J. Dev. Biol.* 2015; 59 (1–3): 51–54. DOI: 10.1387/ijdb.150063fk.
44. Pepling M.E. From primordial germ cell to primordial follicle: mammalian female germ cell development. *Genesis.* 2006; 44 (12): 622–632.
45. Dutta S., Mark-Kappeler C.J., Hoyer P.B. et al. The steroid hormone environment during primordial follicle formation in perinatal mouse ovaries. *Biol. Reprod.* 2014; 91 (3): 68. DOI: 10.1095/biolreprod.114.119214.
46. Pepe G.J., Billiar R.B., Albrecht E.D. Regulation of baboon fetal ovarian folliculogenesis by estrogen. *Mol. Cell Endocrinol.* 2006; 247 (1–2): 41–46.
47. Tian N., Zhang L., Zheng J.H. et al. Three-dimensional quantitative analysis of chromosomes in the oocytes of aging mice during meiosis I in vitro. *Theriogenology.* 2013; 79 (2): 249–256. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2012.08.010.
48. Kenngott R.A., Vermehren M., Ebach K. et al. The role of ovarian surface epithelium in folliculogenesis during fetal development of the bovine ovary: a histological and immunohistochemical study. *Sex Dev.* 2013; 7 (4): 180–195. DOI: 10.1159/000348881.
49. Childs A.J., Kinnell H.L., He J. et al. LIN28 is selectively expressed by primordial and pre-meiotic germ cells in the human fetal ovary. *Stem Cells Dev.* 2012; 21 (13): 2343–2349. DOI: 10.1089/scd.2011.0730.
50. Gartner A., Boag P.R., Blackwell T.K. Germline survival and apoptosis. *WormBook.* 2008; 4: 1–20. DOI: 10.1895/wormbook.1.145.1.

Поступила в редакцию 18.05.2017
Подписана в печать 24.04.2018

Зенкина Виктория Геннадьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой биологии, ботаники и экологии, ТГМУ, г. Владивосток.
Солодкова Оксана Алексеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биологии, ботаники и экологии, ТГМУ, г. Владивосток.

(✉) **Зенкина Виктория Геннадьевна**, e-mail: zena-74@mail.ru.

УДК 612.621:577.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-133–142
For citation: Zenkina V.G., Solodkova O.A. Molecular genetic mechanisms of ovarian organization and development. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 133–142.

Molecular genetic mechanisms of ovarian organization and development

Zenkina V.G., Solodkova O.A.

Pacific State Medical University
1, Ostryukova Str., Vladivostok, 690950, Russian Federation

ABSTRACT

A review of the literature devoted to the analysis of conditions and development of the female reproductive gland. From the moment of the formation of urogenital scallops to the formation of a full gonad, at the different stages of ontogeny, a huge number of genes, factors and proteins are expressed, since in them the primary sex cells and in their surroundings render folliculogenesis and determine the reproductive health of a woman. Aberrant production of these factors can be the cause of ovarian dysfunction and disorders. Different points of view on the emergence of the problem of migration and colonization of germ cells in female gonads, as well as directions for further fundamental and practical research. The development and differentiation of the follicle is a succession of events that are tightly regulated by endocrine factors, intraocular regulators and

intercellular interactions. The initial migration of germ cells and their multiplication within the urogenital scallop require regulation using integrated signals such as growth factors, transcription and differentiation, secreted oocytes, transforming growth factors, growth factor and differentiation-9, bone morphogenetic proteins, stem cell factor, basic growth factor of fibroblasts, tumor factor of Williams transcription, gene steroidogenesis, antimulylerovy hormone, meiosis-regulating genes and many others, as well as a contact these interactions of germ cells with extracellular matrix proteins and cellular substrates attract the developing gonads. Recent studies indicate the possibility of obtaining human gametes from the culture of stem cells, a distinct molecular genetic mechanism of the origin, migration and colonization of the sex cells. Consequently, the understanding that all the subtleties and molecular mechanisms at each stage of the bookmarking and development of the ovaries, germ cells and their environment, the death of gametes, can help in finding regulators and preventing pathological follicular depletion.

Key words: ovarian development, molecular genetic mechanisms.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 18.05.2017
Accepted 24.04.2018

Zenkina Viktoriya G., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biology, Botany and Ecology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

Solodkova Oksana A., PhD, Associate Professor, Department of Biology, Botany and Ecology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

(✉) **Zenkina Viktoriya G.**, e-mail: zena-74@mail.ru.

УДК 616.23/.24-002.2-039.3-07-053.4
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-143–155
Для цитирования: Камалтынова Е.М., Деев И.А., Федорова О.С., Николаева Н.В., Полевщикова М.И. Клинические инструменты оценки тяжести бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 143–155.

Клинические инструменты оценки тяжести бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста

Камалтынова Е.М.[1], Деев И.А.[1],Федорова О.С.[1], Николаева Н.В.[1, 2], Полевщикова М.И.[1]

[1] *Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)*
Россия, 643050, г. Томск, Московский тракт, 2

[2] *Юргинская районная больница (ЮРБ)*
Россия, 652057, Кемеровская область, г. Юрга, ул. Шоссейная, 8

РЕЗЮМЕ

Определение тяжести заболевания является важным фактором выбора алгоритма лечения любого заболевания. Бронхообструктивный синдром у детей широко распространен. Раннее определение тяжести заболевания и своевременное лечение устраняют клинические проявления синдрома, улучшая качество жизни пациентов. Критериями тяжести, как правило, служит определенный набор клинических и параклинических параметров, различных для разных нозологических форм. В частности, снижение параметров функции внешнего дыхания является золотым стандартом оценки тяжести бронхообструктивного синдрома, однако проведение легочных тестов у детей дошкольного возраста затруднительно. Альтернативой оценки функции внешнего дыхания у дошкольников могут служить клинические инструменты. Существует большое количество исследований, посвященных объективной оценке определения тяжести бронхообструктивного синдрома с помощью балльных клинических шкал. Настоящий обзор посвящен анализу существующих инструментов оценки тяжести и контроля терапии бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, тяжесть, дошкольники, клиническая шкала, астма, бронхиолит.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхообструктивный синдром (БОС) у детей дошкольного возраста является серьезной медико-социальной проблемой и предметом научных исследований [1–3]. Актуальность проблемы обусловлена высокой распространенностью, ранним возрастом, полиэтиологичностью и отсутствием единых унифицированных критериев определения степени тяжести данного состояния [4–6].

Точных сведений о распространенности у детей в России на данный момент нет, поскольку термин БОС не используют как самостоятельный диагноз и не фиксируют в медицинской документации, подлежащей статистическому учету [7]. В связи с этим данные по распространенности БОС у детей раннего возраста сильно различаются как между регионами России, так и между странами. По существующим представлениям, БОС у детей в большинстве случаев является клиническим проявлением бронхиолита, обструктивного бронхита или дебютом бронхиальной астмы (БА) [8]. Распространенность этих заболеваний достаточно высока: так, распространенность БА варьирует от 4,1 до 32,2% [9]. Ежегодно в мире регистрируется более 150 млн случаев бронхио-

✉ *Николаева Наталия Владимировна,* e-mail: nik1801@mail.ru.

лита (11 заболевших на 100 детей грудного возраста) [10]. По данным Ю.Л. Мезерницкого, частота БОС при острой респираторной инфекции составляет 45–50 случаев на 1 тыс. детей раннего возраста [8].

Возможны и другие причины, встречающиеся в практике педиатра реже, однако это не уменьшает их значимость. Диагностика заболеваний, сопровождающихся развитием БОС в раннем возрасте, часто базируется на клинической картине и данных анамнеза, а идентичность симптомов, вызванных различными этиологическими факторами, затрудняет выбор правильной патогенетической терапии. Синонимом БОС в иностранной литературе является термин wheezin (синдром свистящего дыхания, от английского слова wheeze – свист) [11].

Золотым стандартом оценки тяжести и обратимости БОС является спиро- и пикфлуометрия, однако оценка функции внешнего дыхания затруднительна у детей дошкольного возраста [12, 13]. В связи с этим наличие инструментов, позволяющих объективно оценить тяжесть данного состояния, имеет высокую научную и практическую значимость.

В отечественных руководствах основным показателем тяжести является степень дыхательной недостаточности (ДН), что имеет определенные ограничения, так как данное состояние развивается редко и госпитализация в отделение интенсивной терапии требуется для не более чем 3% детей [9, 14, 15].

Способ клинической оценки тяжести БОС, включающий оценку выраженности основных симптомов в баллах, широко используется в разных странах мира, что позволяет определить не только степень тяжести, но и необходимый объем терапии [16–20]. При этом для оценки тяжести не требуется дополнительного оборудования. Важным и решающим фактором практического применения балльных инструментов является их качество.

Первые критерии для оценки качества клинических инструментов были предложены в 1994 г., когда D. van der Windt и соавт. опубликовали систематизированный обзор 17 балльных шкал, используемых у детей дошкольного возраста [16]. В 2004 г. опубликован обзор, включавший 10 клинических инструментов оценки тяжести БОС у дошкольников [17]. В дальнейшем для проверки пригодности инструментов измерения использовали критерии COSMIN (Consensus-based standards for the selection of health measurement instruments – Согласованные стандарты по выбору инструментов измерения в сфере здравоохранении) [18–20], которые достоверны, надежны и отличаются простотой применения [21] (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Систематизированные обзоры оценки тяжести БОС у детей
Systematic reviews of severity assessment for wheezing in children

Автор (год, страна) Author (year, a country)	Заболевание Disease	Возраст, лет Age, years	Количество шкал Number of scales	Оценка Score
D. van der Windt (1994, Holland) [16]	БА, бронхиолит Bronchial asthma Bronchiolitis	0–5	17	1. Дискриминационные, прогностические, динамические свойства. 2. Возможность использования у детей. 3. Конструктивная валидность. 4. Межэкспертная надежность. 5. Чувствительность. 6. Описание шкалы 1. Discriminatory, prognostic, dynamic properties. 2. Ability to use in young children. 3. Constructive validity. 4. Inter-expert reliability. 5. Sensitivity. 6. Description of the scale
C. Birken (2004, Canada) [17]	БА Bronchial asthma	0–6	10	1. Валидность (3 вида). 2. Надежность (4 способа). 3. Чувствительность. 4. Простота использования (2 критерия)

Окончание табл. 1
End of table 1

Автор (год, страна) Author (year, a country)	Заболевание Disease	Возраст, лет Age, years	Количество шкал Number of scales	Оценка Score
				1. Validity (3 types). 2. Reliability (4 methods). 3. Sensitivity. 4. Simplicity of use (2 criteria)
J. Bekhof (2014, Holland) [18]	БА Бронхиолит Bronchial asthma Bronchiolitis	0–2	36	1. Достоверность (4 способа). 2. Воспроизводимость (5 критериев). 3. Простота использования (6 критериев)
C.E. Rodriguez-Martinez (2018, Colombia) [19]	Бронхиолит Bronchiolitis	0–2	32	1. Reliability (4 methods). 2. Reproducibility (5 criteria). 3. Simplicity of use (6 criteria)
A.J. Justicia-Grande (2017, Spain) [20]	БА Бронхиолит Bronchial asthma Bronchiolitis	0–2	41	

Безусловно, своевременное определение тяжести БОС позволяет выбрать правильную терапевтическую тактику и предотвратить возникновение ДН у ребенка. В России балльные инструменты применяются лишь в отдельных регионах [22] с использованием шкалы A. Tal (Tal Score) [23, 24].

Основные показатели, оцениваемые в клинических шкалах: участие дыхательной мускулатуры (используют в 97% клинических шкал), наличие и распространенность сухих свистящих хрипов (94%), частота дыхания (72%), цианоз и уровень физической активности (47%). Частоту сердечных сокращений, раздувание крыльев носа, выраженность одышки, степень насыщения крови кислородом, удлиненный выдох и другие показатели оценивают реже [17]. Исследователи отмечают, что практически ни один из признаков по отдельности не может служить абсолютным критерием тяжести БОС [25–28].

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ БОС И ИХ ОЦЕНКА

Хрипы. Аускультация является важным элементом в диагностическом поиске, однако субъективность метода ограничивает его использование. В настоящее время существуют компьютеризированные акустические технологии, позволяющие получить более надежную диагностическую информацию. В исследовании E. Lens и соавт. коэффициент корреляции между хрипами, зарегистрированными автоматической системой и слышимыми исследователями при аускультации, составил 0,72 у пациентов с БА [29]. Выделяют полифонические и монофонические сухие хрипы. Свистящие хрипы – высокочастотные непрерывные звуки, часто слышимые на расстоянии [30]. Полифонические хрипы указывают на более серьезные обструктивные нарушения [31]. В докладе рабочей группы GINA (2017) указано на то, что свистящее дыхание является одним из основных критериев БОС у пациентов с БА [32]. Однако хрипы не всегда являются чувствительным индикатором степени бронхиальной обструкции, так как их возникновение возможно только при наличии воздушного потока. Наиболее опасным симптомом, указывающим на развитие ДН, является так называемое немое легкое [28].

Участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Много разногласий вызывает оценка ретракции дыхательной мускулатуры. В статье J. Commey (1996) представлено описание клинических наблюдений детей с БА и сделано заключение о том, что сокращение грудинно-ключично-сосцевидной и надключичных мышц в большей степени, чем другие признаки, коррелирует с тяжестью БОС. Клинически участие этой группы мышц проявляется втяжением грудины и межреберных промежутков верхних ребер (1–2-е ребро) [33]. По данным D.H. Arnold, у детей с БА при наличии средней степени тяжести обструкции сокращение лестничных мышц наблюдалось в 0,3%, грудинно-ключично-сосцевидных – 55, межреберных – 17, подреберных – 17, удлиненный выдох – 50% случаев [34].

Описана высокая корреляция между ретракцией надключичных мышц (втяжение участков шеи над ключицами) и тяжестью БОС у детей дошкольного возраста [19]. У пациентов с бронхиолитом, напротив, большее значение имеет оценка ретракции подреберных мышц, клинически проявляющаяся втяжением борозды Гаррисона, что связанно с большей чувствительностью мышц к

обструкции нижних дыхательных путей или с более заметной ретракцией этих мышц у детей раннего возраста [35].

Одышка. Одышка – наиболее частая жалоба при многих физиологических и патологических состояниях [36]. Одно из современных определений диспноэ представлено в руководстве Американского торакального общества (2012), где подчеркивается субъективность ощущения дыхательного дискомфорта. Там же сделан акцент на то, что ретракция дыхательной мускулатуры и тахипноэ не являются критерием тяжести одышки [37]. Ряд авторов сравнивают восприятие одышки с ощущениями, возникающими при боли [38]. Восприятие одышки описывается пациентами по-разному: нехватка воздуха, затрудненное дыхание, невозможность сделать глубокий вдох (выдох) [39]. У детей раннего возраста косвенно о наличии одышки можно судить по поведению ребенка: беспокойство, растерянность, скандированная речь, вынужденное положение, отказ от еды. Инструменты оценки тяжести одышки, используемые у взрослых, невозможно применить у детей раннего возраста. Для них существуют адаптированные к возрасту инструменты, не получившие, однако, широкого распространения [40].

Тахипноэ. Точная оценка частоты дыхания (ЧД) у детей имеет основополагающее значение для оценки респираторной функции. Увеличение частоты дыхания является реакцией на повышение функциональной остаточной емкости легких и снижение дыхательного объема. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), тахипноэ у детей до 2 мес считается увеличение частоты дыхания более 60, до 1 года – 50 и с 1 года до 5 лет – свыше 40 дыхательных движений в минуту [41]. Однако широкий возрастной коридор снижает достоверность и ограничивает возможность практического применения данного показателя. Указанные международные нормы частоты дыхания являются противоречивыми [42–44], несмотря на многочисленные исследования, посвященные оценке данного показателя в разные возрастные периоды [42, 45]. Необходимо отметить, что частота дыхания, принятая за норму у детей в разных странах, различна [46–49] (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Нормальная частота дыхания у детей раннего возраста [41, 42, 44]
Normal range respiratory rate in children [41, 42, 44]

Возраст, лет Age, years	США USA	Великобритания Great Britain	Россия Russia	ВОЗ World Health Organization
1–2	24–40	26–34	<32	<40
2–3	24–40	24–30	<30	<40
3–4	24–40	24–30	<29	<40
4–5	22–34	24–30	<28	<40

Сатурация кислорода. Степень насыщения крови кислородом иногда называют пятым жизненным признаком наряду с температурой тела, частотой дыхания и сердечных сокращений, артериальным давлением. В настоящее время в руководствах разных стран не существует единого мнения о пределе насыщения крови кислородом, при котором ребенка рекомендовано госпитализировать и проводить кислородотерапию. Британский национальный институт здоровья и клинического совершенствования рекомендует госпитализировать детей, сатурация кислорода (SaO_2) у которых <92%, в то время как руководство Американской академии педиатрии, Канадское педиатрическое общество считают необходимым применение кислородной терапии в случаях, когда показатели SaO_2 стабильно ниже 90% [50–52].

Продемонстрирована взаимосвязь между низкими показателями SaO_2 с более серьезным течением болезни и длительным периодом госпитализации. Также, в исследованиях сообщается о том, что знание о SaO_2 привело к увеличению количества случаев госпитализации больных, страдающих бронхиолитом [53]. Вместе с тем ни один клинический симптом, ни совокупность симптомов не являются специфичными и чувствительными признаками гипоксемии [51]. В руководстве ВОЗ (2016) рекомендовано всем детям при поступлении в стационар определять SaO_2 и в случае снижения показателя менее 90% проводить кислородотерапию [54]. В России для определения степени тяжести дыхательной недостаточности и, соответственно, тактики ведения пациента, также рекомендован контроль SaO_2, а терапия кислородом показана при снижении показателя до 92–94% [14].

КЛИНИЧЕСКИЕ БАЛЛЬНЫЕ ШКАЛЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ БОС ПРИ БА

Шкала оценки дыхательной функции у детей Pediatric Respiratory Assessment Measure (PRAM) разработана в 2000 г. в Канаде и быстро получила признание специалистов [55]. Шкала входит в стандарт неотложной помощи детям в Канаде [56]. Респираторная функция оценивается по следующим критериям: наличие хрипов, участие вспомогательной мускулатуры, сатурация кислорода, ослабленное дыхание. Максимальное количество баллов соответствует тяжелому БОС и является показанием к лечению в отделении интенсивной терапии. При сумме баллов менее 3 нет необходимости в госпитализации и бронхолитической терапии [57]. Шкала обладает внешней и содержательной валидностью, простотой использования [18].

