

**О.В. Стотикова¹, Ю.В. Тихонович², М.Ф. Логачев³,
Е.С. Демина¹**

¹ Российская детская клиническая больница, Москва

² Эндокринологический научный центр МЗ РФ, Москва

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Опыт применения и эффективность глибенкламида при неонатальном сахарном диабете

С учетом опыта наблюдения и лечения детей с неонатальным сахарным диабетом (НСД) в отделении эндокринологии №1 РДКБ уточняются эффективность использования глибенкламида у детей с НСД, обусловленным мутациями в генах *KNJ11* и *ABCC8*, и возможность полной отмены инсулинотерапии при нормализации метаболических нарушений.

Ключевые слова: *неонатальный сахарный диабет, транзиторная форма неонатального сахарного диабета, перманентная форма неонатального сахарного диабета, глибенкламид.*

Контактная информация: *Стотикова Ольга Васильевна. E-mail: stotikol@mail.ru*
© Коллектив авторов, 2014

Термином «неонатальный сахарный диабет» (НСД) обозначают сахарный диабет, манифестировавший у детей в первые 6 мес жизни. Различают перманентную (ПНСД) и транзиторную (ТНСД) формы болезни.

Большинство случаев развития НСД связано с мутациями в генах *KNJ11* и *ABCC8*, кодирующих АТФ-зависимые калиевые каналы (К-каналы), расположенные в панкреатических В-клетках, клетках гладкой и скелетной мускулатуры, нейронах и кардиоцитах.

Клинические проявления НСД: высокий уровень гликемии, дефицит массы тела и роста при рождении, плохая прибавка массы тела в постнатальном периоде; иногда – жалобы на жажду, полиурию, появление «крах-

мальных пятен» на пеленках, рецидивирующее течение грибковой или бактериальной инфекции. Пациентам назначают инсулинотерапию, физиологическую диету.

Для случаев ТНСД характерна более ранняя манифестация: сразу после рождения у ребенка наблюдаются гипергликемия, гипоинсулинемия, дегидратация. Метаболический ацидоз выражен незначительно. Таким детям требуется существенно меньшая начальная доза инсулина, чем пациентам с ПНСД. Отмечают отсутствие островковых аутоантител, которые характерны для манифестации сахарного диабета 1-го типа. У большинства детей с ТНСД в течение года заболевания переходит в фазу ремиссии; у части пациентов выявляют постоянное нарушение толерантности к углево-

O.V. STOTIKOVA, Yu.V. TIKHONOVICH, M.F. LOGACHEV, E.S. DEMINA

Experience gained with glibenclamide and glibenclamide efficacy in the patients with neonatal diabetes mellitus

Based on the experience gained during observation and treatment of the children with neonatal diabetes mellitus (NDM) in Department of Endocrinology No 1 of the Republic Children's Clinical Hospital, glibenclamide efficacy in the children with NDM caused by mutations in *KNJ11* and *ABCC8* genes and possibility of complete discontinuation of insulin therapy subject to normalization of metabolic disorders are ascertained.

Key words: *neonatal diabetes mellitus, transitory neonatal diabetes mellitus, permanent neonatal diabetes mellitus, glibenclamide.*

График 1
Динамика уровня остаточной секреции, гликированного гемоглобина и дозы инсулина у пациентки Н.

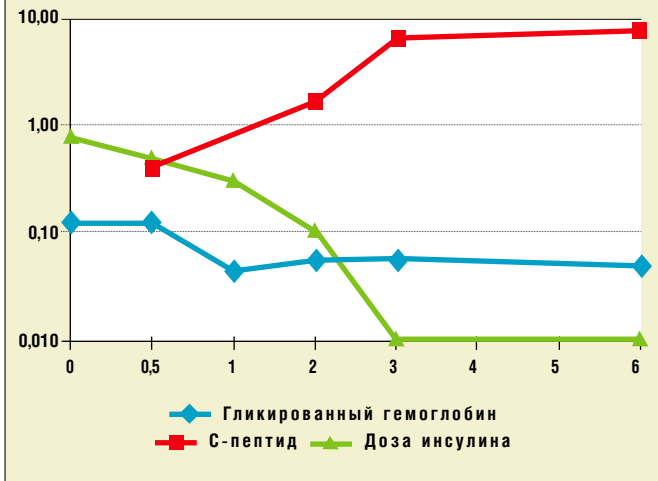
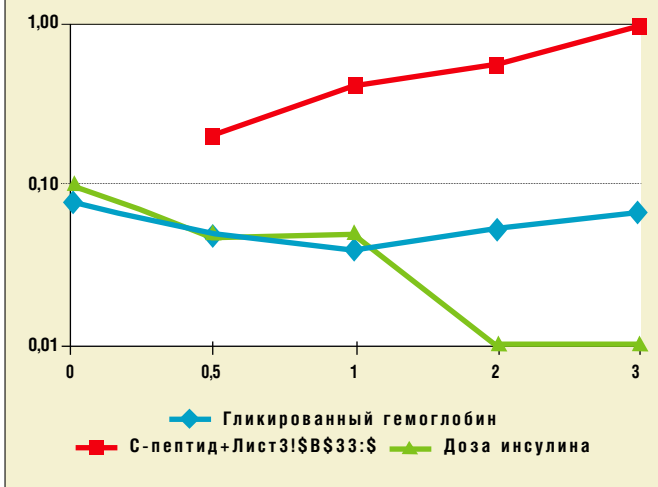


График 2
Динамика уровня остаточной секреции, гликированного гемоглобина и дозы инсулина у пациента В.



дам и/или происходит рецидив болезни в подростковом или взрослом возрасте. Рецидивирующее течение ТНСД обуславливает необходимость длительного наблюдения за больными в период ремиссии.