В шкале астмы Astma Score (AS), предложенной F. Qureshi и соавт. в 1998 г., использованы пять параметров: ЧД, сатурация кислорода, наличие хрипов, ретракция дыхательных мышц, выраженность одышки. Каждый параметр оценивается по степени выраженности в градациях от 1 до 3 [58]. Шкала AS рекомендована к использованию у детей до 8 лет [20, 59].

Шкала тяжести астмы Asthma Severity Score (ASS) включает оценку частоты сердцебиений, выраженность хрипов, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры [60]. Имеет хорошую внешнюю валидность и проста в использовании [18, 20].

Широкое распространение получила короткая дыхательная шкала Pulmonary Score (PS) в различных модификациях. Стандартная версия Pulmonare Index Score (PIS) содержит четыре показателя: ЧД, хрипы, удлиненный выдох, участие вспомогательных мышц в акте дыхания [61]. Шкала коррелирует с легочными функциональными тестами ($p < 0,01$), обладает хорошей внутренней согласованностью (Cronbach $\alpha = 0,835$) [62]. Наряду со стандартной версией используют дыхательную шкалу Pulmonare Score (PS), включающую три признака: ЧД, наличие и степень выраженности хрипов, участие в акте дыхания грудинно-ключично-сосцевидной мышцы [63].

Модифицирована шкала тяжести астмы Clinical Astma Evaluation Score (CAES), предложенная в 1990-х гг. для оценки тяжести БОС при БА у детей до 5 лет, имеет четыре различные модификации, но только две из них рекомендованы к использованию в клинической практике: CAES-2 и CAES-3 [18]. Обе шкалы включают оценку психической функции (уровень сознания), наличие хрипов, участие дыхательной мускулатуры, ослабление дыхания [64, 65].

Педиатрическая шкала тяжести астмы Pediatric Astma Severity Score (PASS) разработана на основе диагностических критериев бронхиальной обструкции: наличие хрипов, удлиненного выдоха, участия вспомогательных мышц в акте дыхания [66]. Шкала продемонстрировала хорошую надежность и валидность у детей [18, 67].

Клиническая шкала астмы Clinical Astma Score (CAS), предложенная P. Parkin для оценки тяжести БОС у госпитализированных детей в возрасте 1–5 лет, признана одной из лучших [17, 19]. Параметры оценки: ЧД, наличие хрипов, втяжение уступчивых мест, выраженность одышки, наличие удлиненного выдоха. Отмечена высокая надежность шкалы [68].

Шкала RAD (сокращение от Respiratory rate, Accessory muscle use, Decreased breath sound) включает ЧД, участие вспомогательной мускулатуры, наличие хрипов и обладает сопоставимыми свойствами с клиническими инструментами, имеющими большее количество оцениваемых признаков (шкалы PRAM и PASS) [69].

Показатели шкалы A. Tal (Tal Score): ЧД, наличие хрипов, цианоз и участие вспомогательной мускулатуры. Каждый признак оценивается в градации от 0 до 3, максимальная сумма – 12 баллов. Чем выше количество баллов, тем тяжелее бронхиальная обструкция. В настоящий момент более известна модифицированная шкала, которая используется не только при БА, но и при бронхиолите [23, 24].

В обзоре C. Bircken и соавт. (2004) проведена оценка 10 клинических инструментов для определения тяжести бронхиальной обструкции у детей с БА дошкольного возраста. Лучшие суммарные показатели продемонстрировали шкалы CAS и PRAM. Положительную оценку получили семь шкал: шкала оценки тяжести бронхиолитов Bronchiolitis Score (BS), клиническая шкала астмы CAS, дыхательная шкала PIS, шкала Tal Score и ее модификация, шкала респираторных нарушений RDAI, клиническая шкала CS [17]. У детей до 8 лет лучшие результаты продемонстрировали шкала оценки астмы AS и педиатрическая шкала оценки дыхательной функции PRAM [59].

КЛИНИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ БОС ПРИ БРОНХИОЛИТАХ

Впервые термин «бронхиолит» в педиатрию ввели D. Hubble и G. Osborn в 1941 г., описав клиническую картину заболевания в Британском

медицинском журнале [70]. Лечение, доступное в конце XIX и начале XX в., за исключением кислорода, сегодня может показаться странным. Использовали алкоголь как седативное средство, настойку наперстянки, противорвотные препараты и другие, не менее причудливые, средства. Однако уже в статье D. Hubble и G. Osborn (1941) основной упор в лечении был сделан на поддерживающую терапию: частое дробное кормление детей в теплых влажных условиях и обеспечение адекватного снабжения кислородом [71]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных оценке эффективности разных фармакологических групп препаратов, многие вопросы до конца не изучены.

Определение тяжести БОС и эффекта терапии при бронхиолитах затруднительны в связи с отсутствием критериев эффективности лечения, таких как, например, пиковая скорость выдоха или объем форсированного выдоха. В официальном отчете Канадского педиатрического общества отмечено, что идеальная шкала оценки тяжести бронхиолита должна содержать три основных показателя: насыщение крови кислородом, выраженность одышки, ретракция подреберных мышц при дыхании [52].

Шкала респираторных нарушений RDAI, разработанная D.I. Lowen и соавт. в 1987 г. для детей до 2 лет, учитывает изменения двух параметров: выраженность сухих свистящих хрипов и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания (табл. 3) [72]. Именно эта шкала чаще используется при оценке тяжести бронхиолитов [47]. Медиана баллов RDAI, равная 10 (8–12), 8 (6–10), 7 (5–10), соответствует сатурации кислорода <92%, 92–95, и >95% соответственно, а более высокие баллы RDAI связаны с необходимостью в госпитализации [73].

Таблица 3
Table 3

Шкала респираторных нарушений RDAI [72]
Respiratory Distress Assessment Instrument [72]

Признак Symptom	Баллы / Points					
	0	1	2	3	4	Сумма Total
Сухие свистящие хрипы на: вдохе выдохе Dry wheezing at: inhalation exhalation Распространенность Prevalence	Нет No	Частично В конце выдоха Partially At the end of exhalation Сегментарно: менее 2 легочных полей Segmental: less than 2 pulmonary fields	Весь вдох 1/2 выдоха The full breath 1/2 expiration Диффузно: более 3 легочных полей Diffusive: more than 3 pulmonary fields	3/4 выдоха 3/4 expiration	Весь выдох The full breath	0–2 0–4 0–2 0–4
Участие дыхательной мускулатуры: надключичные межреберные подреберные Involvement of respiratory musclature: supraclavicular intercostal subcostal	Нет No	Легкое Slight	Среднее Modest	Выраженное Signifirant	–	0–3 0–3 0–3 0–3 0–3 0–3
Итого Total						0–15

Шкала изменений респираторных функций RACS – инструмент динамического мониторинга бронхиальной обструкции – является производной от шкалы RDAI. Шкалу RACS используют после клинической оценки тяжести по шкале RDAI, сравнивая результаты до и после лечения,

отрицательная сумма баллов указывает на улучшение состояния (табл. 4).

Дополнительно в шкале RACS оценивают выраженность тахипноэ [73].

Таблица 4
Table 4

Шкала изменений респираторных функций RACS [72]
Respiratory Assessment Change Score [72]

Признак Symptom	Определение Definition	Изменение баллов Changes of points
Наличие и распространенность сухих свистящих хрипов The presence and prevalence of dry wheezing	Разность баллов по шкале RDAI при оценке хрипов The difference in scores on the RDAI scale when assessing wheezing	От −8 (улучшение) до 8 (ухудшение) From −8 (improvement) to 8 (exacerbation)
Участие дыхательной мускулатуры Involvement of respiratory musculature	Разность баллов по шкале RDAI при оценке дыхательной мускулатуры The difference in scores on the RDAI scale in the evaluation of respiratory musculature	От −9 (улучшение) до 9 (ухудшение) From −9 (improvement) to 9 (exacerbation)
Стандартизированная частота дыхания Standardized respiration rate	Выраженность тахипноэ Tachypnea severity	От 1 и выше From 1 and higher

Клинический пример. В приемное отделение детской больницы доставлен больной И., 4 года, с диагнозом «Обструктивный бронхит», ДН 1. Аллергологический анамнез не отягощен. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен 3 сут, все дни повышение температуры до 38 ºС, сухой кашель. В день госпитализации мать отмечает усиление одышки в покое, дистанционные хрипы, в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи. На момент поступления: ЧД = 40 в мин, температура тела 37,1 ºС, пульс 122 в мин, SaO_2 93%. Состояние ребенка средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Ребенок активный, речь предложениями. Кожные покровы обычной окраски, умеренная гиперемия зева, налетов нет. При аускультации легких выслушивались сухие симметричные свистящие хрипы с двух сторон на вдохе и выдохе. Умеренное втяжение юнгулярной ямки, борозды Гаррисона, межреберных мышц. Тоны сердца ритмичные, звучные.

Оценка тяжести БОС при поступлении с использованием шкалы RDAI: сухие свистящие хрипы на вдохе – 2 балла; свистящие хрипы на всем выдохе – 4 балла; диффузное симметричное распространение хрипов – 2 балла; участие дыхательной мускулатуры: надключичные – 1 балл, межреберные – 1 балл, подреберные мышцы – 1 балл. Суммарная оценка 11 баллов, что соответствует тяжелой степени обструкции по шкале по шкале RDAI.

Ребенку проведены симптоматическая бронхолитическая терапия, кислородотерапия, повторная оценка по шкале через 30 мин. Отмечается уменьшение распространенности хрипов (сухие свистящие сохраняются только на верхушках легких в конце на выдохе). Однако сохраняется втяжение межреберных мышц и борозды Гаррисона; ЧД = 40 в мин, температура тела 37,1 ºС, пульс 122 в мин, SaO_2 95%.

Оценивая тяжесть БОС в динамике по шкале RDAI: сухие свистящие хрипы в конце выдоха – 1 балл; локализация хрипов на верхушке –1 балл; участие вспомогательной мускулатуры: межреберные – 1 балл, подреберные мышцы – 1 балл. Суммарная оценка по шкале RDAI составила 4 балла. Уменьшение количества баллов по шкале свидетельствует об уменьшение тяжести БОС. Принимая во внимание, что шкала RDAI не учитывает частоту дыхания, часто ее используют вместе со шкалой RACS, что удобно для оценки динамики БОС.

Дыхательная клиническая шкала RCS, предложенная L. Liu, признана одной из лучших [18, 19]. Анализ проводится по степени выраженности одышки, ретракции дыхательной мускулатуры, наличию хрипов и ЧД [74]. Шкала обладает высокой степенью надежности [58].

Для оценки тяжести БОС при бронхиолитах предложены различные модификации шкалы Bronchiolitis Score (BS). Наиболее удачными являются шкалы BS-2, BS-3, BS-4 [18]. Шкала BS-2 включает количественные (ЧД) и качественные (наличие хрипов и участие дыхательной мускулатуры) признаки, имеет высокую надежность у

детей до 1 года [75]. В шкале BS-3 дополнительно оценивают общее самочувствие и цвет кожных покровов [76]. Шкала BS-4 содержит следующие показатели: ретракция дыхательной мускулатуры, видимое втяжение трахеи, раздувание крыльев носа, сатурация кислорода, ЧД [77]. Шкалы получили положительную оценку за внешнюю валидность и простоту использования [18].

J. Bekhof и соавт. в 2012 г. представили обзор, в котором обобщили огромный объем международных исследований, посвященных анализу клинических инструментов определения тяжести бронхиальной обструкции не только при БА, но и при других заболеваниях у детей. Авторы отметили, что наилучшие результаты продемонстрировали пять инструментов: шкала астмы AS, шкала тяжести астмы ASS, модифицированная шкала астмы CAES-2, педиатрическая шкала дыхательной функции PRAM и шкала оценки дыхания RAD [18].

Однако анализ, проведенный с использованием критериев COSMIN, показал, что ни одна из шкал не является универсальной, позволяющей оценить все аспекты нарушений дыхательной функции [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Балльные клинические шкалы – это простой, быстрый, эффективный и объективный инструмент, с помощью которого возможно оценивать тяжесть бронхиальной обструкции и эффективность терапии у детей, используемый в разных странах. Данный инструмент не требует дополнительного оборудования, позволяет объективизировать клиническую картину и помогает врачу выбрать терапию в конкретной ситуации. Представленные в обзоре шкалы не охватывают все инструменты оценки тяжести БОС, имеющиеся в настоящее время в мире (табл. 5).

Таблица 5
Table 5

Шкалы оценки тяжести БОС
Clinical scales for assess bronchial obstruction severity

Признак Symptom	AS	ASS	CS	CAS	CAES-2	PRAM	PASS	PS	PIS	RDAI	RAD	Tal score
Наличие сухих свистящих хрипов Wheezing	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Участие вспомогательной дыхательной мускулатуры Participation of ancillary respiratory musculature	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сатурация кислорода Oxygen saturation	+	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Физическая активность Physical activity	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ослабление дыхания Attenuation of breathing	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–
Удлинение выдоха Extension of exhalation	–	–	–	+	–	–	+	–	+	–	–	–
Уровень сознания Level of consciousness	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–
Цианоз Cyanosis	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
ЧД Respiratory rate	+	–	+	+	–	–	–	+	+	–	+	+
ЧСС Heart rate	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Диспноэ Dispnae	+	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. AS – шкала астмы [58]; ASS – шкала оценки тяжести астмы [60]; CS –клиническая шкала [76]; CAS – клиническая шкала астмы [54]; CAES-2 – модифицированная шкала астмы [64]; PRAM – педиатрическая шкала оценки дыхательной функции [55]; PASS – педиатрическая шкала тяжести астмы [66]; PIS – дыхательный индекс [61]; RDAI – шкала респираторных нарушений [75]; Tal Score – шкала A. Tal и модифицированная шкала A. Tal [23]; RAD – Respiratory rate, Accessory muscle use, Decreased breath [69].

Note. AS – Astma Score [58]; ASS – Astma Severity Score [60]; CS – Clinical Score [76]; CAS – Clinical Astma Score [54]; CAES-2 – Clinical Astma Evolution Score 2 [64]; PRAM – Pediatric Respiratory Assessment Measure [55]; PASS – Pediatric Astma Severity Score [66]; PIS – Pulmonare Index Score [61]; RDAI – Respiratory Distress Assessment Instrument [75]; Tal Score [23]; RAD – Respiratory rate, Accessory muscle use, Decreased breath sound [69].

Знание клинических возможностей балльных шкал и использование их в амбулаторных и стационарных условиях могут помочь специалисту объективно оценить тяжесть и осуществлять контроль за состоянием пациента раннего возраста.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133–138. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301.
2. Патрушева Ю.С., Бакрадзе М.Д. Этиология и факторы риска острого бронхиолита у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012; 4 (3): 45–52. [Patrusheva Y.S., Bakradze M.D. Etiology and risk factors of acute viral lower respiratory tract infections in young children. *Voprosy diagnostiki v pediatric – Pediatric diagnostics.* 2012; 4 (3): 45–51 (in Russ.)].
3. Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю. и др. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков. *Педиатрическая фармакология.* 2009. 6 (3): 59–65. [Namazova-Baranova L.S., Ogorodova L.M. et al. Prevalence of asthma-like symptoms and diagnosed asthma in the population of adolescents. *Pediatricheskaja farmakologija – Pediatrics pharmacology.* 2009; 6 (3): 59–65 (in Russ.)].
4. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006; 118 (4): 1774–1793. DOI: 10.1542/peds.2006-2223.
5. O'Brien S.,Wilson S., Gil F.J.l. et al. The management of children with bronchiolitis in the Australasian hospital setting: development of a clinical practice guideline. *BMC Medical Research Methodology.* 2018; 18 (1): 1. DOI: 10.1186/s12874-018-0478-x.
6. Соловьева Н.А., Ильенкова Н.А., Смирнова С.В. Бронхообструктивный синдром у детей грудного возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2014; 17 (4): 32–38. [Solov'eva N.A., Il'enkova N.A., Smirnova S.V. Bronchial obstructive syndrome in infant. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal – Russian Pediatric Journal.* 2014; 17 (4): 32–38 (in Russ.)].
7. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2005; 84 (4): 94–104. [Zaytseva O.V. The bronchial obstruction syndrome in children. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo – Pediatria named after G.N. Speransky.* 2005; 84 (4): 94–104 (in Russ.)].
8. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при ОРИ у детей раннего возраста: дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии: материалы V региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2012», 2–3 марта 2012 г. СПб., 2012: 130–144. [Mizernitskiy Y.L. The wheezing in children of the early age: differential diagnostics and the principles of the differentiated therapy: proceedings of the V regional scientific and practical conference named after Vorontsov I.M., 2–3 March 2012. St. Petersburg, 2012: 130–144 (in Russ.)].
9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики»; под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. М., 2012: 184. [The national program «Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and prevention» A.G. Chuchalin (ed.). M., 2012; 184 (in Russ.)].
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Острый бронхиолит у детей. Современные подходы к диагностике и терапии. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (4): 441–446. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. et al. Acute Bronchiolitis in Children. Current Approaches to Diagnosis and Therapy. *Pediatricheskaja farmakologija – Pediatric pharmacology.* 2015; 12 (4): 441–446 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v12i4.1426.
11. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 61 (5): 64–69. [Ivanova N.A. Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61 (5): 64–69 (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–64–69.
12. Ducharme F.M. et al. Diagnosis and management of asthma in preschooler: A Canadial Thoracic Society and Canadial Paediatric Society position paper. *Can. Respir. J.* 2015; 22 (3): 135. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–64–69.143.
13. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста. *Consillium Medicum.* 2016; 18 (11): 25–29. [Geppe N.A., Kolosova N.G. Bronchial obstruction in children of preschool age. *Consillium Medicum.* 2016; 18 (11): 25–29 (in Russ.)].
14. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхиолитом. 2015. [Federal clinical recommendations (protocols) for the management of children with bronchiolitis. 2015 (in Russ.)].
15. Inoue Y., Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. *Microbiol.* 2013; 4: 391. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00391.

16. Windt van der Daw, Nagelkerke A.F., Bouter L.M. et al. Clinical scores for acute asthma in pre-school children. A review of the literature. *J. Clin. Epidemiol*. 1994; 47: 635–646.
17. Birken C.S., Parkin P.C., Macarthur C. Asthma severity scores for preschoolers displayed weaknesses in reliability, validity, and responsiveness. *J. Clin. Epidemiol*. 2004; 57: 1177–1181. DOI: org/10.1016/j.jclinepi.2004.02.016.
18. Bekhof J., Reimink R., Brand P.L.P. Systematic review: Insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnea in wheezing children. *Pediatr. Respirator. Rev*. 2014; 15 (1): 98–112. DOI: org/10.1016/j.prrv.2013.08.004.
19. Rodriguez-Martinez, Carlos E. Sossa-Briceco, Monica P. Nino Gustavo. Systematic review of instruments aimed at evaluating the severity of bronchiolitis. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2016.12.006 January 2018: 43–57. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.12.006.
20. Justicia-Grande A.J., Pardo-Seco J., Rivero-Calle I. et al. Clinical respiratory scales: which one should we use? *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2017; 11 (12): 925–943. DOI: 10.1080/17476348.2017.1387052.
21. Mokkink L., Terwee C., Patrick D. et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res*. 2010; 19: 539–549. DOI: org/10.1007/s11136-010-9606-8.
22. Территориальный стандарт «Клинико-организационное руководство по оказанию неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей» Республика Удмуртия, 2009. [Territorial standard "Clinical and organizational guidelines for emergency care for children with acute respiratory failure" Republic of Udmurtia, 2009 (in Russ.)].
23. Tal A., Bavilski C., Yohai D. et al. Dexamethason and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics*. 1983; 71 (1): 13–18. DOI: Doi.org/10.1007/bf03302844.
24. McCallum G.B., Morris P.S., Wilson C.C. et al. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 48 (8): 797–803. DOI: 10.1002/ppul.22627.
25. Hurwitz M.E., Burney R.E., Howatt W.E. et al. Clinical scoring does not accurately assess hypoxemia in pediatric asthma patients. *Ann. Emerg. Med*. 1984; 13: 1040–1043. DOI: Doi.org/10.1016/s0196-0644(84)80066-9.
26. Kerem E., Canny G., Reisman J. et al. Clinical-psysiologic correlation in acute asthma of childhood. *Pediatrics.* 1991; 87: 481–486.
27. Zhang L., Mendoza-Sassi R., Santos J.C. et al. Accuracy of symptoms and signs in predicting hypoxeamia among young children with acute respiratory infection: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*. 2011; 15 (3): 317–325.
28. McFadden E.R.Jr., Kiser R., DeGroot W.J. Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiologic manifestations. *New. Engl. J. Med*. 1973; Feb. 1; 288 (5): 221–225.
29. Lens E., Postiaux G., Chapelle P. Application in bedside medicine of automated spectral analysis of breath sound, wheezes and crackles: proceedings of the 12th International Lung Sounds Conference, CNRS, Paris, 1987.
30. American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Nomenclature. Updated nomenclature for membership reaction. *ATS News*. 1977; 3: 5–6.
31. Абросимов В.Н. Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер: возможные взаимоотношения. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 719–724. [Abrosimov V.N. Bronchial asthma, wheezing, flatter: probable relationships. *Pul'monologija – Pulmonology*. 2016; 26 (6): 719–724 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-719-724.
32. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2017. http//ginasthma.org.
33. Commey J.O., Levison H. Physical Signs in Childhood Asthma. *Pediatrics*. Oct. 1976; 58 (4): 537–541.
34. Arnold D.H., Saville B.R., Wang W. et al. Performance of the Acute Asthma Intensity Research Score (AAIRS) for acute asthma research protocols. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109 (1): 78–79. DOI: 10.1016/j.anai.2012.05.007.
35. Destino L., Weisgerber M.C., Soung P. et al. Simpson Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hosp. Pediatr*. 2012; 2 (4): 202–209. DOI: Doi.org/10.1542/hpeds.2012-0013.
36. Тюкалова Л.И., Немеров Е.В. Одышка, связанная с тревогой: ошибки и трудности диагностики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (6): 189–197. [Tyukalova L.I., Nemerov Y.V. Dyspnea associated wity anxiety: mistakes and difficulties in the diagnosis. *Bjulleten' sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (6): 189–197 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-6-189-197.
37. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 185 (4): 435–452. DOI: 10.1164/rccm.201111-2042ST.
38. Чучалин А.Г. Одышка: Патофизиологические и клинические аспекты. *Пульмонология*. 2004; 5: 6–16. [Chuchalin A.G. Dyspnea. Pathophysiological and clinical aspects. *Pul'monologija – Pulmonology*. 2004; 5: 6–16 (in Russ.)].
39. Weatherald J., Lougheed M.D., Taillé C. et al. Mechanisms, measurement and management of exertional dyspnoea in asthma. *European Respiratory Review*. Jun. 2017; 26 (144): 170015. DOI: 10.1183/16000617.0015-2017.
40. Woodgate R.L. The experience of dyspnea inschool-age children with asthma. *The American Journal of Maternal Child*. 2009; 34 (3): 154–163.

41. Wardlaw T.M., Johansson E.W., Hodge M. World Health Organization. UNICEF. Pneumonia: The Forgotten Killer of Children. UNICEF/WHO; New York, NY, USA, 2006.
42. Fleming S., Thompson M., Stevens R. et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 201; 377: 1011–1018. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62226-X.
43. Smyth R.L. Evidence-based measures of normal heart and respiratory rates in children differ significantly with existing published data. *The Journal of Pediatrics*. 2011; 159 (3): 515–516. DOI: doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60102-5.
44. Васильков А.А. Возрастно-половая динамика частоты сердечных сокращений и частоты дыхания. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2005; 4: 198–200. [Vasil'kov A.A. Gender- and age-related differences in heart rate and respiratory rate dynamics. *Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta – Bulletin of South Ural State University* 2005; 4: 198–200 (in Russ.)].
45. Brady P.W., Keren R., Conway P.H. et al. Development of heart and respiratory rate percentile curves for hospitalized children. *Pediatrics*. 2013; 131: e1150–1157. DOI: 10.1542/peds.2012-2443.
46. Advanced Life Support Group. Advanced paediatric life support: the practical approach. Oxford: Wiley Blackwell, 2012.
47. American College of Surgeons. ATLS: advanced trauma life support for doctors. 8th edn. American College of Surgeons, 2004.
48. American Heart Association. Paediatric advanced life support provider manual. American Heart Association, 2006.
49. European paediatric life support course. 2nd ed., Biarent D, Resuscitation Council (UK), European Resuscitation Council. Resuscitation Council (UK); 2006.
50. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline [NG9] Published date: June 2015.
51. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C. et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134 (5): 1474–1502. DOI: doi.org/10.1542/peds.2014-2742.
52. Friedman J.N., Rieder M.J., Walton J.M. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatrics and Child Health*. 2014 19 (9): 485–491. DOI: 10.1093/pch/19.9.485.
53. Баральди Е., Занконато С., Карраро С. Бронхиолит: от эмпиризма до научных доказательств. *Лечащий врач*. 2011; 6: 12–20. [Baral'di E., Zankonato S., Karraro S. Bronchiolitis: from empiricism to scientific evidence. *Lechashchiy vrach*. 2011; 6: 12–20 (in Russ.)].
54. WHO Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Geneva; 2016.
55. Chalut D.S., Ducharme F.M., Davis G.M. et al The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): A responsive index of acute asthma severity. *The Journal of Pediatrics*. 2000; 137 (6): 762–768. DOI: doi.org/10.1067/mpd.2000.110121.
56. Ortiz-Alvarez O., Mikrogianakis A. Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation. Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee. *Paediatr Child Health*. 2012; 17 (5): 251–262. DOI: 10.1093/pch/17.5.251.
57. Ducharme F.M., Chalut D., Plotnick L. et al. The Pediatric Respiratory Assessment Measure: A Valid Clinical Score for Assessing Acute Asthma Severity from Toddlers to Teenagers. *The Journal of Pediatrics*. 2008; 152 (4): 476–480. DOI: doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.08.034.
58. Qureshi F., Zaritsky A., Lakkis H. Efficacy of nebulized ipratropium in severely asthmatic children. *Ann. Emerg. Med*. 1997; 29: 205–211.
59. Eggink H., Brand P., Reimink R. et al. Clinical Scores for Dyspnoea Severity in Children: A Prospective Validation Study. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0157724. DOI: Doi.org/10.1371/journal.pone.0157724.
60. Conway S.P., Littlewood J.M. Admission to hospital with asthma. *Arch. Dis. Child*. 1985; 60: 636–639.
61. Becker A.B., Nelson N.A., Simons F.E. The pulmonary index. Assessment of a clinical score for asthma. *Am. J. Dis. Child*. 1984; 138: 574–576.
62. Vichyanond P., Jittima V., Rienmanee N. et al. Development of the Siriraj Clinical Asthma Score. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. *Special issue in Pediatric Allergy*. 2013; 31 (3): 210–216.
63. Smith S.R., Baty J.D., Hodge D. Validation of the Pulmonary Score: An Asthma Severity Score for Children. *Academic Emergency Medicine*. 2002; 9: 99–104. DOI: 10.1197/aemj.9.2.99.
64. Angelilli M.L., Thomas R. Inter-rater evaluation of a clinical scoring system in children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88: 209–214.
65. Hurwitz M.E. Clinical scoring does not accurately assess hypoxemia in pediatric asthma patient. *Ann. Emerg. Med*. 1984; 13: 1040–1030.
66. Gorelick M.H., Stevens M.W., Schultz T.R. Performance of a novel clinical score, the Pediatric Asthma Severity Score (PASS), in the evaluation of acute asthma. *Acad. Emerg. Med*. 2004; 11: 10–18.
67. Wennergren G., Engstrom I., Bjure J. Transcutaneous oxygen and carbon dioxide levels and a clinical symptom scale for monitoring the acute asthmatic state in infants and young children. *Acta Paediatr. Scand*. 1986; 75: 465–469.
68. Parkin P.C., Macarthur C., Saunders N.R. et al. Development of a clinical asthma score for use in hospitalized children between 1 and 5 years of age. *J. Clin. Epidemiol*. 1996; 49: 821–82.
69. Arnold D.H., Gebretsadik T., Abramo T.J. et al. The RAD. score: a simple acute asthma severity score com-

pares favourably to more complex scores. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107: 22–28.
70. Hubble D., Osborn G.R. Acute Bronchiolitis in Children. *Br. Med. J*. 1941 Jan 25; 1 (4177): 107–126.
71. Petrarca L., Jacinto T., Nenna R. The treatment of acute bronchiolitis: past, present and future. *Breathe*. 2017; 13: 24–26. DOI: 10.1183/20734735.000717.
72. Lowell D.I., Lister G., Von Koss H. et al. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987; 79 (6): 939–945.
73. Fernandes R.M., Amy C., Plint C.B. et al. Validity of Bronchiolitis Outcome Measures. *Pediatrics*. 2015; 135 (6): 1399–1408. DOI: 10.1542/peds.2014-3557.
74. Liu L.L., Gallaher M.M., Davis R.L. et al. Use of a respiratory clinical score among different providers. *Pediatr. Pulmonol*. 2004; 37 (3): 243–248.
75. Gajdos V., Beydon N., Bommenel L. et al. Inter-observer agreement between physicians, nurses, and respiratory therapists for respiratory clinical evaluation in bronchiolitis. *Pediatr. Pulmonol*. 2009; 44: 754–762.
76. Kristjansson S., Lodrup Carlsen K.C., Wennergren G. et al. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch. Dis. Child*. 1993; 69: 650–654.
77. Wainwright C., Altamirano L., Cheney M. et al. A multicenter randomized double blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N. Engl. J. Med*. 2003; 349: 27–35. DOI: 10.1056/NEJMoa022226.

Поступила в редакцию 04.03.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Камалтынова Елена Михайловна, д-р мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID: 0000-0002-2234-5355.
Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID: 0000-0002-4449-4810.
Федорова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID: O0000-0002-7130-9609.
Николаева Наталия Владимировна, заочный аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск; врач-педиатр (ЮРБ), Кемеровская область, г. Юрга.
Полевщикова М.И., аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск.

(✉) **Николаева Наталия Владимировна**, e-mail: nik1801@mail.ru.

УДК 616.23/.24-002.2-039.3-07-053.4
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-143–155
For citation: Kamaltynova E.M., Deev I.A., Fedorova O.S., Nikolaeva N.V., Polevshchikova M.I. Clinical scale to assess of bronchial obstruction severity at preschoolers. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 143–155.

Clinical scale to assess of bronchial obstruction severity at preschoolers

Kamaltynova E.M.[1], Deev I.A.[1], Fedorova O.S.[1], Nikolaeva N.V.[1,2], Polevshchikova M.I.[1]

Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Yurginsky District Hospital
8, Shosseynaya Str., Yurga, Kemerovo Region, 652057, Russian Federation

ABSTRACT

The severity of the disease is the main factor for further treatment. Bronchoobstructive syndrome of children is widespread. Early detection of the disease severity and correct treatment eliminate the clinical manifestation of the syndrome and improve the quality of patients life. Criteria of severity, as a rule, serve a certain set of clinical and paraclinical parameters used for different nosological forms. In particular, the decrease in parameters of the function of external respiration is the "gold standard" for assessing the severity. Lung function tests for preschoolers are limited. Clinical respiratory scales may be useful in the evaluation of preschooler. Alternative assessment respiratory function is sometimes used as clinical scale. Numerous studies

devoted to the objective assessment of bronchial obstruction syndrome severity. A scientific literature review is dedicated to the analysis to the assessment of the bronchoobstructive syndrome severity degree and the effectiveness of therapy at preschool-aged children.

Key words: bronchoobstructive syndrome, severity, preschoolers, clinical score, asthma, bronchiolitis.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 04.03.2018
Accepted 24.04.2018

Kamaltynova Elena M., DM, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics with the Course of Children Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2234-5355.

Deev Ivan A., DM, Professor, Department of Faculty Pediatrics with the Course of Children Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4449-4810634050.

Fedorova Olga S., DM, Professor, Department of Faculty Pediatrics with the Course of Children Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID: O0000-0002-7130-9609.

Nikolaeva Nataliya V., Postgraduate Student, Department of Faculty Pediatrics with the Course of Children Diseases, SSMU, Tomsk; Pediatric, Yurginsky District Hospital, Yurga, Kemerovo Region, Russian Federation.

Polevshchikova M.I., Postgraduate Student, Department of Faculty Pediatrics with the Course of Children Diseases, SSMU, Tomsk; Russian Federation.

(✉) **Nikolaeva Nataliya V.**, e-mail: nik1801@mail.ru.

УДК 616-056.43-02:[637.413:598.261.7]
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-156–166
Для цитирования: Федотова М.М., Федорова О.С., Коновалова У.В., Камалтынова Е.М., Нагаева Т.А., Огородова Л.М. Пищевая аллергия к куриному яйцу: обзор современных исследований. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 156–166.

Пищевая аллергия к куриному яйцу: обзор современных исследований

Федотова М.М., Федорова О.С., Коновалова У.В., Камалтынова Е.М., Нагаева Т.А., Огородова Л.М.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Пищевая аллергия к куриному яйцу – одна из наиболее распространенных проблем педиатрической практики. Данная патология характеризуется выраженностью клинических проявлений, нередко сопряжена с риском развития тяжелых анафилактических реакций. В настоящем обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, клинических особенностях пищевой аллергии к куриному яйцу, а также аспектах естественного течения пищевой аллергии к данному продукту. В работе изложены результаты исследований в области молекулярной аллергологии пищевой непереносимости куриного яйца, включая данные о структуре, физико-химических свойствах, особенностях IgE-связывающей способности и перекрестной реактивности отдельных компонентов. В обзоре уделяется внимание современным стандартам диагностики и лечения данных пациентов.

Ключевые слова: пищевая аллергия, куриное яйцо, компонентная аллергодиагностика, овомукоид, овальбумин, дети, аллергия к белкам куриного яйца, вакцинация.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия к куриному яйцу – актуальная проблема педиатрической практики. По данным мировой литературы, аллергия к куриному яйцу встречается у 1,8–2% детей младше 5 лет и занимает второе место по распространенности в структуре причин пищевой аллергии у детей раннего возраста после коровьего молока [1–6]. Также пищевая аллергия к яйцу является одной из ведущих причин тяжелых форм атопического дерматита, одним из основных триггеров анафилактических реакций: от 7–12% всех случаев анафилаксии у детей связаны употреблением куриного яйца [7, 8]. Кроме того, сенсибилизация к аллергенам куриного яйца в раннем возрасте является предиктором последующего развития бронхиальной астмы [9].

Целью настоящего обзора является анализ актуальных данных о пищевой аллергии (ПА) к куриному яйцу, включая современные представления о молекулярной структуре аллергенных белков, входящих в его состав, а также особенностей диагностики и новейших подходов к лечению данной патологии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КУРИНОГО ЯЙЦА

По данным исследования EuroPrevall, пищевой аллергией к куриному яйцу страдают 1,2% детей в возрасте от 1–2 лет. Однако необходимо отметить, что в рамках данного исследования показатели в разных странах имеют некоторые различия: в Греции распространенность аллергии к куриному яйцу составляет 0,1%, в то время как в Великобритании достигает 2,2% [10]. По данным исследований, в США аллергия к яйцу диагностируется у 1% детей в возрасте от 0–2 лет

✉ *Федорова Ольга Сергеевна*, e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com.

[6]. Аналогичные данные получены также в Южной Африке, где данный показатель составил 1,8% у детей 1–3 лет [11]. В тоже время в ходе популяционного исследования, проведенного в Австралии, показана значительно более высокая распространенность аллергии к белкам куриного яйца – 9% среди детей 1 года [12]. По данным проведенного «Исследования распространенности, социально-экономического значения и основ пищевой аллергии в Европе», в Томской области распространенность аллергии к куриному яйцу составила 0,19% у школьников в возрасте 7–11 лет [13]. Гиперчувствительность к белкам куриного яйца занимает одно из ведущих мест в структуре причин атопического дерматита у детей. По данным различных исследований, пищевая аллергия к куриному яйцу встречается у 25–77% детей, страдающих атопическим дерматитом [4, 14, 15]. В частности, согласно данным исследования, выполненного в Томской области, у 67,9% детей, наблюдавшихся с данной патологией, диагностировалась сенсибилизация к куриному яйцу и его компонентам [16].

АЛЛЕРГЕНЫ КУРИНОГО ЯЙЦА

В настоящее время в клиническую практику все более широко входит изучение сенсибилизации к тем или иным продуктам и (или) аллергенам с помощью компонентной аллергодиагностики. Так, с позиций молекулярной аллергологии в составе продуктов может содержаться множество белковых компонентов, способных вызывать развитие аллергических реакций [5, 17–19]. При этом сенсибилизация к каждому структурному компоненту имеет разную клиническую значимость, что обусловлено различными физико-химическими свойствами молекул: устойчивостью к термической обработке, воздействию пищеварительных ферментов [5, 18, 19].