Пациентам с ПНСД необходима пожизненная сахароснижающая терапия, так как для них характерны увеличение показателей гликемии в динамике и отсутствие периода ремиссии. ПНСД связан с несколькими группами мутаций, в том числе мутациями факторов транскрипции бета-клеток, контролирующей нормальную закладку и развитие поджелудочной железы, мутациями генов проинсулина, а также мутациями, обуславливающими функционирование

АТФ-зависимых К-каналов панкреатических бета-клеток, играющих ключевую роль в секреции инсулина. АТФ-зависимые К-каналы регулируют поток ионов калия через клеточную мембрану, связывая внутриклеточный метаболизм глюкозы с электрическим потенциалом бета-клетки и последующим повышением секреции инсулина. Наличие мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих *KIR6.2* и *SUR1*-субъединицы, вызывает нарушение функции К-каналов и развитие НСД. Это имеет важное практическое значение: 90% больных с доказанными мутациями *Kir6.2* и *SUR1* успешно переходят на прием препаратов сульфонилмочевины. Успех терапии производными сульфаниломочевины у пациентов с мутациями в генах АТФ-зависимых К-каналов во многом зависит от локализации мутации и длительности болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась совместно с ФГУ «Эндокринологический научный центр Минздрава РФ», где исследовали кровь на предмет генетических мутаций у детей с манифестацией сахарного диабета в возрасте до 6 мес. Под нашим наблюдением в течение 3 лет находились 9 пациентов (2 девочки и 7 мальчиков) в возрасте от 1 года до 9 лет с НСД, манифестировавшим до 6-месячного возраста. Обследование включало: выявление мутаций в генах *KNJ11* и *ABCC8*, мониторинг уровня остаточной секреции инсулина (С-пептид) и уровня гликированного гемоглобина; проводили также стандартную клинико-лабораторную оценку степени компенсации. Во всех случаях терапии был использован глибенкламид в средней суточной дозе 0,3–0,5 мг/кг. Протокол перевода с инсулина на глибенкламид вырабатывали индивидуально для каждого пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У двоих детей из наблюдаемой группы с ТНСД при манифестации заболевания изначально была назначена инсулинотерапия, которую один из пациентов получал в течение 2 лет, другой – 3 года. Инсулин был постепенно отменен после полной нормализации показателей гликемии. Генетическое обследование, проведенное в катамнезе, после отмены инсулина, выявило наличие мутаций в генах *KNJ11* и *ABCC8*, что подтверждает наличие транзиторной формы НСД. В настоящее время дети находятся под наблюдением эндокринолога, инсулинотерапия не проводится. Динамика уровня остаточной секреции, гликированного гемоглобина и дозы инсулина у этих пациентов представлена на *графиках 1, 2*.

График 3

Динамика уровня гликированного гемоглобина, С-пептида, дозы манинила у пациента А.

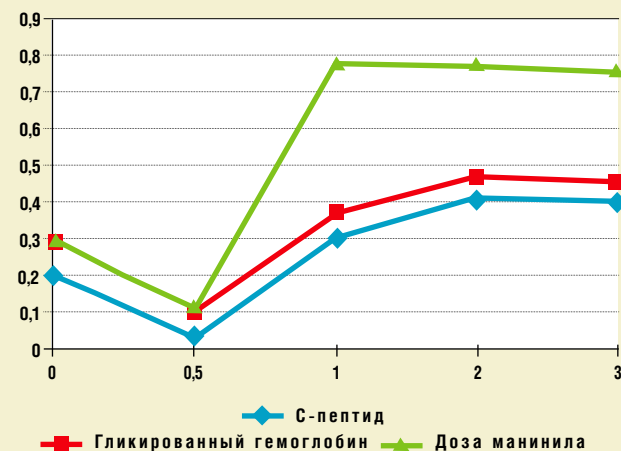


График 4

Зависимость уровня компенсации, остаточной секреции и дозы инсулина у пациента Е.

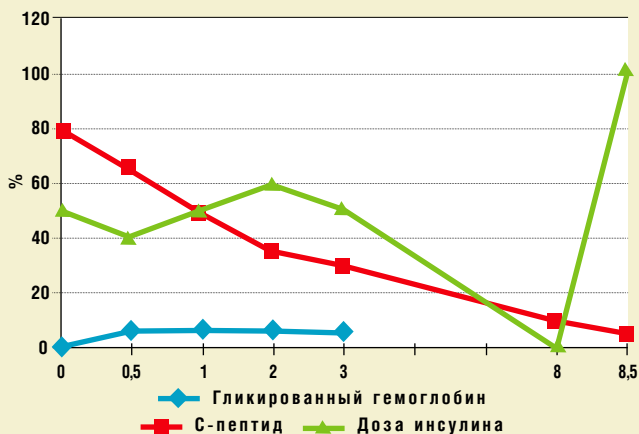
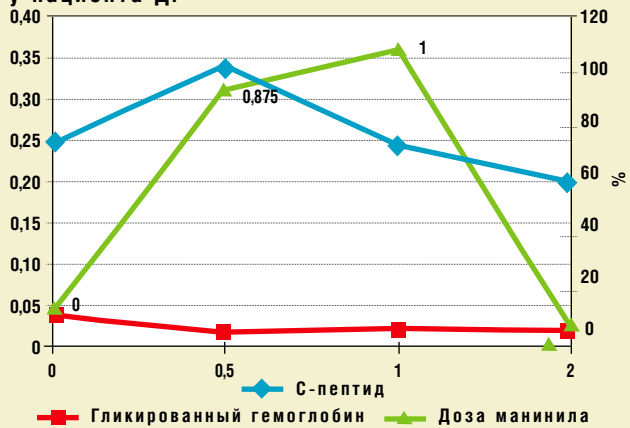


График 5

Динамика уровня С-пептида, гликированного гемоглобина и падения потребности в маниниле у пациента Д.



У четверых детей выявленные мутации в гене KCNJ11 были характерны для ПНСД, что стало основанием для перевода их на препараты сульфанилмочевины (манинил). В настоящее время проводится коррекция дозы препарата (в среднем 0,2–0,3 мг/кг/сут). Катамнестическое наблюдение осуществляется в течение двух лет: состояние детей удовлетворительное, уровень компенсации у всех удовлетворительный, уровень остаточной секреции сохранен, перевод на инсулин не требуется. Динамика уровня гликированного гемоглобина, С-пептида, дозы манинила у этих пациентов представлена на *графике 3*.

У троих детей, несмотря на выявленные мутации в гене KCNJ11, перевод на препараты сульфанилмочевины оказался неэффективным: нарастали показатели гликемии, появился кетоз, в связи с чем инсулинотерапия была возобновлена. Зависимость уровня компенсации, остаточной секреции и дозы инсулина у пациента Е. представлена на *графике 4*.

У пациента Д. динамика С-пептида, гликированного гемоглобина и падения потребности в маниниле представлена на *графике 5*. Потребность в инсулине у этого ребенка постепенно увеличивалась, что позволило добиться стабилизации показателей гликемии. Манинил был полностью отменен в связи с его неэффективностью.

Таким образом, наши наблюдения подтвердили гетерогенность сахарного диабета (в том числе НСД) – болезни, которая может манифестировать в любом возрасте, начиная с периода новорожденности. При этом генетические факторы играют важную роль в развитии НСД.

ВЫВОДЫ

Выявление структурных нарушений 6-й хромосомы, мутаций в генах KCNJ11 и ABCC8 (субъединицы SUR1 и Kir6.2) позволяет дифференцировать транзиторную и перманентную формы сахарного диабета. Принципиально разные подходы к лечению НСД (инсулинотерапия или таблетированные сахароснижающие препараты) требуют точной верификации диагноза.

Молекулярно-генетическое обследование целесообразно проводить у всех пациентов с манифестацией НСД в течение первых 6 мес жизни, а также от 6 мес до 1 года при отсутствии маркеров аутоиммунного поражения поджелудочной железы.

Применение патогенетически обоснованных методов лечения НСД дает возможность достижения долговременного адекватного гликемического контроля, улучшения качества жизни пациентов.

А.В. Давыдова, М.Ф. Логачев

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Актуальные проблемы развития повышенной массы тела и ожирения у детей и подростков

Ключевые слова: *ожирение, повышенная масса тела, энергетический баланс, питание детей первых лет жизни, метаболический синдром.***Контактная информация:** *Логачев Михаил Федорович, д-р мед. наук, проф.**E-mail: mlogatchov@hotmail.com*

© Коллектив авторов, 2014

Ожирение и повышенная масса тела (ПМТ) как начальная его стадия – одна из основных не только медицинских, но и медико-социальных проблем здравоохранения во всех развитых странах [1–5]. В последние десятилетия ПМТ и ожирение (ПМТ/О) принимают характер эпидемии, при этом увеличивается их частота среди новорожденных и детей раннего возраста [6]. Несмотря на многочисленные публикации по проблеме нарастающей распространенности ПМТ/О у детей и подростков во всех развитых странах, врачи общей практики и, к сожалению, даже педиатры недостаточно активно участвуют в решении этой проблемы [7, 8]. По данным исследования, проведенного в США, педиатры и врачи общей практики диагностировали ожирение только у половины осмотренных детей, действительно его имевших [10]. Во всем мире проводятся многочисленные исследования по проблеме раннего выявления ПМТ/О у детей, но критерии их диагностики продолжают обсуждаться.

С 1948 года ожирение включено самостоятельной рубрикой в Международную классификацию болезней. По современным данным, 22 млн детей до 5 лет и каждый десятый школьник на земном шаре имеют ПМТ/О – это более 177 млн детей [10], из них ожирение выявлено у 45 млн [11]. В США за период с 1980 по 2000 год распространенность ПМТ среди детей 6–11 лет удвоилась, а среди подростков 12–17 лет – утроилась [2]. К 1999–2002 годам уже 31% детей и подростков в США имели высокий риск

ПМТ/О, при этом ожирение диагностировано в 16% случаев [7–9]. В докладе Комитета по ожирению ВОЗ констатируется: «ПМТ и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, такие как голод и инфекционные болезни» [12]. Увеличение распространенности ПМТ/О сопровождается катастрофическим ростом патологии, сопряженной в первую очередь с ожирением, – сердечно-сосудистых болезней, сахарного диабета и другой патологии; становится очевидным, что оно имеет все характеристики болезни. При этом показатель общей смертности у людей с 1-й степенью ожирения (индекс массы тела – ИМТ=25–30) увеличивается в 1,5 раза, а со 2-й степенью (ИМТ=30–35) – в 2 раза в основном за счет сердечно-сосудистых заболеваний. Наблюдающееся во многих странах увеличение доли населения, в том числе детского, страдающего ожирением, может быть отнесено к одному из показателей неблагоприятного состояния здоровья нации [13]. Научные исследования, посвященные этой актуальной проблеме, показали, что на увеличение частоты ПМТ/О во всем мире влияет целый ряд факторов, основные из которых – генетические, пренатальные, характер и особенности питания и/или двигательной активности, возрастные особенности гормонально-метаболического статуса [14, 15]. В 2006 году Американская кардиологическая ассоциация назвала заявление о необходимости комплексного подхода к эпидемии ПМТ у

A.V. DAVYDOVA, M.F. LOGACHEV

Actual problems of the development of overweight and obesity in children and adolescence

Key words: *obesity, overweight, energetic balance, nutrition of infants, metabolic syndrome.*

детей и подростков одним из основных достижений года [13]. Несколько медленнее растет количество детей и подростков с ожирением [1, 13, 16, 17].

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2005–2006 годах в России и включавшего данные о 10 223 подростках 12–17 лет, частота встречаемости ПМТ среди учащихся 6–11 классов составила 11,8%, в том числе ожирение выявлено у 2,3% подростков [18]. На V Всероссийском конгрессе эндокринологов (2007) среди приоритетных направлений эндокринологии детского возраста выделены следующие: 1) оптимизация методов и средств диагностики, лечения, профилактики и реабилитации детей, страдающих ожирением; 2) проведение масштабной профилактики формирования в детском возрасте ожирения и сахарного диабета. Исследования по изучению факторов риска коронарного поражения показали, что подростки с ожирением во взрослом периоде сохраняют избыточную массу тела в 50–70% случаев. При этом 30% детей с ожирением худеют по мере взросления, такая же часть детей без ожирения приобретает его во взрослом возрасте [19]. Вероятность перехода ожирения у детей во взрослый период жизни увеличивается с возрастом: с 20% – при ожирении у детей 4 лет до 80% – у подростков [20]. Такие состояния, как гиперлипидемия и артериальная гипертензия, ассоциированная с ожирением, установленные в детстве, сопровождают человека во взрослой жизни.