Основным источником аллергенов считается белок куриного яйца. В желтке также описаны IgE-связывающие аллергены, но они обладают значительно меньшей клинической значимостью [5, 19]. В яичном белке находится более 30 белковых компонентов, основными из которых являются овальбумин, кональбумин, овомукоид, лизоцим (табл. 1).

Таблица
Table

Основные аллергены куриного яйца [5]
Basic chicken egg allergens [5]

Показатель Significative	Аллерген Allergen	Название Name	Масса, кДа Mass, kDa	Устойчивость аллергена Allergen resistance		Аллергенная активность Allergenic activity
				Термическая обработка Heating	Пищеварительные ферменты Digestive enzyme	
Белок куриного яйца White of the egg	Gal d 1	Овомукоид Ovomucoid	28	Стабильный Stable	Стабильный Stable	Сильная Strong
	Gal d 2	Овальбумин Ovalbumine	45	Нестабильный Unstable	Нестабильный Unstable	Умеренная Moderate
	Gal d 3	Овотрансферрин Ovotransferrin	76,6	Нестабильный Unstable	Нестабильный Unstable	Слабая Weak
	Gal d 4	Лизоцим Lysozyme	14,3	Нестабильный Unstable	Нестабильный Unstable	Умеренная Moderate
Желток куриного яйца Egg-yolk	Gal d 5	Альфа-ливетин Alpha-livetin	65–70	Нестабильный Unstable	–	Слабая Weak

Помимо указанных в яичном белке определяется ряд других протеинов: авидин, овомакроглобулин, цистатин, овофлавопротеин и др. Основными аллергенами желтка куриного яйца являются альфа-ливетин, альфа-липопротеин, аповителенин, фосвитин [5, 18, 20].

Овомукоид Gal d 1 – гликопротеин (28 кДа) семейства ингибиторов протеаз, состоящий из 186 аминокислот; является одним из главных аллергенов куриного яйца, хотя на его долю приходится всего лишь 11% от всего количества протеинов яичного белка [18]. Особенностью молекулярной структуры овомукоида является его устойчивость к влиянию физических и химических факторов. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что нагревание, воздействие кислот и кишечных протеаз не приводит к снижению IgE-связывающей способности белка, что объясняет его высокий аллергенный потенциал [21, 22].

Сенсибилизация к овомукоиду происходит при употреблении в пищу, контакте с кожей, вдыхании. Овомукоид также может проникать в

грудное молоко и быть причиной развития сенсибилизации у детей раннего возраста [23].

Овальбумин Gal d 2 – гликопротеин (44 кДа), относящийся к семейству серпинов, состоящий из 385 аминокислот. На долю овальбумина приходится 54% всех протеинов куриного яйца, в связи с чем данный белок считался наиболее важным аллергеном куриного яйца, однако его аллергенные свойства уступают аллергенному потенциалу овомукоида [5, 18]. Овальбумин мало устойчив к воздействию высоких температур: экспозиция овальбумина при температуре 80 °С в течении 3 мин снижает IgE-связывающую способность на 90%. Также овальбумин чувствителен к протеолитическим ферментам и подвержен денатурации при воздействии мочевиной. Тем не менее ряд авторов указывает на сохранение аллергенных свойств протеина при физико-химическом воздействии, что связано с наличием в составе молекулы термостабильных линейных IgE-связывающих эпитопов [16, 18]. Овальбумин обладает способностью проникать через плаценту и в грудное молоко, что является причиной развития сенсибилизации у грудных детей [24, 25].

Овотрансферрин (кональбумин) Gal d 3 – гликопротеин (77 кДа) семейства трансферринов, составляет 12% всех протеинов куриного яйца; присутствует в яичном белке, желтке и плазме. Основная функция кональбумина – транспорт железа. Овотрансферрин является термолабильным белком, по своим аллергенным свойствам относится к минорным белкам [18, 20].

Лизоцим Gal d 4 – это фермент (14,3 кДа) семейства гидролаз, состоящий из 129 аминокислот, соединенных четырьмя дисульфидными мостиками. Лизоцим является термолабильным белком, при этом стабильность эпитопов варьирует в зависимости от вида физико-химического воздействия [16, 18]. В экспериментальных исследованиях показано, что наименее стабильные эпитопы способны вызывать наиболее выраженный Th2-зависимый ответ, связанный с более высоким уровнем продукции IL-4 и специфического IgE [26].

Лизоцим составляет 3,4% всех протеинов куриного яйца белка, по своей значимости он относится к категории минорных белков. Однако установлено, что у 35% больных, имеющих аллергию к куриному яйцу, определяется IgE к лизоциму, в связи с чем необходимо указывать сведения о наличии лизоцима на упаковке продуктов [27].

Лизоцим используется как консервант в фармацевтической промышленности и может быть причиной лекарственной аллергии [28]. Также он применяется в качестве пищевой добавки к продуктам и может вызвать развитие профессиональной аллергии у работников птицефабрик, хлебобулочной и кондитерской промышленности [29].

Куриный сывороточный альбумин, альфа-ливетин, Gal d 5 – белок семейства сывороточных альбуминов (70 кДа), состоит из 615 аминокислот, содержится в желтке куриного яйца, частично термолабилен [18]. Сывороточный альбумин – белок, определяемый в составе многих органов и тканей. Сенсибилизация к данному белку лежит в основе механизма перекрестной реактивности с аллергенами пера и перхоти домашней птицы, так называемый синдром «птица – яйцо» (bird-egg syndrome). Такие больные в большей степени имеют гиперчувствительность к яичному желтку, нежели к белку, при этом в клинической картине преобладают респираторные и гастроинтестинальные проявления, а толерантность достигается реже и в более старшем возрасте [30].

Вителлогенин-1, аповителенин-1, Gal d 6 – липопротеин (35 кДа) желтка куриного яйца. Устойчив к термической обработке, но при воздействии желудочными ферментами отмечается снижение IgE-связывающей способности [31].

Установлено, что наиболее часто встречается аллергия к овомукоиду и овотрансферрину, однако, как правило, развивается сенсибилизация к нескольким белкам. Среди пациентов с аллергией на куриное яйцо (n = 34) выявлена следующая распространенность сенсибилизации к отдельным белкам: овотрансферрин 53%, овомукоид 38%, овальбумин 32% и лизоцим 15% [32].

ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ

В настоящее время установлена перекрестная реактивность между белками яиц кур, гусей, индейки, уток, перепелок, чаек [18]. Альфа-ливетин является причинно-значимым белком в развитии перекрестной аллергии к куриному мясу и куриному яйцу у лиц с сенсибилизацией к перу и перхоти домашней птицы (синдром «птица – яйцо») [30]. Также имеет место перекрестная реактивность между разными аллергенными компонентами, входящими в состав яйца, что обусловлено существованием общих аллергенных детерминант в молекулярной структуре [33]. Отмечена перекрестная реактивность между овотрансферрином, овомукоидом и лизоцимом, а также между

овомукоидом и аповителенином-1. В литературе имеются данные о частичной перекрестной реактивности лизоцима с куриным сывороточным альбумином [18].

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ НА ЯЙЦО

Аллергия к белкам куриного яйца чаще всего манифестирует в течение первых 2 лет жизни ребенка [10]. При этом симптомы аллергии могут появиться уже после первого употребления яиц в пищу, что связано с развитием сенсибилизации в процессе грудного вскармливания или внутриутробно [24]. В то же время данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что строгая элиминационная диета в отношении куриных яиц во время беременности и лактации не приводит к снижению риска развития сенсибилизации у младенцев [34, 35]. Также показано, что ранняя сенсибилизация к аллергенам куриного яйца является фактором риска присоединения респираторных аллергических проявлений в старшем возрасте [9].

Для естественного течения ПА на куриное яйцо характерно постепенное развитие толерантности: две трети детей к 5-летнему возрасту могут употреблять данный продукт в пищу без риска аллергических проявлений. Более поздние сроки развития толерантности отмечаются, как правило, при сочетанной сенсибилизации к нескольким аллергенам, например к коровьему молоку, к респираторным аллергенам, а также при наличии сопутствующих аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит [5, 35, 36]. Повышение уровня специфического IgE выше 50 МЕ/л может расцениваться как один из предикторов персистирующего течения аллергии к куриному яйцу [5]. Отмечено также, что оценка уровня продукции IgE к овомукоиду может быть предиктором персистирующего течения пищевой аллергии к куриному яйцу. Проведенные исследования свидетельствуют, что более высокие значения IgE к овомукоиду в сыворотке крови сопряжены с меньшей частотой формирования толерантности к куриному яйцу [37]. Более того, в структуре овомукоида выделено несколько линейных эпитопов, сенсибилизация к которым ассоциирована с риском персистирующей аллергии [38]. В этой связи наличие сенсибилизации к данным эпитопам предлагается использовать как инструмент для диагностики персистирующей аллергии к куриному яйцу [38].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ К КУРИНОМУ ЯЙЦУ

Согласно многочисленным клиническим и эпидемиологическим данным, аллергия на куриное яйцо может проявляться кожными симптомами (атопический дерматит, крапивница), поражением пищеварительного тракта (оральный синдром, тошнота, эозинофильный эзофагит), а также респираторными симптомами (риноконъюнктивит, бронхиальная астма) [5, 14, 16, 20]. Пищевая аллергия к данному продукту часто сопряжена с выраженными клиническими проявлениями, в том числе анафилактическими реакциями: 7–12% всех случаев анафилаксии у детей связаны употреблением куриного яйца [7, 8]. В раннем детском возрасте преобладают кожные проявления: две трети детей с атопическим дерматитом сенсибилизированы к аллергенам куриного яйца [4, 14–16]. У лиц, сенсибилизированных к термолабильным белкам куриного яйца, могут отмечаться симптомы контактного дерматита при попадании частиц продукта на кожу [39]. В клинической практике встречаются случаи контактной крапивницы у детей с аллергией к яичному белку, при этом употребление яиц в пищу не сопровождается развитием аллергических реакций. В подобных случаях аллергия к куриному яйцу обусловлена сенсибилизацией к белкам, не устойчивым к воздействию протеаз пищеварения [39]. Также возможно развитие сенсибилизации при попадании аллергенов куриного яйца ингаляционным путем с последующим развитием респираторных проявлений (например, во взрослом возрасте у работников кондитерской и хлебобулочной промышленности) [29]. Различные симптомы со стороны дыхательной системы при употреблении яиц также могут возникать у пациентов, сенсибилизированных к перу и перхоти домашней птицы по механизму перекрестной реактивности (синдром «птица – яйцо») [30].

Существуют данные о том, что профиль сенсибилизации к аллергенам куриного яйца может определять характер клинических проявлений. Так, в недавних исследованиях отмечено, что сенсибилизация к овальбумину и в особенности к овомукоиду сопряжена с высоким риском тяжелых, в том числе анафилактических, реакций. В этой связи высокий уровень IgE к овомукоиду (выше 1,46 кЕА/л) может быть маркером высокого риска анафилактических реакций у детей [5, 18].

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ К КУРИНОМУ ЯЙЦУ

Диагностика аллергии к куриному яйцу начинается с тщательного анализа анамнестических данных и клинических проявлений. Для верификации сенсибилизации проводят кожное аллерготестирование и определение специфических иммуноглобулинов класса Е к экстракту куриного яйца и его отдельным белковым компонентам. В зарубежной клинической практике золотым стандартом диагностики пищевой аллергии является проведение двойной слепой плацебо контролируемой пищевой провокационной пробы. В ходе данной пробы пациент получает аллерген или плацебо, затем в зависимости от возникновения реакции в ответ на принятый аллерген делается заключение о наличии или отсутствии ПА. Однако данная процедура имеет ряд ограничений в клинической практике, среди которых наиболее серьезным является риск развития тяжелых реакций, в том числе анафилаксии. По данным многоцентрового исследования аллергических реакций, возникших в процессе проведения диагностических провокационных проб, анафилактические реакции регистрировались у 2% обследованных (США, $n = 6\,377$) [40]. Таким образом, провокационные пробы с пищевыми продуктами во всем мире проводятся достаточно редко; в Российской Федерации провокационные пробы не сертифицированы [41]. В этой связи является перспективным поиск пороговых уровней содержания специфического IgE и размера диаметра папулы при кожном прик-тестировании (КПТ), которые соответствуют положительным результатам провокационных аллергопроб [42]. Так, по данным ряда исследований, уровень специфического IgE к аллергенам куриного яйца, равный 6 кЕА/л, и размер папулы более 7 мм при КПТ имеют позитивное предикторное значение более 95% в отношении положительного результата провокационнных аллергопроб и могут быть основанием для верификации пищевой аллергии к яйцу [43, 44]. В отдельных публикациях представлены более высокие пороговые значения сывороточного IgE (7,4–12,7 кЕА/л), однако во всех исследованиях присутствует общая закономерность: предикторные значения ниже у детей раннего возраста и по мере взросления увеличиваются [45, 46].

Важно отметить, что, по данным недавних исследований, оценка уровня специфического IgE к овомукоиду является более специфичной и точной для диагностики пищевой аллергии к куриному яйцу, особенно для выявления аллергии к термически обработанному яйцу [47].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ НА АЛЛЕРГЕНЫ КУРИНОГО ЯЙЦА

В настоящее время существует распространенное убеждение в том, что аллергия на куриное яйцо является фактором риска развития аллергических реакций при введении некоторых противовирусных вакцин, для приготовления которых применяются куриные эмбрионы. Поэтому в реальной клинической практике тяжелые проявления пищевой аллергии к куриному яйцу становятся противопоказанием для вакцинации. Для решения этой проблемы в ряде зарубежных стран детей с аллергией на куриное яйцо вакцинируют не в поликлинических отделениях, а в стационаре, где они должны некоторое время находиться под наблюдением [48, 49]. Так, по данным наблюдения за детьми с ПА на куриное яйцо ($n = 54$) и без аллергии ($n = 33$) в возрасте 1 года в Малайзии, после введения комбинированной вакцины против кори, краснухи и паротита в поствакцинальном периоде у двоих детей с ПА на яйцо отмечено появление кожной сыпи в течение 2 ч после вакцинации, которая затем прошла самостоятельно. В то же время у двух детей из контрольной группы также отмечались поствакцинальные реакции в виде гипертермии. При этом статистически значимой зависимости развития аллергических реакций на введение вакцины у детей с ПА к яйцу не выявлено [49]. В ходе ретроспективного исследования, проведенного в Дании, установлено, что среди 32 детей с ПА к куриному яйцу, получивших вакцину против кори, краснухи, паротита, ни у кого не отмечено каких-либо аллергических реакций на введение вакцины [50]. В более ранних исследованиях также подчеркивается, что введение противокоревой вакцины безопасно даже у детей с выраженными проявлениями аллергии к куриному яйцу в анамнезе [51]. Важно отметить, что у пациентов, у которых при введении вакцины против кори, краснухи, паротита развивались анафилактические реакции, не диагностировано аллергии к куриному яйцу. Кроме того, в ходе Национальной программы иммунизации детского населения Бразилии установлено, что развитие реакций гиперчувствительности в ответ на вакцинацию против кори, паротита, краснухи не имеет статистически подтверждаемой ассоциации с аллергией к куриному яйцу, а связано главным образом со стабилизатором, который входит в состав вакцины [52].

Аналогичные данные по безопасности получены при применении противогриппозной вакцины. Так, в Великобритании проведена вакцинация 282 детей с ПА к яйцу с помощью живой аттенуированной вакцины против гриппа. В поствакцинальном периоде ни у кого из детей не отмечено развития тяжелых системных аллергических реакций, у 26 человек отмечено развитие реакций со стороны респираторного тракта, в том числе визингов, которые сохранялись до 72 ч [53].

Таким образом, представленные результаты демонстрируют безопасность проведения вакцинации и необоснованность медицинских отводов от вакцинации у детей с ПА. Потенциальную опасность может представлять куриный белок, который находится в гриппозной вакцине и вакцине от желтой лихорадки, потому что они приготовлены с использованием эмбрионов куриных яиц. Согласно существующим рекомендациям, лица, которые способны есть яйца или продукты из яиц, могут безопасно получать эти вакцины; пациенты, которые имели анафилактические или анафилактоидные аллергические реакции на яйца или яичный белок, не должны получать данные вакцины. В вакцинах от кори и эпидемического паротита вирусы выращены в культуре тканей на куриных эмбриональных фибробластах. Однако пациенты с тяжелой аллергией к куриному яйцу могут получать вакцины, содержащие коревые и паротитные компоненты, без кожного тестирования и десенсибилизации к куриному белку [54].

ЭЛИМИНАЦИОННАЯ ДИЕТА И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ К АЛЛЕРГЕНАМ КУРИНОГО ЯЙЦА

Согласно общепринятой практике, пациентам, страдающим ПА к куриному яйцу, равно как и к другим пищевым аллергенам, рекомендуют придерживаться строгой элиминационной диеты. Однако ряд данных, напротив, убедительно демонстрируют необходимость употребления небольшого количества аллергена для формирования толерантности [35, 36, 55]. Так, во Франции выполнено исследование с участием двух групп детей, страдающих ПА к куриному яйцу: в одной из групп дети придерживались строгой диеты (n = 35), в то время как другой группе (n = 49) пациенты продолжали употреблять небольшие дозы аллергена в виде яйца и содержащих яйца продуктов. По окончании 6 мес отмечено, что средний диаметр папулы и уровень специфического IgE значительно ниже в группе детей, получавших аллергены, по сравнению с пациентами, придерживавшимися строгой диеты. Хотя число детей, сформировавших толерантность, статистически значимо не отличалось в обеих группах, что, возможно, связано с небольшой продолжительностью исследования [56]. В США проводилось исследование, включающее 79 пациентов с аллергией на яйцо в возрасте от 6 мес до 25 лет. Было установлено, что 89% пациентов (n = 70), которые регулярно употребляли куриное яйцо в среднем 37,8 мес, в 14,6 раз более вероятно перерастали свою аллергию по сравнению с пациентами, которые полностью исключали яйцо из рациона [57].

В этой связи является актуальным изучение возможностей специфической оральной иммунотерапии как перспективного подхода для формирования толерантности и успешного лечения пищевой аллергии к куриному яйцу. В настоящее время нет единой схемы иммунотерапии пищевой аллергии на куриное яйцо. Как правило, первый этап начинается с приема очень небольшого количества аллергена, которое еженедельно повышается, пока пациентом не будет достигнута максимальная переносимая доза аллергена [58, 59]. Далее наступает фаза поддерживающей терапии, во время которой ежедневно употребляется достигнутая максимальная переносимая доза аллергена. Этап поддерживающей терапии может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет, после чего оценивается качество достигнутой десенсибилизации. Иногда в исследование добавляется фаза, в которой некоторое время предлагается избегать употребления поддерживающей дозы, чтобы в дальнейшем оценить достижение устойчивого отсутствия чувствительности к антигену [58, 59].