Склонность к избытку жировой массы в 30–50% случаев может быть обусловлена генетическими изменениями [21]. Родословные 468 пробандов (6 788 человек) [22] показывают, что у ребенка наиболее высока вероятность развития ожирения, если оба его родителя имеют ПМТ/О (82,3%); если ожирение имеется только у матери, вероятность снижается (51,7%), если только у отца – она еще меньше (38,9%) и совсем незначительная при отсутствии ожирения у родителей, но при наличии его у родственников, в том числе II степени родства (7,6%). Вероятность наследования ПМТ/О по близнецовому методу – 40–70%, при этом коэффициент конкордантности у монозиготных близнецов – 0,7–0,9; у дизиготных – 0,35–0,45 [23]. Существование наследственной предрасположенности к ожирению подтверждается и тем, что оно может быть одним из проявлений некоторых генетических синдромов (плейотропных) с характерными фенотипами. Ожирение в качестве облигатного или факультативного признака характерно для 30 подобных синдромов, наиболее часто встречаются синдромы Прадера–Вилли и Лоуренса–Муна–Барде–Бидля [24]. По последним опубликованным данным, более 430 генов, генетических маркеров и хромосомных участков связываются или ассоциируются с фенотипами

ожирения у человека. За исключением Y-хромосомы, каждая хромосома имеет локусы, связанные с фенотипическим ожирением, но пока только менее 1% всех случаев ожирения могут быть определены гормональными, синдромальными или молекулярно-генетическими нарушениями. Использование маркеров генетического здоровья выявило, что большая прибавка массы тела и роста в младенчестве ведет к риску развития ожирения во взрослой жизни [25].

Таким образом, ПМТ/О у детей и подростков реализуются при сложном взаимодействии генетических и средовых факторов – это полиэтиологичные и полигенные состояния, болезни и синдромы [22]. Степень избытка жировой массы тела у детей и подростков определяется взаимодействием множества предрасполагающих генов с факторами окружающей среды [6].

Появляется все больше доказательств того, что предрасположенность к ПМТ и последующему развитию ожирения формируется еще во внутриутробном периоде [26] и в дальнейшем определяется массой тела при рождении, питанием матери во время беременности и кормлением грудью, особенностями углеводного обмена матери, курением родителей, пищевыми привычками, воспитанием, психологическим состоянием, двигательной активностью, домашним и школьным окружением [27]. В ряде исследований показано, что повышенный риск формирования ожирения в подростковом возрасте имеют дети, родившиеся с большой массой тела, и дети матерей с гестационным сахарным диабетом, однако эти связи значительно ослабевают или нивелируются при учете показателей материнского ИМТ [42].

Активно изучается роль ранних, включающихся еще на этапе внутриутробного развития, ответов на резкие изменения поступления питательных веществ, адаптационных механизмов регуляции энергетического баланса, ответственных за формирование ожирения, – так называемого надгенетического «программирования» [29]. Ряд исследователей выдвинул гипотезу о том, что раннее внутриутробное «недоедание» нарушает развитие гипоталамуса и формирование центров регуляции пищевого поведения [30]. Прогностически значим в плане последующего развития ожирения и нарушений углеводного обмена с прогрессирующей прибавкой массы тела дефицит массы у детей в грудном и раннем возрасте. В то же время кумулятивная частота сахарного диабета 2-го типа (СД-2) оказалась в 4,7 раза выше в группе лиц, у которых ожирение развилось до 5 лет, по сравнению с теми, у кого оно начало формироваться после 7 лет ($p < 0,001$) [31]. В другом проспективном исследовании (1492 молодых человека от 26 до 32 лет) было выявлено, что те, у кого отмечали СД-2 и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), имели меньшие показатели ИМТ до 2-летнего возраста, а в

дальнейшем быстро набирали жировую массу вплоть до окончания пубертата, хотя никто из них не соответствовал критериям ожирения в возрасте до 12 лет [32]. ИМТ при рождении – значимый прогностический фактор ПМТ/О в 5-летнем возрасте [33].

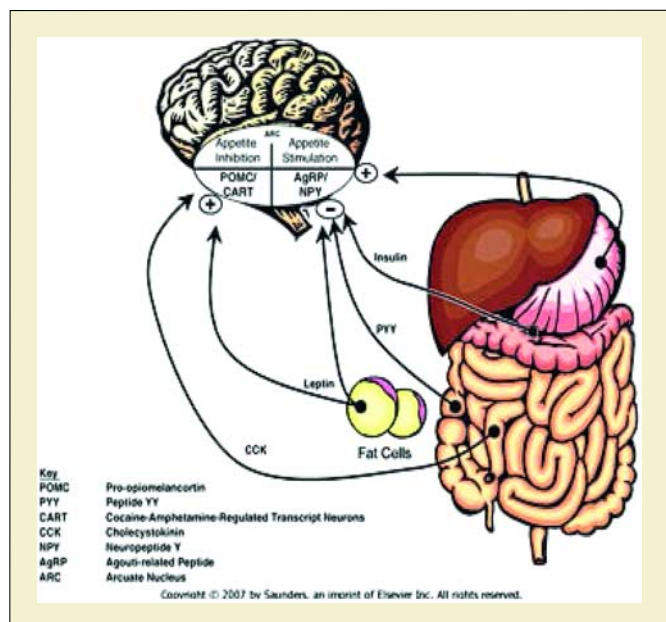
Нерациональное вскармливание неадаптированными и частично адаптированными молочными смесями предрасполагает, а грудное вскармливание оказывает протективный эффект в отношении развития ожирения и нарушений углеводного обмена. Существует гипотеза, согласно которой неспособность родителей или воспитателей правильно интерпретировать пищевые потребности ребенка (например, его кормление, когда он не голоден) играет определенную роль в развитии ПМТ, изменяя восприятие чувства голода и насыщения. Имеются доказательства, указывающие на взаимосвязь между неправильным кормлением и ПМТ, что доказывает необходимость тщательного изучения последствий подобного кормления в первые годы жизни. Несмотря на то что данная концепция описана во многих научных статьях, существует необходимость в систематической оценке доказательств влияния принудительного кормления на формирование ПМТ у детей младшего возраста [34]. Исследования показали, что искусственное кормление может быть фактором, способствующим развитию ожирения в последующие годы жизни ребенка [35]. Данные этих исследований подтверждают причинно-следственную связь между быст-

рой ранней прибавкой массы тела и последующим риском развития ожирения и имеют большое значение при уходе за новорожденными, родившимися с малой массой тела. ПМТ, а также пересечение линий масса тела/возраст и рост на больших процентилях имеют долгосрочные последствия для здоровья и ведут к развитию ожирения по мере взросления.

Пищевое поведение состоит из «решений» по поводу начала, количества и качества, а также завершения приема пищи. Эти решения подвержены влиянию множества внешних и внутренних факторов [14]. Нарушение синтеза биологически активных субстратов гипоталамического и периферического происхождения, участвующих в регуляции пищевого поведения (*рис.*), может привести к ПМТ/О [5, 36]. Гастроинтестинальные гормоны – холецистокинин (ХЦК), глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), пептид YY (ПYY) – и обратная нейрональная вагальная связь формируют чувство насыщения, в то время как грелин повышает аппетит. Выявлено и определенное значение жировой ткани в генезе ожирения и связанных с ним осложнений, так как она представляет собой энергетическое депо организма, источник синтеза ряда биологически активных субстанций, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием, что характеризует ее как эндокринный орган [37, 38]. Жировая ткань продуцирует два гормона – лептин и адипонектин, уровень которых отражает степень энергетической обеспеченности организма. По принципу обратной связи они воздействуют на аркуатные ядра гипоталамуса и ядра солитарного тракта ствола мозга и в свою очередь активируют различные нейрональные сплетения. При этом многие нейропептиды мозга, включая нейропептид Y, агути генно-родственный пептид (АГРП) и орексин, усиливают чувство голода, а меланокортины и α -меланокортин-стимулирующий гормон участвуют в формировании чувства насыщения. Нейроэндокринный контроль аппетита и массы тела построен по принципу отрицательной обратной связи и включает в себя кратковременный контроль аппетита (грелин, ПYY) и долгосрочный контроль накопления жира (лептин).

По-видимому, в предрасположенности к ПМТ/О важную роль играют наследственные, конституциональные особенности регуляции энергетического баланса. Наблюдения за монозиготными близнецами показали, что масса тела у них в период наблюдения оставалась сходной независимо от влияния внешних факторов и определялась в основном генетическими факторами. Существуют также генетически запрограммированные этнические особенности: уровень основного обмена у детей белой расы оказался выше, чем у афроамериканцев [39]. Общеизвестен факт большей предрасположенности к ПМТ/О у индивидумов с гиперстеническим типом конституции. Все

Рис. Схема регуляции энергетического баланса [5]: **POMC** – проопиомеланокортин; **PYY** – пептид YY (ПYY); **CART** – кокаин-амфетамин контролируемые нейроны; **CCK** – холецистокинин (ХЦК); **NPY** – нейропептид Y (НПY); **AgRP** – агути генно-родственный пептид (АГРП); **ARC** – аркуатное ядро



это предполагает полигенный тип наследования такой предрасположенности. К 2004 году были описаны только 173 случая ожирения у человека, обусловленной мутацией одного гена (дефекты продукции лептина, проопиомеланокортина и дефект меланокортин-4 рецепторов). Полигенность может быть обусловлена многообразием генотипов митохондриальных белков, на сегодня известно более 600 генов, маркеров и участков хромосом, ассоциирующихся с предрасположенностью к ПМТ/О.

Как было показано ранее [36], большое значение в реализации предрасположенности к ПМТ/О имеет развитие состояния хронической гиперинсулинемии, при этом отсутствие на фоне гиперинсулинемии гипогликемических состояний позволяет думать о состоянии инсулинорезистентности (ИР). Наблюдение за детьми и подростками с ПМТ/О в течение длительного времени выявило у них развитие гиперинсулинемии и ИР на фоне прибавки массы тела [39]. Уже на ранних этапах развития ПМТ/О реакция инсулина и С-пептида в ответ на принятие обычной пищи была у них повышенной соответственно на 76 и 80%; первый инсулиновый пик также был выше и появлялся позже по сравнению с детьми и подростками с нормальной массой тела, но уровни этих гормонов натошак оставались нормальными. По мере прогрессирования ожирения у подростков обнаружена гиперинсулинемия натошак и нарушение секреции инсулина на фоне проведения глюкозо-толерантного теста при сильной прямой корреляции между уровнем инсулина натошак, массой тела и артериальным давлением [40, 41]. При обследовании детей препубертатного возраста с ожирением выявлена как периферическая, так и печеночная ИР [42] и относительная гипергликемия (при нормальных показателях средние уровни глюкозы крови у детей с ожирением были выше, чем у их здоровых сверстников). Таким образом, относительная гипергликемия и гиперинсулинемия у детей и подростков с ПМТ/О – следствие ИР и внутриклеточной гликопении, эти факторы могут стать предрасполагающими в развитии СД-2 в более старшем возрасте [1].

Обследование детей 5,5–6,5 лет с ПМТ/О выявило у них значительно более высокие концентрации в крови бета-эндорфина и инсулина по сравнению с их сверстниками с нормальной массой тела. При этом отмечена значительная положительная корреляция этих показателей при ожирении – как между собой, так и с массой жировой ткани и уровнем потребления [43]. Авторы исследования делают вывод, что уровень бета-эндорфина в крови может быть полезным индикатором регуляции аппетита у детей с ПМТ/О.