Зарубежными авторами были проведены исследования о роли оральной иммунотерапии к аллергену на яйцо. В ходе проспективного когортного исследования в Италии в группе детей в возрасте 4–15 лет (n = 20) проводилась оральная иммунотерапия (n = 10) при помощи сырого куриного яйца. Показано, что 87,5% пациентов из группы, получающей оральную иммунотерапию, сформировали толерантность к сырому яйцу и могли употреблять продукты, содержащие сырое или приготовленное яйцо минимум один раз в неделю без симптомов, а также через 6 мес десенсибилизации наблюдалось снижение кожной чувствительности в отличие от группы контроля [60]. В Греции изучено увеличение употребляемого термически обработанного яичного белка подобно оральной иммунотерапии у детей 1–4 лет. В нем пациенты, которые демонстрировали переносимость к 0,63 г яичного белка во время теста

со съеденным пирогом, постепенно увеличивали количество белка до 1,5 г на порцию в день. Через 6 мес 95% (83/87) пациентов имели отрицательный результат после очередного провокационного теста к аллергену яйца [61].

В Японии проводилось многоцентровое рандомизированное исследование в параллельных группах ($n = 45$) в возрасте 5–15 лет, первая группа ($n = 23$) получала оральную иммунотерапию в течение 3 мес, вторая ($n = 22$) оставалась на диете, исключающей яйцо. На следующем этапе обе группы получали оральную иммунотерапию. Результаты показали, что толерантность к белку яйца была достигнута выше в группе с ранним стартом (87%), чем с поздним стартом (22,7%). Однако примерно 80% участников раннего старта показали аллергическую реакцию на первом этапе исследования, проявлявшуюся в основном в легкой степени тяжести на коже или желудочно-кишечном и дыхательном трактах, и трех случаев тяжелых проявлений (одного анафилактического шока, два рефрактерных гастроэнтерита), которые были исключены из дальнейшего исследования. При этом ни у одного из пациентов в группе с поздним стартом не наблюдалась аллергическая реакция [62].

Данные исследования показывают перспективность этого метода иммунотерапии и позволяют рассмотреть альтернативные методы к выбору лечения, которое будет способствовать повышению его эффективности и улучшению качества жизни пациента.

В настоящее время в экспериментальных моделях на животных исследуются возможности применения отдельных аллергенных белков: овальбумина, овомукоида для проведения специфической иммунотерапии [63]. Для повышения эффективности иммунотерапии рассматриваются различные способы воздействий на аллергенные белки, позволяющие элиминировать их IgE-связывающие детерминанты, но при этом сохранить Т-клеточную реактивность и иммуногенность [64]. Таким образом, будет снижаться риск IgE-опосредованных аллергических реакций, в том числе анафилаксии, которые могут возникнуть в процессе иммунотерапии. К таким способам относят различные виды физического и химического воздействия, также ряд работ посвящен разработке рекомбинантных молекул для проведения гипосенсибилизации [64, 65].

В целом специфическая оральная иммунотерапия – важный инструмент лечения пищевой аллергии, который в последнее время приобретает все большее значение, однако в российской аллергологической практике пока не имеет широкого клинического применения, так как нет нормативной базы, позволяющей практическое применение данного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пищевая аллергия к куриному яйцу как одна из наиболее серьезных проблем педиатрической практики определяет значительный интерес мирового научного сообщества к изучению данной патологии. В этой связи к настоящему времени накоплен большой объем данных, касающихся различных аспектов этой проблемы: от молекулярных основ пищевой аллергии до вопросов аллергенспецифической иммунотерапии. Полученные данные являются основой персонализированного подхода в ведении пациентов с пищевой аллергией. Использование новых фундаментальных знаний об аллергенных компонентах куриного яйца позволит эффективно прогнозировать риск жизнеугрожающих состояний и клинические особенности болезни. Понимание молекулярных аспектов пищевой аллергии имеет важное прикладное значение для разработки новых подходов к диагностике, лечению и профилактики пищевой аллергии и, таким образом, будет способствовать снижению распространенности пищевой аллергии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; Jan. 141 (1): 41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
2. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2016; 95 (3): 152–157. [Pampura A.N., Varlamov E.E., Konjukova N.G. Food allergy in infants. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo – The Magazine named after Speransky.* 2016; 95 (3): 152–157 (in Russ.)].
3. Burks A.W., Tang M., Sicherer S. et al. ICON: food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 906–920.
4. Somanunt S., Chinratanapisit S., Pacharn P. et al. The natural history of atopic dermatitis and its association

with Atopic March. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2017; Sep. 35 (3): 137–143. DOI: 10.12932/AP0825.
5. Urisu A., Kondo Y., Tsuge I. Hen's Egg Allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2015 (101): 124–130. DOI: 10.1159/000375416. Epub 2015 May 21. Review.
6. McGowan E.C., Keet C.A. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2010. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1216–1219. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.018.
7. Fernandes R.A., Regateiro F., Pereira C. et al. Anaphylaxis in a food allergy outpatient department: one-year review. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Mar; 50 (2): 81–88. DOI: 10.23822.
8. Liew W.K., Williamson E., Tang M.L. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 434–442. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.049.
9. Christiansen E.S., Kjaer H.F., Eller E. et al. Early-life sensitization to hen's egg predicts asthma and rhinoconjunctivitis at 14 years of age. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017; Dec. 28 (8): 776–783. DOI: 10.1111/pai.12815.
10. Xepapadaki P., Fiocchi A., Grabenhenrich L. et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy.* 2016; 71 (3): 350–357. DOI: 10.1111/all.12801.
11. Basera W., Botha M., Gray C.L. et al. The South African Food Sensitisation and Food Allergy population-based study of IgE mediated food allergy: validity, safety and acceptability. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 113–119. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.003.
12. Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E. et al. Prevalence of challenge-proven IgE mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (3): 668–676. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.039.
13. Фёдорова О.С. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза. *Бюллетень сибирской медицины.* 2010; 5: 102–107. [Fyodorova O.S. Food allergy prevalence in children of opisthorchiasis world region. *Bjulleten' sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2010; 5: 102–107 (in Russ.)].
14. Gray C.L., Levin M.E., du Toit G. Egg sensitization, allergy and component patterns in African children with atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; Nov. 27 (7): 709–715. DOI: 10.1111/pai.12615.
15. Arkwright P.D., Stafford J.C., Sharma V. Atopic dermatitis in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; Jul. – Aug. 2 (4): 388–395. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.01.016.
16. Камалтынова Е.М., Афанасьева М.С., Фёдорова О.С. и др. Особенности сенсибилизации у детей с тяжелым атопическим дерматитом первых четырех лет жизни. *Российский аллергологический журнал.* 2017; 4–5: 61–70. [Kamaltynova E.M., Afanas'eva M.S., Fedorova O.S. et al. Characteristics of sensitization in children with severe atopic dermatitis for the first four years of life. *Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal – Russian Allergology Journal.* 2017; 4–5: 61–70. (in Russ.)].
17. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; May 27 Suppl. 23: 1–25. DOI: 10.1111/pai.12563.
18. Mine Y., Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J. Agric. Food Chem.* 2008; Jul. 9; 56 (13): 4874–4900. DOI: 10.1021/jf8001153.
19. Flores Kim J., McCleary N., Nwaru B.I. et al. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy.* 2018; Jan. 10. DOI: 10.1111/all.13399.
20. Tan J.W., Joshi P. Egg allergy: an update. *J. Paediatr. Child Health.* 2014; Jan; 50 (1): 11–50. DOI: 10.1111/jpc.12408.
21. Kovacs-Nolan J., Zhang J.W., Hayakawa S. et al. Immunochemical and structural analysis of pepsin-digested egg white ovomucoid. *J. Agric. Food Chem.* 2000; 48: 6261–6266. PMID: 11141283.
22. Cooke S.K., Sampson H.A. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J. Allergy.* 1997; 159 (4): 2026–2032. PMID: 9257870.
23. Hirose J., Ito S., Hirata N. et al. Occurrence of major food allergen, ovomucoid, in human breast milk as an immune complex. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2001; 65 (6): 1438–1440. DOI: 10.1271/bbb.65.1438.
24. Vance G.H., Lewis S.A., Grimshaw K.E. et al. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35: 1318–1326. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02346.x.
25. Palmer D.J., Gold M.S., Makrides M. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35 (2): 173–178. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02170.x.
26. So T., Ito H., Hirata N. Contribution of conformational stability of hen lysozyme to indication of type Th2-immune responses. *Immunology.* 2001; 104: 259–268.
27. Fremont S., Kanny G., Nicolas J.P. et al. Prevalence of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy.* 1997; 52 (2): 224–228. PMID: 9105530.
28. Proctor V.A., Cunningham F.E. The chemistry of lysozyme and its use as a food preservative and a pharmaceutical. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1988; 26: 359–395. DOI: 10.1080/10408398809527473.
29. Bernstein D.I., Smith A.B., Moller D.R. et al. Clinical and Immunologic studies among egg-processing workers with occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 80: 791–977.
30. Hemmer W., Klug C., Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy. *Allergo J. Int.* 2016; 25: 68–75. Epub 2016 May 2. Review. PMID: 27340614.
31. Amo A., Rodríguez-Pérez R., Blanco J. et al. Gal d 6 is the second allergen characterized from egg yolk. *J.*

Agric. Food. Chem. 2010; 58 (12): 7453–7457. DOI: 10.1021/jf101403h.
32. Aabin B., Poulsen L.K., Ebbehøj K. et al. Identification of IgE-binding egg white proteins: comparison of results obtained by different methods. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 109 (1): 50–57. DOI: 10.1159/000237231.
33. Norgaard A., Bindslev-Jensen C., Poulsen L.K. IgE binding to egg white and yolk are due to common and distinct allergens. *Allergy Clin. Im. News.* 1994; 2: 445–448.
34. Falth-Magnusson K., Kjellman N. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy – a 5-year follow-up of randomized study. *Allergy Clin. Immunology.* 1992; 89: 709–713.
35. Du Toit G., Sampson H.A., Plaut M., Burks A.W. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *Allergy Clin. Immunol.* 2018; Jan. 141 (1): 30–40. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.010.
36. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Прогностические критерии развития толерантности к продуктам питания у детей с пищевой аллергией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008; 53 (6): 88–93. [Varlamov E.E., Pampura A.N., Okuneva T.S. Prognostic indicators of the development of food tolerance in children with food allrgy. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – Russian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2008; 53 (6): 88–93 (in Russ.)].
37. Urisu A., Yamada K., Tokuda R. et al. Clinical significance of IgE-binding activity to enzymatic digests of ovomucoid in diagnosis and prediction of outgrow of egg white hypersensitivity. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1999; 120: 192–198. DOI: 10.1159/000024267.
38. Järvinen K.M., Beyer K., Vila L. et al. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy.* 2007; 62: 758–765. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01332.x.
39. Yamada K., Urisu A., Kakami M. et al. IgE-binding activity to enzyme-digested ovomucoid distinguishes between patients with contact urticaria to egg with and without overt symptoms on ingestion. *Allergy.* 2000; 55 (6): 565–569.
40. Akuete K., Guffey D., Israelsen R.B. et al. Multicenter prevalence of anaphylaxis in clinic-based oral food challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; Oct. 119 (4): 339–348.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.028.
41. Пищевая аллергия. Клинические рекомендации Союза педиатров России. 2016: 50. [Food allergy. Clinical recommendations of the Union of Pediatricians of Russia. 2016: 50 (in Russ.)].
42. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Диагностическое значение пероральных провокационных проб у детей с атопическим дерматитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012; 57 (6): 37–41. [Varlamov E.E., Pampura A.N., Okuneva T.S. Diagnostic possibilities of open oral provocative tests in children with atopic dermatitis. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2012; 57 (6): 37–41 (in Russ.)].
43. Sampson H.A.; Ho D.G. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 444–451.
44. Sporik R., Hill D.J., Hosking C.S. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin. Exp. Allergy.* 2000; 30: 1540–1546.
45. Celik-Bilgili S., Mehl A., Verstege A. et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35: 268–273. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02150.x.
46. Komata T., Soderstrom L., Borres M.P. et al. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1272–1274. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.038.
47. Ando H., Movérare R., Kondo Y. et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 583–588. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.016.
48. Dreskin S.C., Halsey N.A., Kelso J.M. et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016; Sep. 16; 9 (1): 32. DOI: 10.1186/s40413-016-0120-5.
49. Tan Mei See, Teoh Ewe Jin, Hor Chee Peng et al. Measles-Mumps-Rubella vaccine for children with egg allergy: Is admission for inpatient vaccination necessary? *Med. J. Malaysia.* 2016; Aug. 71 (4). PMID: 27770112.
50. Andersen D.V., Jorgensen I.M. MMR vaccination of children with egg allergy is safe. *Dan. Med. J.* 2013; 60 (2): 4573.
51. James J.M., Burks A.W., Roberson P.K. et al. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (19): 1262–1266. DOI: 10.1056/NEJM199505113321904.
52. Freitas D.R., Moura E., Araujo G. et al. Investigation of an outbreak of hypersensitivity-type reactions during the 2004 national measles-mumps-rubella-vaccination campaign in Brazil. *Vaccine.* 2013; 31 (6): 950–954. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.095.
53. Turner P.J., Southern J., Andrews N.J. et al., SNIFFLE-2 Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2015; Dec. 8; 351: 6291. DOI: 10.1136/bmj.h6291.
54. Вакцинопрофилактика. Клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации; сост. И.Н. Денисов. М., 2014: 112. [Vaccination. Clinical recommendations for general practitioners (family doctors). Association of General Practitioners of the Russian Federation; ed. I.N. Denisov. M., 2014: 112 (in Russ.)].

55. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А. и др. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 345–350. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Novik G.A. et al. Concerning diet duration at cow's milk protein allergy. how and when should dairy products be introduced again? *Pediatricheskaja farmakologija – Pediatric Pharmacology*. 2015; 12 (3): 345–350 (in Russ.)].
56. Morisset M., Moneret-Vautrin D.A., Guenard L. et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Allerg. Immunol. (Paris)*. 2007; 39: 12–19.
57. Leonard S.A., Sampson H.A., Sicherer S.H. et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012; 130: 473–480. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.006.
58. Graham F., Tardio N., Paradis L. et al. Update on oral immunotherapy for egg allergy. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2017 Oct 3; 13 (10): 2452–2461. DOI: 10.1080/21645515.2017.1339844.
59. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. EAACI Allergen Immunotherapy. *Guidelines Group. Allergy*. 2017; Sep. 27. DOI: 10.1111/all.13319.
60. Meglio P., Giampietro P.G., Carello R., Galli E. Oral immunotherapy in children with IgE-mediatedhen's egg allergy: Follow-ups at 2.5 and 7 years. *Allergy & Rhinology*. 2017; 8 (3): 157–169.
61. Konstantinou G.N., Giavi S., Kalobatsou A. et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008; 122: 414–415. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.05.032.
62. Itoh-Nagato N., Inoue Y., Nagao M. Desensitization to a whole egg by rush oral immunotherapy improves the quality of life of guardians: A multicenter, randomized, parallel-group, delayed-start design study. *Allergology International*. 2018; Apr. 67 (2): 209–216. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.007.
63. Hacini-Rachinel F., Vissers Y.M., Doucet-Ladevéze R. et al. Low-allergenic hydrolyzed egg induces oral tolerance in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2014; 164 (1): 64–73. DOI: 10.1159/000363110.
64. Ballmer-Weber B.K., Brockow K., Fiocchi A. et al. Hydrolysed egg displays strong decrease in allergenicity and is well tolerated by egg-allergic patients. *Allergy*. 2016; 71 (5): 728–732. DOI: 10.1111/all.12852.
65. Dhanapala P., Withanage-Dona D., Tang M.L. et al. Hypoallergenic variant of the major egg white allergen Gal d 1 produced by disruption of cysteine bridges. *Nutrients*. 2017; 9 (2). DOI: 10.3390/nu9020171-0120-5.

Поступила в редакцию 06.03.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Федотова Марина Михайловна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID: 0000-0001-7655-7911.

Федорова Ольга Сергеевна, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID: 0000-0002-7130-9609.

Коновалова Ульяна Вениаминовна, студент 6-го курса, педиатрический факультет, СибГМУ, г. Томск.

Камалтынова Елена Михайловна, д-р мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ Минздрава России, г. Томск. ORCID: 0000-0002-2234-5355.

Нагаева Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней с курсами поликлинической педиатрии и инфекционных болезней детского возраста, СибГМУ, г. Томск.

Огородова Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID: 0000-0002-2962-1076.

(✉) **Федорова Ольга Сергеевна**, e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com.

УДК 616-056.43-02:[637.413:598.261.7]
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-156–166
For citation: Fedotova M.M., Fedorova O.S., Konovalova U.V., Kamaltynova E.M., Nagaeva T.A., Ogorodova L.M. Hen's egg allergy: an update. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 156–166.

Hen's egg allergy: an update

Fedotova M.M., Fedorova O.S., Konovalova U.V., Kamaltynova E.M., Nagaeva T.A., Ogorodova L.M.

Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moskow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Hen's egg allergy is one of the most common problems in pediatrics. This pathology is associated with severe clinical manifestations, often with a risk of anaphylactic reactions. This review presents current data on the epidemiology and clinical presentation, as well as aspects of the natural history and management of hen's egg allergy. The paper will provide data on allergenic proteins of hen's egg, including data on structure, physicochemical properties, IgE-binding capacity, and cross-reactivity. Finally, practical information about egg allergy and immunization will be presented.

Key words: food allergy, hen's egg allergy, component-resolved diagnostics, ovomucoid, ovalbumin, children, vaccination.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 06.03.2018
Accepted 24.04.2018

Fedotova Marina M., PhD, Assistant, Department of Faculty Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Fedorova Olga S., DM, Professor, Department of Faculty Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Konovalova Uliana V., 6th year Student of the Pediatric Faculty, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Kamaltynova Elena M., DM, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Nagaeva Tatiana A., DM, Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with Courses of Out-patient Pediatrics and Infectious Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Ogorodova Ludmila M., DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Department of Faculty Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Fedorova Olga S.**, e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com.

УДК 616.72-018.3:616-018.2]-002.77-039-085.276
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-167–174
Для цитирования: Халева Е.Г., Новик Г.А., Рохлина Ф.В. Патогенетические основы таргетной терапии рецидивирующего полихондрита. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 167–174.

Патогенетические основы таргетной терапии рецидивирующего полихондрита

Халева Е.Г.[1], Новик Г.А.[1], Рохлина Ф.В.[1,2]

[1] *Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ) Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*

[2] *Научно-исследовательский детский ортопедический институт (НИДОИ) имени Г.И. Турнера Россия, 196603, г. Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68*

РЕЗЮМЕ

Рецидивирующий полихондрит (РП) – редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующим воспалением хрящевой и других, богатых протеогликаном тканей организма. Сопутствующие заболевания, в частности миелодисплазия или системные аутоиммунные заболевания, могут быть обнаружены у одной трети пациентов с РП. В отличие от взрослых у детей РП реже ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями. Диагноз РП устанавливается с использованием критериев Mc Adam (1976) или Damiani (1979).

Основой патогенеза РП является аутоиммунная реакция, которая первоначально направлена против хряща и далее распространяется на нехрящевые ткани. Одним из звеньев патогенеза РП является механическая травма хряща, приводящая к высвобождению провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ, IL-8 и макрофагальный воспалительный белок 1) и локальному воспалению с последующим образованием аутоантител у пациента с генетической предрасположенностью. В лечении РП используют стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин и, если они неэффективны, то назначают иммунодепрессанты. Наиболее эффективными антицитокиновыми препаратами, используемыми в лечении РП, являются ингибиторы фактора некроза опухоли-α, антагонисты рецептора IL-1, ингибитор ко-стимулирующего пути активации Т-лимфоцитов, моноклональные антитела против рецептора IL-6. Учитывая сложность ведения таких пациентов, целью данного обзора было осветить последние данные о патогенетических основах антицитокиновой терапии РП.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит, клиника, этиопатогенез, биологическая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующий полихондрит (РП) – это редкое аутоиммунное заболевание, в основном поражающее гиалиновые, эластичные и фиброзные хрящевые ткани [1–5]. Также может присутствовать воспаление других органов, в чьих тканях содержится много протеогликана, таких как глаза, сердце, кровеносные сосуды, внутреннее ухо и почки. Одна треть пациентов с РП имеют сопутствующее заболевание, включая системный васкулит, дерматологические или гематологические заболевания и другие системные ревматические болезни (рис.). Эти заболевания могут предшествовать или одновременно присутствовать при РП.

Рецидивирующий полихондрит не имеет патогномоничных клинических, рентгенологических, и гистопатологических признаков, и диагноз устанавливается на основании комплекса клинических проявлений, лабораторных и радиологи-

✉ *Новик Геннадий Айзикович,* e-mail: ga_novik@mail.ru.

ческих данных, а также биопсии хрящевой ткани. Известными диагностическими критериями являются оригинальные так называемые Макэдэм-(Mc Adam) критерии. Для постановки диазноза РП необходимо три и более клинических признака, а J.M. Damiani и соавт. (1979) дополнили эти критерии, включив гистологическое подтверждение и ответ на терапию (таблица).

Рисунок. Ассоциация рецидивирующего полихондрита с системными заболеваниями
Figure. Systemic diseases associated with relapsing polychondritis

Для диганостики РП у детей также используются критерии Damiani. Несмотря на то что у детей РП встречается редко, описано более 44 случаев в англоязычной литературе. В детстве наибольшую тяжесть представляет поражение дыхательных путей (трахея, гортань). Эндотрахеальная интубация, бронхоскопия и биопсия могут послужить триггерами заболевания. Также в литературе отмечено, что дебют заболевания в детстве чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. В отличие от взрослых у детей РП реже ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями [6–8].

Таблица
Table

Критерии диагностики рецидивирующего полихондрита
Criteria for diagnosing relapsing polychondritis

Автор Author	Критерии Criteria
L.P. McAdam et al.	Рецидивирующий хондрит обеих ушных раковин Неэрозивный воспалительный полиартрит Хондрит носовых хрящей Воспаление глазных структур: конъюнктивит, кератит, склерит, увеит Хондрит дыхательных путей: гортанные, трахеальные хрящи Кохлеарные и (или) вестибулярные повреждения: нейросенсорная потеря слуха, шум в ушах, головокружение Relapsing chondritis of both auricles Non erodible inflammatory polyarthritis Chondritis of nasal cartilages Eye inflammation: conjunctivitis, keratitis, scleritis, uveitis Chondritis of respiratory passages: laryngeal, tracheal cartilage Cochlear or vestibular damages: sensory neural hearing loss, ringing in the ears, dizziness
L.P. McAdam et al. [9]	Три из шести критериев для диагностики Three out of six criteria are necessary for a diagnostic assessment
J. M. Damiani et al. [10]	Три из шести критериев Mc Adam et al. [9] или один из шести критериев McAdam et al. [9] и положительное гистологическое подтверждение или два из шести критериев McAdam et al. [9] и ответ на кортикостероид или дапсон Three out of six McAdam et al. [9] criteria or one out of six McAdam et al. [9] criteria and positive histological confirmation or two out of six McAdam et al. [9] criteria and the response to corticosteroid or dapsone

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология РП до сих пор остается дискутабельной. Воспалительный инфильтрат при РП в пораженной ткани является полиморфным и состоит из лимфоцитов (в основном Т-клеток CD4+), макрофагов, нейтрофилов и плазматических клеток. Инфильтрация тканей различными клеточными и гуморальными факторами приводит к высвобождению ферментов, таких как металлопротеиназа межклеточного вещества, и активных форм кислорода (с помощью воспалительных клеток и хондроцитов), что, в конечном счете, приводит к разрушению хряща и других протеогликан-богатых тканей. Основной гипотезой в патофизиологии РП является аутоиммунная реакция, которая первоначально направлена против хряща и далее распространяется на нехрящевые ткани [11].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Этиопатогенез РП представляет собой комбинацию нескольких факторов, включающих в себя генетическую предрасположенность, триггерный фактор и наличие аутоиммунитета. Триггерные факторы могут быть химическими, токсичными и инфекционными агентами или физическими (прямая травма). Недавно сообщалось о случаях РП [12] после травмы ушной раковины и [13] внутривенного введения биологически активных веществ (например, хондроитина и глюкозамина), которые могут оказывать прямое токсическое действие на хрящ. Это говорит о том, что существует прямая связь между травмой и началом аутоиммунных процессов. C.A. Canas и соавт. [14] провели исследование пациентов с РП и показали, что у пациентов с травмой хряща в анамнезе было больше признаков аутоиммунных заболеваний, чем у тех, у кого не было травмы. Следовательно, возможные механизмы РП включают в себя высвобождение криптогенного антигена, распознавание патогенной структуры и метаболические изменения, вызванные травмой [15]. У детей описаны дебюты заболевания после проведения бронхоскопии и эндотрахеальной интубации, которые могут послужить триггером [6].

Вовлечение в патологический процесс хрящевых структур, богатых протеогликаном, при РП объясняется активацией гуморального звена иммунной системы. Используя метод непрямой иммунофлуоресценции, у пациентов с РП [16–18] были выявлены циркулирующие и тканевые антитела против коллагена типа II, IX и XI. Исследования показали, что повышенный уровень специфического для хряща протеина матрилин-1 в сыворотке крови может быть обнаружен у пациентов с РП, особенно в активной фазе [19, 20]. Однако ни антитела антиколлагенового типа (в основном типа II, включая другие типы – IX, X и XI), ни антитела против матрилина-1 не обладают значительной чувствительностью для использования в диагностических целях, поскольку они обнаруживаются у ограниченного количества пациентов и не являются специфическими для РП. Например, сывороточные антитела коллагена типа II, которые обнаружены приблизительно у 30% пациентов с РП, также могут быть диагностированы при ревматоидном артрите [21, 22]. Уровни сывороточного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), макрофагального воспалительного белка бета-1 (MIP-1beta) и IL-8 увеличиваются во время активной фазы заболевания, подчеркивая роль моноцитов и макрофагов и их вовлечение в поврежденные ткани [23].

Помимо антител и гуморального иммунитета, которые играют роль в патогенезе болезни, клеточный иммунитет может поддерживать воспаление в хряще [24–26]. Было показано, что активация Т-клеток приводит к образованию Т-хелперных 1 (Th1) цитокинов, содержащих фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ, IL-8 и макрофагальный воспалительный белок 1 [27, 28]. Можно предположить, что повреждение хряща, содержащего хондроцитарные эпитопы, приводит к высвобождению цитокинов и локальному воспалению с последующим образованием аутоантител у пациента с генетической предрасположенностью [28].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С РП

Из-за отсутствия клинического протокола лечение РП остается эмпирическим, главной целью которого является уменьшение частоты и интенсивности обострения заболевания, а также предотвращение развития необратимых последствий. Трудно оценить эффективность лечения из-за непредсказуемого характера и спонтанного течения заболевания.

В зависимости от клинической картины фармакологические варианты, выбранные для лечения РП, состоят из стероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина и, если они неэффективны, то назначают иммунодепрессанты, такие как метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, дапсон, циклоспорин, микофенолат мофетил [1, 3]. В педиатрической

практике в большинстве описанных случаев пациенты получали лечение в виде комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов, стероидов и метотрексата [7]. Несмотря на большое количество препаратов, используемых для лечения РП, в данной статье рассмотрена только антицитокиновая терапия для больных с РП.

Ингибиторы фактора некроза опухоли-α. Сообщается, что эта группа биологических препаратов наиболее часто была эффективна при РП. Было опубликовано примерно 50 клинических случаев, в основном с применением инфликсимаба и в меньшей степени этанерцепта и адалимумаба. Инфликсимаб – это химерное моноклональное антитело (АТ). Его применение в дозе 3–10 мг/кг каждые 6–8 нед привело к частичной или полной эффективности в более чем 50% случаев при лечении артрита, аурикулярного хондрита, хондрита носовой перегородки, ларинготрахеального хондрита, эписклерита, склерита, включая некротизирующий склерит, язвенный кератит, кожный васкулит, менингит, энцефалит и аортит с уменьшением уровня С-реактивного белка [26–36]. Начало действия было отмечено в течение 1 мес с хорошей безопасностью, за исключением одной смерти в результате сепсиса [29]. Эффективность инфликсимаба сохраняется в среднем от 9 мес до 3 лет [29]. Аналогичный профиль эффективности и толерантности был обнаружен у этанерцепта (препарат, сочетающий в своей структуре два белка: рецептор фактора некроза опухоли человека и Fc-участок человеческого иммуноглобулина G1) при применении 50 мг/нед и для адалимумаба – рекомбинантного моноклонального антитела, пептидная последовательность которого идентична иммуноглобулину G1 человека [29–30, 34–38]. Интересно отметить, что в описанных случаях среди детей при применении инфликсимаба возникали осложнения (инфузионные осложнения, ангионевротический отек), вследствие этого проводилась замена на этанерцепт, и у большинства пациентов получен хороший терапевтический эффект [8].

Антагонист рецептора IL-1 анакинра. Антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA) представляет собой белок, который связывается с клеточной поверхностью рецептора IL-1 (IL-1R) и предотвращает активацию клетки. Опубликовано приблизительно 10 клинических случаев о применении анакинра в режиме 100 мг/сут для лечения РП [29–30, 37, 39–43]. Этот препарат использовался при отсутствии эффекта на анти-ФНОα-терапию.

Анакинра была частично или полностью эффективна в более чем 50% случаев для лечения некротизирующего кожного васкулита, артрита, аурикулярного хондрита, хондрита носовой перегородки, ларинготрахеального хондрита и нескольких офтальмологических заболеваний [29–30, 37, 39–41, 43]. Однако в исследовании, опубликованном G. Moulis и соавт., анакинра была неэффективна у двух пациентов [30].

Ингибитор ко-стимулирующего сигнального пути активации Т-лимфоцитов абатацепт. Абатацепт представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4-цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), соединенного с модифицированным Fc-фрагментом иммуноглобулина G1 человека. Он связывается с молекулами CD80 и CD86 и предотвращает активацию Т-клеток. Опубликовано три клинических случая РП с частичной или полной эффективностью абатацепта по данным G. Moulis и соавт. [30, 44]. Совсем недавно S.L. Peng и соавт. сообщили о своем опыте применения абатацепта в открытом проспективном исследовании с участием четырех пациентов с РП [45]. Абатацепт применялся в дозе 125 мг подкожно еженедельно на протяжении 24 нед, однако два пациента прекратили лечение до окончания курса: один пациент прекратил терапию из-за ухудшения легочного и неврологического заболевания, а второй – из-за ухудшения легочного заболевания и орбитальной псевдоопухоли [45]. Тем не менее три из четырех пациентов продемонстрировали улучшение клинической картины хондрита по данным оценки с использованием балльной системы. Абатацепт хорошо переносился, однако наиболее распространенным нежелательным явлением была реакция на месте инъекции. Несмотря на ограниченность этих данных, ученые предполагают, что абатацепт может быть эффективным, по меньшей мере, для хондрита и воспалительного артрита при РП. Необходимы дальнейшие исследования этого препарата при РП при исключении пациентов с легочным поражением [45].

Анти-интерлейкин-6 рецептор моноклонального АТ тоцилизумаб. Тоцилизумаб (8 мг/кг/мес) представляет собой гуманизированное моноклональное АТ против рецептора IL-6 (IL-6R). Он нейтрализует активность IL-6. Примерно 10 клинических случаев опубликовано о применении тоцилизумаба для лечения РП [30, 46–51]. Этот препарат был эффективен при рефрактерном РП-ассоциированном артрите, носовом хондрите, аурикулярном хондрите, ларинготрахеальном хондрите, воспалительных заболеваниях глаз и аортите [30, 46–51]. В публикации Z.S. Wallace и соавт. выдвинута гипотеза, что ключ к возмож-

ной терапевтической эффективности тоцилизумаба – это обнаружение чрезвычайно высокой концентрации IL-6 в сыворотке крови, и он как ингибитор будет более эффективен, чем другие биологические препараты [48]. Дальнейшие исследования блокады IL-6R при РП помогут идентифицировать подгруппы болезней, которые смогут реагировать на лечение тоцилизумабом.

В-клеточная терапия: ритуксимаб. Ритуксимаб – это химерное моноклональное АТ против белка CD20, которое способствует лизису В-клеток. После публикации двух клинических случаев ученые предположили, что ритуксимаб может быть эффективным при хондрите и аортите, связанном с РП у пациентов, рефрактерным к терапии анти-ФНО-α [52, 53]. Однако ритуксимаб не был эффективным в ретроспективном исследовании, состоящем из девяти пациентов. Им проводилось длительное лечение высокими дозами стероидов, и пациенты не ответили, по крайней мере, на два иммунодепрессанта. Клиническая картина пациентов незначительно улучшилась при использовании ритуксимаба [54]. В литературе описан случай применения ритуксимаба у ребенка с РП. В ходе данного наблюдения был получен положительный эффект в результате лечения, что доказывает необходимость проведения исследований [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно отметить, что применение антицитокиновых препаратов при РП по-прежнему ограничено и отличается различным эффектом. Клинические профили пациентов с РП, включенных в эти публикации, различаются между исследованиями. Например, в серии клинических случаев, опубликованных G. Leroux и соавт., пациенты, получавшие ритуксимаб, были невосприимчивыми к высоким дозам стероидов и не реагировали, по меньшей мере, на два иммунодепрессанта, в то время как в публикации G. Moulis и соавт. биологические препараты часто назначались в качестве иммунодепрессанта первой линии [30, 54]. Конечные точки лечения также отличаются от одной публикации к другой. Следовательно, невозможно сделать определенный вывод об эффективности использования биологических препаратов при РП.

Диагностика РП у детей затруднена, с одной стороны, в связи с особенностями эволюции клинической картины, а с другой стороны, наличием различных фенотипов и эндотипов заболевания, отличающихся от взрослой популяции. Современные генноинженерные биологические препараты эффективно подавляют аутоиммунное воспаление, однако полностью заменить цитостатическую терапию у больных с РП не могут. Лучшее понимание этиопатогенеза этой болезни и создание международного междисциплинарного сотрудничества будут способствовать проведению большего количества контролируемых исследований, необходимых для подготовки рекомендаций лечения рецидивирующего полихондрита.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Letko E., Zafirakis P., Baltatzis S. et al. Relapsing polychondritis: A clinical review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2002; 31 (6): 384–395. DOI:10.1053/sarh.2002.32586.
2. Kent P.D., Michet Jr.C.J., Luthra H.S. Relapsing polychondritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2004; 16 (1): 56–61. DOI:10.1097/00002281-200401000-00011.
3. Lahmer T., Treiber M., von Werder A. et al. Relapsing polychondritis: an autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev*. 2010; 9 (8): 540–546. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.02.016.
4. Chopra R., Chaudhary N., Kay J. Relapsing polychondritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2013; 39 (2): 263–276. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.03.002.
5. Longo L., Greco A., Rea A. et al. Relapsing polychondritis: a clinical update. *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15 (6): 539–543. DOI:10.1016/j.autrev.2016.02.013.
6. Rafeq S., Trentham D., Ernst A. Pulmonary manifestations of Relapsing Polychondritis. *Clin. Chest. Med*. 2010; Sep. 31 (3): 513–518. DOI:10.1016/j.ccm.2010.04.004.
7. Belot A., Duquesne A., Job-Deslandre C. et al. Pediatric-Onset Relapsing Polychondritis: case series and systematic review. *J. Pediatr*. 2010; Mar. 156 (3): 484–489. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.045.
8. Fonseca A.R., de Oliveira S.K., Rodrigues M.C. et al. Relapsing polychondritis in childhood: three case reports, comparison with adulthood disease and literature review. *Rheumatol. Int*. 2013; Jul. 33 (7): 1873–1878. DOI: 10.1007/s00296-011-2336-6.
9. McAdam L.P., O'Hanlan M.A., Bluestone R. et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976; 55: 193–215.
10. Damiani J.M., Levine H.L. Relapsing polychondritis-report of ten cases. *Laryngoscope*. 1979; 89: 929–946.
11. Arnaud L., Mathian A., Haroche J. et al. Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update. *Autoimmu-*