Изучению роли лептина в регуляции энергетического баланса у детей, подростков и взрослых последние 10–15 лет посвящено большое количество ис-

следований. Как гормон, продуцируемый жировыми клетками белой и бурой жировых тканей, плацентой, а у плода и другими тканями (сердца, хрящевой и костной тканью), он по принципу обратной связи действует на гипоталамические центры (*рис.*), стимулируя чувство насыщения и повышая расходование энергии [44, 45]. На уровне гипоталамуса лептин действует через изменение продукции NPY, CART, а также глукгоноподобный пептид 1, меланокортин, кортикотропин-рилизинг гормон. Выявлена значительная корреляция массы жировой ткани и лептина в крови у новорожденных, детей, подростков и взрослых [46]. У девочек уровень лептина в среднем оказался в два раза выше, чем у мальчиков, при этом у мальчиков он с возрастом снижался в отличие от девочек, что, возможно, связано с обратной его корреляцией с уровнем тестостерона в крови [47].

На основании вышеприведенных данных ПМТ/О, по нашему мнению, можно определить как гетерогенную группу болезней, состояний и синдромов, наследственных и приобретенных, обусловленных или осложненных нейрогормональными и метаболическими нарушениями; общие для них состояния – хроническая гиперинсулинемия, дислипидемия, избыточное отложение жира в организме.

Единой классификации ожирения, как и каково-либо консенсуса по его диагностическим критериям, в доступных источниках информации мы не нашли. Наиболее часто встречающиеся формы ожирения, классифицированные по этиологическому принципу, представлены в *таблице*.

Ожирение первичное, с наследственной предрасположенностью, конституционально-экзогенное, развиваясь в раннем и дошкольном возрасте, часто прогрессирует в пре- и пубертатном периодах – это самый распространенный тип ожирения (95% всех его вариантов) [1–4, 21, 36, 48, 49]. Он представляет собой группу риска по развитию сердечно-сосудистой патологии, легочной гипертензии, сопровождается высокой частотой поражения ЛОР-органов, снижением иммунологической защиты организма. У детей с ПМТ часто формируются костные деформации, которые в дальнейшем могут привести к серьезным ортопедическим проблемам, к тому же у детей и подростков с ожирением может быть снижена плотность костной ткани. Учитывая роль высшего эндокринного центра – гипоталамуса – в регуляции энергетического обмена, собственную эндокринную функцию жировой ткани, наличие множества эндокринных и паракринных взаимодействий при ожирении, следует ожидать изменений со стороны всех желез внутренней секреции.

Практическая значимость исследования проблемы ожирения в рассмотренной динамике заключается в следующем. Лучшее понимание взаимосвязи метабо-

Таблица Формы ожирения и его степени в зависимости от превышения массы тела относительно нормы [48–50]	
Форма ожирения	Степень ожирения в зависимости от превышения массы тела, %
ПЕРВИЧНОЕ	
Врожденное (лептинорезистентное или лептинодефицитное) и с наследственной предрасположенностью – конституционально-экзогенное	I степень – 10-29%
Приобретенное (алиментарное)	
ВТОРИЧНОЕ	
Врожденное ● гипоталамическое – внутричерепная родовая травма, врожденная опухоль ● синдромы с ожирением – наиболее часто Прадера-Вилли и Лоренса-Муна-Барде-Бидля	II степень – 30-49%
Приобретенное ● гипоталамическое – черепно-мозговая травма, опухоль мозга, нейроинфекция ● эндокринное – наиболее часто при гиперкортицизме, гипогонадизме и гипотиреозе	III степень – 50-99%
СМЕШАННОЕ	IV-я степень – 100% и более

лических нарушений у беременных и особенностей вскармливания новорожденных способствует разработке оптимальных стратегий профилактики, защиты младенцев, подверженных нарушениям обмена веществ с последующим риском развития ожирения и диабета [50]. Учитывая, что быстрая прибавка массы тела у новорожденных – неблагоприятный фактор в развитии ожирения, очень важно накопление информации о конституциональных особенностях детского организма в младенчестве в масштабах всего мира. Это поможет выявить детерминанты, предопределяющие развитие ожирения в первые недели жизни; исследовать факторы, которые могут изменить эти детерминанты; оценить влияние быстрой прибавки массы тела на исход, а также внедрить оптимальные с точки зрения общественного и практического здравоохранения методы профилактики ожирения [51].

Выводы

Данные эволюционной психологии показывают, что младенчество и детство – критические периоды в развитии пищевых привычек и других ключевых поведенческих реакций, связанных с энергетическим обменом и физической активностью. Доказано, что использование эффективных профилактических стратегий в эти критические периоды позволяет избавиться от вредных привычек и привить здоровый образ жизни. Быстрая прибавка массы тела в первой половине младенческого периода – прогностически неблагопри-

ятный фактор развития ПМТ/О и артериальной гипертонии в последующие годы жизни. Необходимы дальнейшие исследования для выработки оптимальных путей оказания первичной помощи детям с риском развития ПМТ/О. Следует также учитывать, что развитию ПМТ/О у детей и подростков могут способствовать социально-экономические факторы, которые зачастую лежат вне сферы влияния общественного здравоохранения.

Литература

1. Pařízková J., Hills A. Childhood obesity. Prevention and treatment. CRC Press LLC; 2001.
2. Baker S. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 533–43.
3. Franco M., Sanz B., Otero L., et al. Prevention of childhood obesity in Spain: a focus on policies outside the health sector. SESPAS report, 2010 Gac Sanit; Suppl 1: 49–55. Epub 2010 Nov 12.
4. Madison L.D., Boston B.A. Obesity. In: Kappy M.S., et al., editors. Pediatric practice: endocrinology. The McGraw-Hill; 2010. p. 321–42.
5. Skelton J.A., Colin D.R. Overweight and obesity. In: Kliegman R.M. et al., editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Saunders-Elsevier; 2007. p. 232–42.
6. Gillman M.W. Early infancy as a critical period for development of obesity and related conditions. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2010; 65: 13–20.
7. Boudailliez B. Adolescent obesity: guidelines for the management. Arch Pediatr 2004; 11: 1274–6.
8. Jiang J.X. A two year family based behaviour treatment for obese children. Arch Dis Child 2005; 90: 1235–8.
9. O'Brien S.H., Holubkov R., Reis E.C. Identification, Evaluation, and management of obesity in an academic primary care center. Pediatr 2004; 114 (2): 154–9.
10. Lobstein T., Baur L., Uauy R. IASO International Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obes Rev 2004; 5 Suppl 1: 4–104.
11. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health: Obesity and overweight 2004. Available from: <http://www.who.int/diet-physicalactivity/publications/facts/obesity/en/Accesssed>.
12. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem. Nature 2000; 404: 635–43.
13. American Heart Association 2006; on-line publication: <http://www.me-dolina.ru/php/content.php?group>.
14. Lissau I., Overpeck M.D., Ruan W.J., et al. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel and the United States. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 27–33.
15. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135–43.
16. Wang Y., Monteiro C., Popkin B.M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States,

- Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 971–7.
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм, 2006, № 1, с.13–17.
 18. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук-во для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2006, 1080 с.
 19. Guo S.S., Chumlea W.C. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (Suppl.): 145–8.
 20. Bhargava S.K., Sachdev H.S., Fall C.H., et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004; 350: 865–75.
 21. Картелишев А.В. Вопросы ранней диагностики предрасположенности детей к конституционально-экзогенному ожирению // Педиатрия, 2006, № 4, с. 7–11.
 22. Stunkard A.J., Harris J.R., Pedersen N.L., McCleam G.E. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322: 1483–7.
 23. O'Rahilly S., Farooqi I.S., Giles S., et al. Minireview: Human obesity. Lessons from Monogenic Disorders. *Endocrinol* 2003; 144 (9): 3757–64.
 24. Snyder E.E., Walts B., Perusse L., et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res* 2004; 12: 369–439.
 25. Elks C.E., Loos R.J., Sharp S.J. Genetic markers of adult obesity risk are associated with greater early infancy weight gain and growth. *PLoS Med* 2010; 7 (5): 10–4.
 26. Kral J.G. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatr* 2006; 118: e1 644–9.
 27. Wu Q., Suzuki M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes Rev* 2006; 7: 201–8.
 28. Wadsworth M. Early growth and type 2 diabetes: evidence from 1946 British birth. *Diabetol* 2005; 48: 2505–10.
 29. Eriksson J., Forsen T.J., Tuomilehto J., et al. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes* 2001; 25: 735–40.
 30. Eriksson J.G. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetol* 2003; 46: 190–4.
 31. Bhargava S.K. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004; 350: 865–75.
 32. Winter J.D., Langenberg P., Krugman S.D. Newborn adiposity by body Mass index predicts childhood overweight. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49 (9): 866–70. Epub 2010 Jun 3.
 33. Grummer-Strawn L.M., Mei Z. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics* 2004; 113: 81–6.
 34. Li R., Fein S.B., Grummer-Strawn L.M. Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics* 2010; 125 (6): e1386–93. Epub 2010 May 10.
 35. Paul I.M., Bartok C.J., Downs D.S. Opportunities for the primary prevention of obesity during infancy. *Adv Pediatr* 2009; 56: 107–33.
 36. Лозачев М.Ф. Особенности экзогенно-конституционального ожирения у детей / В кн.: Е.А. Бекю с соавт. Ожирение. – М.: Медицина, 1986, с. 150–175.
 37. Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции // Биохимия, 1999, т. 64, вып. 6, с. 725–734.
 38. Le Stunf C., Bougnères P. Early changes in postprandial insulin secretion, not in insulin sensitivity, characterize juvenile obesity. *Diabetes* 1994; 43: 696–8.
 39. Bray G.A. Hypothalamic and genetic obesity: an appraisal of the autonomic hypothesis and the endocrine hypothesis. *Int J Obes* 1984; 8 (Suppl 1): 119–37.
 40. Rocchini A.P., et al. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987; 10: 267–73.
 41. Caprio S. et al. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in preadolescent obese children. *Diabetologia* 1996; 39: 1489.
 42. Hoffman R.P., Armstrong P.T. Glucose effectiveness, peripheral and hepatic insulin sensitivity, in obese and lean prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 521–4.
 43. Obuchowitz A., Obuchowitz E. Plasma beta-endorphin and insulin concentrations in relation to body fat and nutritional parameters in overweight and obese prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 783–7.
 44. Sehling O., et al. Leptin reduces juvenile fat stores by altering the circadian cycle of energy expenditure. *Am J Physiol* 1997; 271: R1170–3.
 45. Van Gaal L.F., et al. Clinical endocrinology of human leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Suppl 1): 29–35.
 46. Lahlou N., et al. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity: relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake, and sexual dimorphism. *Diabetes* 1997; 46: 989–95.
 47. Ambrosius W.T. et al. Relation of race, age, and sex hormone differences to serum leptin concentrations in children and adolescents. *Horm Res* 1998; 49: 240.
 48. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. Изд. 2-е, перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1989, 256 с.
 49. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебн. пособ. (Под ред. Н.П. Шабалова). Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009, с. 439–49.
 50. Redsell S.A., Atkinson P.J., Nathan D., et al. Preventing childhood obesity during infancy in UK primary care: a mixed-methods study of HCPs' knowledge, beliefs and practice *BMC Fam Pract* 2011; 12: 54–60.
 51. Paul I.M., Bartok C.J., Downs D.S. Opportunities for the primary prevention of obesity during infancy. *Adv Pediatr* 2009; 56: 107–33.

**С.В. Колесов¹, С.А. Кудряков², И.А. Шавырин²,
А.Н. Шаболдин¹**

¹Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

²Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г. Москвы

Опыт хирургического лечения тяжелой сколиотической деформации позвоночника у больного со спинальной мышечной атрофией III типа (*Kugelberger-Welander*)

Ключевые слова: *тяжелая деформация позвоночника, оперативное лечение, спинально мышечная атрофия.*

Контактная информация: *Кудряков Степан Анатольевич.*

E-mail: ventral@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2014

Быстрое прогрессирование деформации позвоночника у больных со спинальной мышечной атрофией часто не поддается консервативному лечению с помощью корсета, что приводит к утрате опорной функции позвоночного столба и развитию грубой диспропорции скелета, деформации грудной клетки, тяжелой сопутствующей патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем [3, 9, 10].