nity Reviews. 2014; 13 (2): 90–95. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.07.005.
12. Alissa H., Kadanoff R., Adams E. Does mechanical insult to cartilage trigger relapsing polychondritis? *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2001; 30: 311. DOI: 10.1080/030097401753180426.
13. Berger R. Polychondritis resulting from intravenous substance abuse. *Am. J. Med*. 1988; 85: 415–417.
14. Canas C.A., Gomez A.R., Echeverri A.F. et al. Patients with relapsing polychondritis and previous cartilage trauma present more autoimmunity phenomena. *Rheumatology International*. 2012; 32: 541–543. DOI: 10.1007/s00296-010-1686-9.
15. Canas C.A., Bonilla Abadia F. Local cartilage trauma as a pathogenic factor in autoimmunity (one hypothesis based on patients with relapsing polychondritis triggered by cartilage trauma). *Autoimmune Diseases*. 2012; 2012: 1–3. DOI: 10.1155/2012/453698.
16. Yang C.L., Brinckmann J., Rui H.F. et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polychondritis. *Archives of Dermatological Research*. 1993; 285: 245–249.
17. Foidart J.M., Abe S., Martin G.R. et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *New England Journal of Medicine*. 1978; 299: 1203–1207. DOI: 10.1056/nejm197811302992202.
18. Giroux L., Paquin F., Guerard-Desjardins M.J. et al. Relapsing polychondritis: an autoimmune disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1983; 13: 18–27. DOI: 10.1016/0049-0172(83)90005-7.
19. Saxne T., Heinegard D. Involvement of nonarticular cartilage, as demonstrated by release of a cartilage-specific protein, in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989; 32: 1080–1086. DOI: 10.1002/anr.1780320905.
20. Saxne T., Heinegard D. Serum concentrationsof two cartilage matrix proteins reflecting different aspects of cartilage turnover in relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 294–296. DOI: 10.1002/art.1780380224.
21. Foidart J.M., Abe S., Martin G.R. et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *New England Journal of Medicine*. 1978; 299 (22): 1203–1207. DOI:10.1056/nejm197811302992202.
22. Terato K., Shimozuru Y., Katayama K. et al. Specificity of antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33 (10): 1493–5000. DOI:10.1002/art.1780331006.
23. Stabler T., Piette J.C., Chevalier X. et al. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (11): 3663–3667. DOI: 10.1002/art.20613.
24. Saxne T., Heinegard D. Involvement of nonarticular cartilage, as demonstrated by release of a cartilage-specific protein, in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989; 32: 1080–1086. DOI: 10.1002/anr.1780320905.
25. Buckner J.H., van Landeghen M., Kwok W.W. et al. Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 238–244. DOI: 10.1002/art.10030.
26. Rajapakse D.A., Bywaters E.G. Cell-mediated immunity to cartilage proteoglycan in relapsing polychondritis. *Clin. Exp. Immunol*. 1974; 16: 497–502.
27. Kraus V.B., Stabler T., Le E.T. et al. Urinary type II collagen neoepitopeasan outcome measure for relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2942–2948. DOI: 10.1002/art.11281.
28. Stabler T., Piette J.C., Chevalier X. et al. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 366–370. DOI: 10.1002/art.20613.
29. Kemta Lekpa F., Kraus V.B., Chevalier X. Biologics in relapsing polychondritis: a literature review. *Semin. Arthritis Rheum*. 2012; 41 (5): 712–719. DOI:10.1016/j.semarthrit.2011.08.006.
30. Moulis G., Sailler L., Pugnet G. et al. Biologics in relapsing polychondritis: a case series. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2013; 31 (6): 937–939.
31. Garcia-Egido A., Gutierrez C., de la Fuente C. Relapsing polychondritis-associated meningitis and encephalitis: response to infliximab. *Rheumatol. Oxf*. 2011; 50 (9): 1721–1723. DOI: 10.1093/rheumatology/ker184.
32. Firinu D., Frau A., Pisanu M. et al. An uncommon association of antiphospholipid syndrome, selective IgA deficiency and resistant-to-treatment relapsing polychondritis: efficacy of infliximab. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2012; 26 (4): 785–788.
33. Kondo T., Fukuta M., Takemoto A. et al. Limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation: a case report and review of the literature. *Nagoya J. Med. Sci*. 2014; 76 (3–4): 361–368.
34. Lee H.C., Tsai T.F. Relapsing polychondritis-like ear disease responding to etanercept in two patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 64 (5): 1006–1007. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.12.020.
35. Nakamura H., Suzuki T., Nagaoka K. et al. Efficacy of adalimumab for a refractory case of relapsing polychondritis with reduction of pro-inflammatory cytokines. *Mod. Rheumatol*. 2011; 21 (6): 665–668. DOI: 10.1007/s10165-011-0453-4.
36. Navarrete V.M., Lebron C.V., de Miera F.J. et al. Sustained remission of pediatric relapsing polychondritis with adalimumab. *J. Clin. Rheumatol*. 2014; 20 (1): 45–46. DOI: 10.1097/rhu.0000000000000063.
37. Vitale A., Sota J., Rigante D. et al. Relapsing polychondritis: an update on pathogenesis, clinical features, diagnostic tools, and therapeutic perspectives. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2016; 18 (1): 3. DOI: 10.1007/s11926-015-0549-5.
38. Adamson R., Yazici Y., Katz E.S. et al. Fatal acute necrotizing eosinophilic myocarditis temporally related to use

of adalimumab in a patient with relapsing polychondritis. *J. Clin. Rheumatol.* 2013; 19 (7): 386–389. DOI: 10.1097/rhu.0b013e3182a701cb.
39. Vounotrypidis P., Sakellariou G.T., Zisopoulos D. Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatol. Oxf.* 2006; 45 (4): 491–492. DOI: 10.1093/rheumatology/kel041.
40. Wendling D., Govindaraju S. Prati C. et al. Efficacy of anakinra in a patient with refractory relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine.* 2008; 75 (5): 622–624. DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.02.011.
41. Buonuomo P.S., Bracaglia C., Campana A. et al. Relapsing polychondritis: new therapeutic strategies with biological agents. *Rheumatol Int.* 2010; 30 (5): 691–693. DOI: 10.1007/s00296-009-0981-9.
42. Chauffier K., London .J, Beaudouin C. et al. Indications of anakinra. *Presse Med.* 2009; 38 (5): 799–807. DOI: 10.1016/j.lpm.2009.01.012.
43. Moore G.H., Rootman D.B., Roybal N. et al. Orbital relapsing polychondritis: a unique presentation, complication, and treatment. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 32 (2): 34–36. DOI: 10.1097/iop.0000000000000222
44. Moulis G., Sailler L., Astudillo L. et al. Abatacept for relapsing polychondritis. *Rheumatol. Oxf.* 2010; 49 (5): 1019. DOI:10.1093/rheumatology/kep436.
45. Peng S.L., Rodriguez D. Abatacept in relapsing polychondritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (8): 1427–1429. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203319
46. Kawai M., Hagihara K., Hirano T. et al. Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis. *Rheumatol. Oxf.* 2009; 48 (3): 318–319. DOI: 10.1093/rheumatology/ken468.
47. Narshi C.B., Allard S.A. Sustained response to tocilizumab, anti-IL-6 antibody, following anti-TNF-alpha failure in a patient with relapsing polychondritis complicated by aortitis. *Rheumatol. Oxf.* 2012; 51 (5): 952–953. DOI: 10.1093/rheumatology/ker451.
48. Wallace Z.S., Stone J.H. Refractory relapsing polychondritis treated with serial success with interleukin 6 receptor blockade. *J. Rheumatol.* 2013; 40 (1): 100–101. DOI: 10.3899/jrheum.120381.
49. Plunkett M., Lamont D., Brooker J. et al. Relapsing polychondritis: response to tocilizumab and association with colitis. *J. Clin. Rheumatol.* 2013; 19 (7): 415–417. DOI:10.1097/rhu.0b013e3182a6fec9.
50. Weber E., Gaultier J.B., Paul S. et al. Sustained response with tocilizumab in a case of refractory relapsing polychondritis. *Rev. Med. Interne.* 2014; 35 (3): 196–198. DOI: 10.1016/j.revmed.2013.02.019.
51. Stael R., Smith V., Wittoek R. et al. Sustained response to tocilizumab in a patient with relapsing polychondritis with aortic involvement: a case based review. *Clin Rheumatol.* 2015; 34 (1): 189–193. DOI: 10.1007/s10067-014-2670-7.
52. Ratzinger G., Kuen-Spiegl M., Sepp N. Successful treatment of recalcitrant relapsing polychondritis with monoclonal antibodies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (4): 474–475. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02923.x.
53. McCarthy E.M., Cunnane G. Treatment of relapsing polychondritis in the era of biological agents. *Rheumatol. Int.* 2010; 30 (6): 827–828. DOI:10.1007/s00296-009-1308-6.
54. Leroux G., Costedoat-Chalumeau N., Brihaye B. et al. Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: a retrospective study of nine patients. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (5): 577–582. DOI:10.1002/art.24366.
55. Abdwani R., Kolethekkat A.A., Al Abri R. Refractory relapsing polychondritis in a child treated with antiCD20 monoclonal antibody (rituximab): first case report. Int. *J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012; Jul. 6 (7): 1061–1064. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.03.026.

Поступила в редакцию 29.03.2018
Подписана в печать 24.04.2018

Халева Екатерина Геннадьевна, ассистент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. SPIN-код: 8658-3590, ORCID: 0000-0002-2220-7745.

Новик Геннадий Айзикович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. SPIN-код: 6289-0209, ORCID: 0000-0002-7571-5460.

Рохлина Фаина Валерьевна, ассистент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ; врач-ревматолог, консультативно-диагностический центр, НИДОИ имени Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0003-2159-2722.

(✉) **Новик Геннадий Айзикович**, e-mail: ga_novik@mail.ru.

УДК 616.72-018.3:616-018.2]-002.77-039-085.276
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-167–174
For citation: Khaleva E.G., Novik G.A., Rokhlina F.V. Pathogenetic mechanisms of biological agents in managing of relapsing polychondritis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 167–174.

Pathogenetic mechanisms of biological agents in managing of relapsing polychondritis

Khaleva E.G.[1], Novik G.A.[1], Rokhlina F.V. [1, 2]

[1] *Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit*
2, Litovskaya Str., Saint-Petersburg, 194353, Russian Federation

[2] *Research Children's Orthopedic Institute named after G.I. Turner*
64-68, Parkovaya Str., Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russian Federation

ABSTRACT

Relapsing polychondritis (RPC) is an autoimmune disease characterized by the inflammation of cartilaginous tissues and other proteoglycan rich tissues. A concomitant disease, particularly myelodysplasia or systemic autoimmune disease can be detected in one-third of the patients with RPC. Unlike adults in children, RPC is less often associated with other autoimmune diseases. The diagnosis of RPC is established using the criteria of Mc Adam (1976) or Damiani (1979). The basis of the pathogenesis of RPC is an autoimmune reaction, which is initially directed against cartilage and then spreads to non-cartilaginous tissues. One of the elements in the pathogenesis of RPC is the mechanical trauma of cartilage, resulting in the release of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha, interferon-γ, interleukin-8, and macrophage inflammatory protein 1) and local inflammation followed by the formation of autoantibodies in a patient with a genetic predisposition. In the treatment of RPC, steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine are used and, if they are ineffective, immunosuppressants are prescribed. The most effective anti-cytokine drugs used in the treatment of RPC are tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) inhibitors, IL-1 receptor antagonists, an inhibitor of the co-stimulatory pathway of T-lymphocyte activation, monoclonal antibodies against the IL-6 receptor. Given the fact that management of these patients is very complex, the aim of the study is to review available data on pathogenetic mechanisms of biological agents in managing of relapsing polychondritis.

Key words: relapsing polychondritis, clinics, etiopathogenesis, biological agents.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 29.03.2018
Accepted 24.04.2018

Khaleva Ekaterina G., Assistant, Department of Paediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Novik Gennadiy A., DM, Professor, Head of the Department of Paediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Rokhlina Faina V., Assistant, Department of Paediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Rheumatologist, Research Children's Orthopedic Institute named after G.I. Turner, Saint-Petersburg, Russian Federation.

(✉) **Novik Gennadiy A.**, e-mail: ga_novik@mail.ru.

УДК 616.34-007.43-031:611.957]-007.271-053.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-175–180
Для цитирования: Аксельров М.А., Храмова Е.Б., Евдокимов В.Н., Шайтарова А.В., Столяр А.В. Ущемленная паховая грыжа у детей с нарушением формирования пола. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 175–180.

Ущемленная паховая грыжа у детей с нарушением формирования пола

Аксельров М.А.[1, 2], Храмова Е.Б.[1], Евдокимов В.Н.[1], Шайтарова А.В.[1], Столяр А.В.[2]

[1] *Тюменский государственный медицинский университет (ТГМУ)*
Россия, 625048, г. Тюмень, ул. Одесская, 38

[2] *Областная клиническая больница (ОКБ) № 2*
Россия, 625048, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75

РЕЗЮМЕ

Наиболее частой хирургической патологией детского возраста, с которой приходится сталкиваться врачам всех специальностей, являются паховые грыжи. В лечении этой патологии применяются как открытый способ, так и лапароскопическая хирургия. Ущемление грыжи, проявляющееся внезапным или постепенным сдавлением ее содержимого в воротах, является опасным осложнением.

Нарушение формирования пола – состояние, связанное с клинико-биохимическим проявлением несоответствия между генетическим, гонадным и фенотипическим полом ребенка. Традиционно для описания данного состояния используется термин «гермафродитизм». Различают гермафродитизм истинный (гонадальный) и ложный (наличие признаков, противоположных гонадальному полу субъекта). Истинный гермафродитизм – редкое заболевание. К ложному женскому гермафродитизму относят состояния, при которых определяются женский кариотип и гонады, присущие женскому полу, – наличие яичников. А вот наружные половые органы имеют бисексуальное строение. Наиболее частой причиной ложного женского гермафродитизма является врожденная дисфункция коры надпочечников.

По данным ряда авторов, частой причиной амбисексуальности гениталий у новорожденных является смешанная дисгенезия гонад – состояние, при котором у фенотипических мужчин или женщин с одной стороны имеется яичко, а с другой – гонадальный тяж, расположенный либо в широкой связке, либо на тазовой стенке и состоящий из стромы яичника. При рождении наружные гениталии, как правило, представляют собой половой член, урогенитальный синус и в различной степени сращенные в мошонку половые губы.

Оценка локального статуса пациента с нарушением формирования пола при возникновении хирургической патологии – непростая задача, поскольку внешний вид наружных гениталий у XX- и XY-субъектов одинаков. В 2015 г. по поводу ущемленной паховой грыжи в отделении детской хирургии № 1 ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени получали лечение двое детей с нарушением формирования пола. Трудности в интерпретации интраоперационных данных побудили нас к описанию данных случаев.

Ключевые слова: паховая грыжа, ущемление, амбисексуальность, гермафродитизм, дисгенезия гонад, герниорафия, ребенок.

✉ *Евдокимов Владимир Николаевич*, e-mail: evn-tym@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой хирургической патологией детского возраста, с которой приходится сталкиваться врачам всех специальностей, являются паховые грыжи. Заболеваемость этой патологией у детей, по данным разных авторов, достигает 1–5% [1, 2]. В лечении этой патологии применяются как открытый способ, так и лапароскопическая хирургия. И те, и другие методы имеют различные модификации. Основная задача – разобщение брюшной полости и необлитерированного влагалищного отростка брюшины [3–6]. Ущемление грыжи, проявляющееся внезапным или постепенным сдавлением ее содержимого в воротах, является опасным осложнением. Риск ущемления и странгуляции при паховой грыже существенно выше у детей первых 3 мес жизни и варьирует, по данным разных авторов, в пределах 28–31% [7]. Совершенствование анестезиолого-реанимационного обеспечения и внедрение новых методик операций позволяют в настоящее время рекомендовать выполнение операции по установке диагноза, а не выжидать, когда ребенок подрастет [8].

Нарушение формирования пола – состояние, связанное с клинико-биохимическим проявлением несоответствия между генетическим, гонадным и фенотипическим полом ребенка. Традиционно для описания данного состояния используется термин «гермафродитизм». В биологии под гермафродитизмом понимают одновременное или последовательное наличие мужских и женских половых признаков и репродуктивных органов у раздельнополых организмов. Термин «гермафродитизм» произошел от слияния имен двух греческих богов – Гермеса (Hermes, бог мужской силы и сексуальности) и Афродиты (Afrodite, богиня женской красоты, любви и сексуальности). Так как при рождении ребенка с неправильным строением наружных половых органов половую принадлежность без дополнительных исследований определить сложно, этот термин также стали применять для описания данного клинического состояния в медицине, подчеркивая неопределенность, двойственность пола [9].

Различают гермафродитизм истинный (гонадальный) и ложный (наличие признаков, противоположных гонадальному полу субъекта). Истинный гермафродитизм – редкое заболевание. У истинных гермафродитов обычно имеются матка, трубы, свод влагалища. При наличии яичка матка формируется однорогой («половина матки») со стороны оставшегося яичника. Вторичные половые признаки обычно имеют элементы обоих полов, в той или иной мере развитые молочные железы и оволосение по мужскому типу [10].

К ложному женскому гермафродитизму относят состояния, при которых определяются женский кариотип 46XX и гонады, присущие женскому полу, – яичники. А вот наружные половые органы имеют бисексуальное строение. У больных отмечается различная степень вирилизации наружных гениталий: от незначительного увеличения клитора до формирования половых органов, близких по строению с мужскими. Наиболее частой причиной ложного женского гермафродитизма (или нарушения формирования пола у XX-субъектов) является врожденная дисфункция коры надпочечников – группа наследственных заболеваний, в основе которых лежит дефект ферментов, принимающих участие в синтезе кортизола [11].

Дифференциальный диагноз различных форм ложного мужского гермафродитизма чрезвычайно сложен, поэтому выбор половой принадлежности решается в основном в пользу женского пола, априори подразумевая, что большинство случаев ложного мужского гермафродитизма обусловлены нечувствительностью к андрогенам и плохой адаптацией в мужском поле. Выбор женского пола требует феминизирующей коррекции наружных гениталий и обязательного удаления гонад в максимально раннем возрасте. Лишь в некоторых случаях (при достаточно удовлетворительном развитии кавернозных тел полового члена) ребенка возможно адаптировать в мужском поле.

По данным ряда авторов, частой причиной амбисексуальности гениталий у новорожденных является смешанная дисгенезия гонад – состояние, при котором у фенотипических мужчин или женщин с одной стороны имеется яичко, а с другой – гонадальный тяж, расположенный либо в широкой связке, либо на тазовой стенке и состоящий из стромы яичника. У большинства больных обнаруживается мозаицизм 45X0/46XY, но клинические проявления выходят за рамки определяемых этой аберрацией хромосом. При рождении наружные гениталии, как правило, представляют собой половой член, урогенитальный синус и в различной степени сращенные в мошонку половые губы. Почти всегда есть матка, влагалище и, по крайней мере, одна маточная труба. Яичко у большинства больных расположено интраабдоминально; лиц с яичком в паху или в мошонке регистрируют в мужском паспортном поле.

Верификация диагноза у пациентов с различными нарушениями формирование пола,

выбор паспортного пола, дальнейшая терапевтическая тактика являются сложной междисциплинарной проблемой, в решении которой принимают участие детские эндокринологи, урологи, гинекологи, психологи, специалисты лабораторной и инструментальной диагностики, генетики.

Оценка локального статуса пациента с нарушением формирования пола при возникновении хирургической патологии – непростая задача, поскольку внешний вид наружных гениталий у ХХ и ХУ-субъектов одинаков. Не всегда возможно сочетать оценку местного статуса с доступными способами оценки внутренних гениталий (ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография) у детей, поступающих в неотложном порядке. В 2015 г. по поводу ущемленной паховой грыжи в отделении детской хирургии № 1 ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени получали лечение двое детей с нарушением формирования пола. Трудности в интерпретации интраоперационных данных побудили нас к описанию данных случаев.

Клинический случай 1. Пациент С., 8 мес, доставлен в стационар с жалобами родителей на беспокойство. Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне ожирения III степени, субклинического гипотиреоза, двое срочных программированных индуцированных родов в 39–40 нед. Масса тела при рождении 4 640 г, рост 57 см. Оценка по шкале Апгар 6–7 баллов. При рождении определено интерсексуальное строение наружных гениталий: недоразвитие пениса (гипертрофия клитора), наружное отверстие уретры открывается на нижней трети ствола пениса. В больших половых губах (расщепленной мошонке) справа пальпируется яичко, слева гонада не пальпируется. Кариотип 46ХУ. УЗИ органов мошонки и малого таза: правое яичко 1,5 × 0,9 1,1 см, в процессе исследования лоцируется в мошонке и паховом канале на фоне свободной жидкости. Левое яичко в мошонке и паховом канале не лоцируется. Дополнительных образований в паховом канале не найдено. Предстательная железа 0,8 × 0,5 × 0,6 см, контуры ровные, форма обычная. Парапростатическая клетчатка не изменена. Семенные пузырьки не лоцируются. Слева в малом тазу лоцируется гонада 0,8 × 0,5 × 0,7 см, с четким ровным контуром, по эхоструктуре и расположению напоминающая яичник. На основании клинических данных, результатов исследования гормонального профиля, данных инструментального обследования верифицирован диагноз «Нарушение формирования пола 46ХУ. Смешанная дисгенезия гонад. Промежностная гипоспадия. Паховый крипторхизм слева». Ребенок зарегистрирован в мужском паспортном поле.

При поступлении в стационар отмечаются отсутствие мошонки, гипертрофия клитора III степени и наличие наружного отверстия уретры у основания клитора. Справа (область большой половой губы) в паховой области определяется болезненное образование «тестоватой» консистенции. С диагнозом «Ущемленная паховая грыжа» ребенок оперирован в экстренном порядке. Выполнена ревизия пахового канала справа. Обнаружено, что содержимым грыжевого мешка являются петля тонкой кишки, левая маточная труба и яичник. Учитывая операционную находку, после грыжесечения ребенку выполнена диагностическая лапароскопия, на которой обнаружена левая маточная труба с придатком. Матка четко не определяется. Под мочевым пузырем слева направо проходит семявыносящий проток, уходящий в правый паховый канал. Туда же уходят правые яичниковые вены. Правое внутреннее паховое кольцо облитерировано.

В послеоперационном периоде ребенок продолжил наблюдение у детского эндокринолога. Планируется выполнение хирургической коррекции пола в условиях специализированного медицинского центра.

Клинический случай 2. Ребенок К., 7 мес, паспортный пол – мужской, поступил в экстренном порядке с жалобами на беспокойство. От первой беременности, протекавшей на фоне морбидного ожирения, гестационного сахарного диабета. Масса тела при рождении 3 250 г. При рождении – интерсексуальное строение наружных гениталий (III степень вирилизации по Prader), при осмотре гонады в больших половых губах (расщепленной мошонке) и паховых каналах не определены. Кариотип 46ХУ. УЗИ малого таза: производные мюллеровых протоков не лоцируются. На 1-й нед жизни выполнен мультистероидный анализ методом тандемной масс-спектрометрии (лаборатория наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»), исключены врожденные нарушения стероидогенеза. Для исключения неполной формы тестикулярной феминизации в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий детского возраста ФГБУ «Эндокринологический научный центр» выполнено прямое секвенирование гена андрогенового рецептора: нарушений нуклеотидной последовательности нет. Со 2-й нед жизни у ребенка в большой половой губе (расщеплен-

ной мошонке) справа пальпируется гонада. Верифицирован диагноз «Нарушение формирования пола 46XY. Дисгенезия гонад». Ребенку присвоен мужской паспортный пол.

При поступлении в стационар правое яичко определяется в мошонке, в левой половине мошонки пальпируется «тестовидной» консистенции образование, левой паховой области плотно-эластичное болезненное образование. С диагнозом «Ущемленная паховая грыжа слева» ребенок поднят в операционную. При ревизии левой паховой области обнаружено, что содержимым грыжевого мешка является маточная труба с придатком. После вправления органов в брюшную полость выполнена диагностическая лапароскопия. Обнаружено, что у ребенка слева имеется сформированная маточная труба с придатком, хотя самой матки нет. Справа обнаружен семявыносящий проток, уходящий в паховый канал. Внутреннее паховое кольцо справа закрыто.

Послеоперационный период протекал без особенностей. В возрасте 9 мес гонада справа в расщепленной мошонке не определяется. Ребенку выполнена стимуляционная проба с хорионическим гонадотропином, уровень тестостерона через 24 ч после стимуляции повышен. Пробная терапия трансдермальным препаратом тестостерона продемонстрировала хорошую чувствительность тканей к андрогенам. Таким образом, подтверждена правильность выбора мужского паспортного пола. На 2-м году жизни в условиях специализированного медицинского центра выполнens орхидопексия справа и удаление мюллеровых производных, планируется пластика наружных гениталий.

Из анализа приведенных наблюдений сделаны следующие выводы:

У пациентов с ущемленной паховой грыжей в сочетании с нарушением половой дифференцировки предпочтительнее лапароскопический метод оперативного лечения. Если же грыжесечение выполнено открытым способом, необходимо решать вопрос о проведении диагностической лапароскопии при окончании хирургического вмешательства или, если по каким-либо причинам это невозможно, в плановом порядке.

В отдельных случаях детям с интерсексуальным строением наружных гениталий в комплексе диагностических методов с целью верификации диагноза и определения паспортного пола целесообразно рекомендовать проведение плановой диагностической лапароскопии с видеофиксацией хода операции и возможной биопсией гонад.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Аксельров М.А. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Храмова Е.Б. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Евдокимов В.Н. – разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи. Шайтарова А.В., Столяр А.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Михельсон В.А. Хирургические болезни у детей. М.: Медицина, 1998: 704. [Isakov Yu.F., Stepanov E.A., Mikhelson V.A. Surgical diseases in children. M.: Medicine Publ., 1998: 704 (in Russ.)].
2. Ашкрафт К.У., Холкомб Д.У. Детская хирургия. 5-е изд. Остли: 669–671. [Ashkraft K.U., Kholkomb D.U. Children's surgery. 5th ed. Ostly: 669–671 (in Russ.)].
3. Эндо М., Ватанабе Т., Накано М. и др. Лапароскопическое экстраперитонеальное лечение паховой грыжи у детей: одноуровневый опыт 1257 операций в сравнении с чрезкожной герниорафией. *Эндоскопическая хирургия.* 2009; 23: 1706–1712. [Endo M., Watanabe T., Nakano M. et al. Laparoscopic extraperitoneal treatment of inguinal hernia in children: a one-level experience of 1257 operations in comparison with percutaneous herniorаphy. *Endoskopicheskaya khirurgiya –Endoscopic Surgery.* 2009; 23: 1706–1712 (in Russ.)].
4. Левит М., Ферракцио Д, Арбесан М. и др. Вариабельность хирургической техники лечения паховой грыжи: обзор североамериканских детских хирургов. *Журнал педиатрической хирургии.* 2002; 37: 745–751. [Levit M., Ferraccio D, Arbesan M. et al. The variability of surgical technique for treating inguinal hernia: an overview of North American pediatric surgeons. *Zhurnal pediatricheskoy khirurgii – Journal of Pediatric Surgery.* 2002; 37: 745–751(in Russ.)].
5. Столяр А.В., Аксельров М.А., Сахаров С.П. Врожденная паховая грыжа – как оперировать? *Медицинская наука и образование Урала.* 2016; 17 (2, 86): 111–115. [Stolyar A.V., Aksel'rov M.A., Sakharov S.P. Congenital inguinal hernia – how to operate? *Meditsinskaya nauka i*

obrazovaniye Urala – Medical Science and Education of the Urals. 2016; 17 (2, 86): 111–115 (in Russ.)].
6. Столяр А.В., Аксельров М.А., Сергиенко Т.В. Первый опыт видеоассистированной герниорафии у детей. *Вятский медицинский вестник*. 2015; 2 (46): 113–114. [Stolyar A.V., Aksel'rov M.A., Sergienko T.V. The first experience of video-assisted hernioraphy in children. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2015; 2 (46): 113–114 (in Russ.)].
7. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Красовская Т.В. Абдоминальная хирургия у детей. М.: Медицина, 1988: 34–38. [Isakov Yu.F., Stepanov E.A., Krasovskaya T.V. Abdominal surgery in children. M.: Medicine Publ., 1988: 34–38 (in Russ.)].
8. Аксельров М.А., Столяр А.В., Емельянова В.А. Ущемленная паховая грыжа у детей. *Медицинская наука и образование Урала*. 2017; 1 (89): 133–135. [Aksel'rov M.A., Stolyar A.V., Emelyanova V.A. Injured inguinal hernia in children. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. 2017; 1 (89): 133–135 (in Russ.)].
9. Калинченко Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Новая классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола. Обсуждение международного консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008; 3–4: 48–51. [Kalinchenko N.Yu., Tyulpakov A.N. A new classification of diseases associated with disruption of the formation of sex. Discussion of the international consensus on revision of terminology and classification of hermaphroditism. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2008; 3–4: 48–51 (in Russ.)].
10. Кайбияйнен Т. Генетика человека и наследственные болезни. М.: Гиппократ, 2016: 288. [Kaybiyaynen T. Genetics of man and hereditary diseases. M.: Hippocrates Publ., 2016: 288 (in Russ.)].
11. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями; под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. М., 2014. [Federal clinical guidelines for the management of children with endocrine diseases; ed. Dedov I.I., Petercova V.A. M., 2014 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 29.12.2017
Подписана в печать 24.04.2018

Аксельров Михаил Александрович, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой детской хирургии, ТГМУ; зав. отделением детской хирургии № 1, ОКБ № 2, г. Тюмень.
Храмова Елена Борисовна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой детских болезней , ТГМУ, г. Тюмень.
Евдокимов Владимир Николаевич, канд. мед. наук, ассистент, кафедра детской хирургии, ТГМУ, г. Тюмень.
Шайтарова Анна Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, ТГМУ, г. Тюмень.
Столяр Александр Владимирович, врач-хирург, отделение детской хирургии № 1, ОКБ № 2, г. Тюмень.

(✉) **Евдокимов Владимир Николаевич**, e-mail: evn-tym@mail.ru.

УДК 616.34-007.43-031:611.957]-007.271-053.2
DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-175–180
For citation: Axel'rov M.A., Khramova E.B., Evdokimov V.N., Shaytarova A.V., Stolyar A.V. The restrained inguinal hernia at children with violation a floor form. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 175–180.

The restrained inguinal hernia at children with violation a floor form

Axel'rov M.A.[1, 2], Khramova E.B.[1], Evdokimov V.N.[1], Shaytarova A.V.[1], Stolyar A.V.[2]

[1] *Tyumen State Medical University38 (TSMU), Str. Odesskaya, Tyumen, 625048, Russian Federation*

[2] *Regional Clinical Hospital No.275, Str. Melnikayte, Tyumen, 625048, Russian Federation*

ABSTRACT

The most common surgical pathology of childhood, which is necessary for doctors of all specialties, is the inguinal hernia. In the treatment of this pathology, both open procedure and laparoscopic surgery are used. Infringement of a hernia, manifested by sudden or gradual compression of its contents in the gates, is a dangerous complication.

Violation of the formation of sex - a condition associated with the clinical and biochemical manifestation of the discrepancy between the genetic, gonadal and phenotypic sex of the child. Traditionally, the term "hermaphroditism" is used to describe this state. A distinction is recognized between true hermaphroditism (gonadal) and false hermaphroditism (the presence of signs opposite to the gonadal sex of the subject). True hermaphroditism is a rare disease. False female hermaphroditism is attributed to conditions in which the female karyotype and gonads that are characteristic of the female sex are determined. But the external genitalia have a bisexual structure. The most common cause of false female hermaphroditism is congenital dysfunction of the adrenal cortex.

According to several authors, a frequent cause of amblysexuality of the genitals in newborns is mixed gonadal dysgenesis – a condition in which phenotypic men or women have an egg on one side, and a gonadal cord located either in a wide bundle or on the pelvic wall and consisting from the stroma of the ovary on the other. At birth, the external genitalia are usually the penis, the uro-genital sinus and the labia genitalia, which are intertwined in the scrotum.

Evaluation of the patient's local status with violation of the formation of sex in the occurrence of surgical pathology is not an easy task, since the appearance of the external genitalia in the XX and XY subjects is the same. In 2015, in connection with the injured inguinal hernia in the department of pediatric surgery No. 1, the State Children's Clinical Hospital "OKB No. 2" in Tyumen received treatment for two children with a violation of the formation of sex. Difficulties in interpreting intraoperative data prompted us to describe these cases.

Key words: inguinal hernia, infringement, ambibsexuality, hermaphroditism, gonadal dysgenesis, geriatrics, child.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 29.12.2017
Accepted 24.04.2018

Axel'rov Mikhail A., DM, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, TSMU; Head of the Children's Surgery Department No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russian Federation.
Khramova Elena B., DM, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, TSMU, Tyumen, Russian Federation.
Evdokimov Vladimir N., PhD, Assistant, Department of Pediatric Surgery, TSMU, Tyumen, Russian Federation.
Shaytarova Anna V., PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, TSMU, Tyumen, Russian Federation.
Stolyar Alexsander V., Surgeon, Department of Pediatric Surgery No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Russian Federation.

(✉) **Evdokimov Vladimir N.**, e-mail: evn-tym@mail.ru.

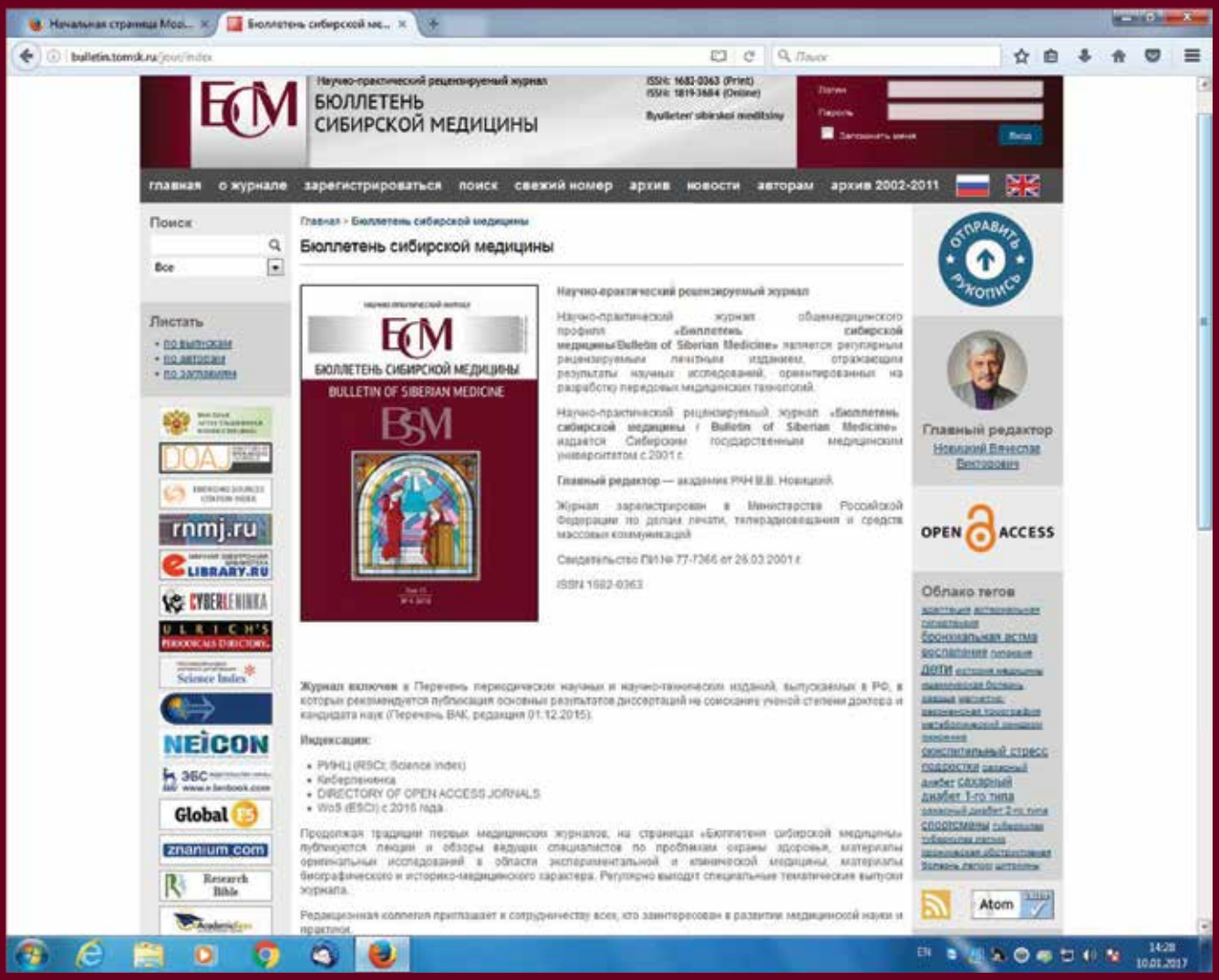
СибГМУ 1888–2018

130 лет высшего медицинского образования в азиатской части России

ТОМСКАЯ КАФЕДРАЛЬНАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Экспозиции музея истории СибГМУ, 2018 г.

bulletin.tomsk.ru



ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)
БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ
2018. Т. 17. № 2. 1–180
Подписной индекс 46319