Спинальные мышечные атрофии (СМА) – группа наследственных заболеваний детского возраста, впервые описанная *G. Werdnig* в 1891 году, характеризуется поражением двигательного мотонейрона передних рогов спинного мозга. Течение заболевания значительно отличается при разных типах СМА. Принято выделять три формы СМА: I тип (*Werning-Hofman*), II тип (промежуточная СМА) и III тип (*Kugelberger-Welander*). Возраст начала заболевания: I тип – с 0 до 6 мес жизни; II тип – с 6 до 18 мес; III тип – после 18 мес [1, 2].

Своевременная ортопедическая оперативная помощь при нейромышечной деформации позволяет отдалить наступление декомпенсации сердечно-сосудистой и легочной систем организма, восстановить опорную функцию позвоночного столба [6, 11].

Осложнения в послеоперационном периоде у больных с нейромышечными сколиозами при использовании переднего спондилодеза, дорсального спондилодеза и избирательной сегментарной фиксации, по данным зарубежной литературы, имеют высокую частоту [4, 8, 9] по сравнению с идиопатическим сколиозом [13, 15] – от 17 до 74%. Выполнение вентральной мобилизации у больных СМА сопровождается высоким риском нарушения функции дыхания в раннем послеоперационном периоде, что требует постоянной вспомогательной вентиляции легких.

Фиксация таза проводится при наличии перекоса более 15° во фронтальной плоскости. Преимуществен-

S.V. KOLESOV, S.A. KUDRYAKOV, I.A. SHAVYRIN, A.N. SHABOLDIN

Surgical treatment of severe scoliotic spine in a patient with type III spinal muscular atrophy (*Kugelberger-Welander*)

Key words: *severe scoliotic spine, surgical treatment, spinal muscular atrophy.*

ное применение современного дорсального инструментария в сочетании с отработанной ламинарной фиксацией по методике *Luque* позволяет уменьшить риск послеоперационных осложнений [4, 5, 7, 12, 16].

Приводим описание клинического наблюдения результатов лечения больного с выраженной кифосколиотической деформацией позвоночника на фоне СМА III типа (*Kugelberger–Welander*).

Пациент, 17 лет, поступил в Научно-практический центр медицинской помощи детям с диагнозом: спинальная мышечная атрофия III типа (*Kugelberger–Welander*), нейромышечный кифосколиоз IV степени, килевидная деформация грудной клетки, множественные контрактуры крупных суставов. Вялый тетрапарез. Функциональная кардиопатия (пролапс митрального клапана НК0) (*фото 1 а–д*).

Больной наблюдался по месту жительства с момента рождения невропатологом, педиатром, генетиком, ортопедом. Раннее развитие ребенка протекало без отклонений от возрастных норм, однако с рождения имел место симптомокомплекс «вялого ребенка». Мышечная слабость с 1-го года жизни, ходить начал в 1 год; в 2-летнем возрасте мальчик не мог самостоятельно встать. По месту жительства установлен диагноз: миодистрофия Дюшенна. Диагноз (СМА, III тип) установлен и подтвержден при помощи метода ДНК-диагностики. У ребенка отмечалась задержка физического развития, выраженная гипотрофия, недоразвитие костно-мышечной системы, обусловленное основным заболеванием. Психическое развитие соответствует возрасту. Мальчик хорошо учится

Фото 1. Внешний вид больного: а, б, в – при поступлении (сидит с опорой); г – лежа на боку; д – место соприкосновения грудной клетки и таза



в школе, планирует получать высшее образование.

Деформация позвоночника выявлена в раннем возрасте; с целью профилактики использовали корсет. Наибольшее прогрессирование наблюдалось в период интенсивного роста – с 12 до 14 лет. От оперативного лечения сколиоза рекомендовано было воздержаться по причине тяжелого соматического статуса, обусловленного основным заболеванием. За оперативной помощью к ортопеду пациент обратился в 17 лет по собственной инициативе.

При обследовании в стационаре отмечается грубая тотальная левосторонняя кифосколиотическая деформация груднопоясничного отдела позвоночника. Пациент сидит с дополнительной опорой, голову держит, передвигается в инвалидном кресле с посторонней помощью. Выражены сгибательные контрактуры крупных суставов. Может стоять на коленях с опорой на стул. Треугольники талии асимметричны, туловище неправильной формы, укорочено за счет деформации позвоночного столба. Левое надплечье выше правого на 6 см. Соски отстоят от линии отвеса: правый – на 6 см, левый – на 12 см. Голова правильной формы, смещена влево от средней линии на 9 см. Грудная клетка деформирована в виде «киля»; при осмотре со спины – пологий реберный горб слева. В месте соприкосновения грудной клетки и таза справа выражена деформация ребер по форме крыла подвздошной кости, при осмотре лежа отмечается пигментация кожи в точке давления (*фото 1 в–д*). Пупок смещен вправо от линии отвеса на 9 см. Расстояние от мечевидного отростка до передне-подвздошной ости: справа – 13 см, слева – 10 см (*фото 1 б–г*). Перекос таза влево. При осмотре сбоку – выраженное нарушение сагиттального баланса позвоночного столба в груднопоясничном отделе, преобладание грубого кифоза (*фото 1 б, 2 а*). При осмотре со спины клинически визуализируется тотальная левосторонняя сколиотическая деформация груднопоясничного отдела позвоночника (*фото 1 в, 2 а*). Асимметрия углов лопаток, смещение межъягодичной складки от линии отвеса на 12 см. Пальпация остистых отростков безболезненна. Длина нижних конечностей одинаковая. Движения в суставах конечностей ограничены. Сгибательные контрактуры локтевых, коленных и тазобедренных суставов. Выражена атрофия мышц конечностей. Отсутствие самостоятельных движений в нижних конечностях при полной сохранности болевой и тактильной чувствительности. Деформация позвоночника мобильна, в положении лежа и при тракции происходит умеренная коррекция (*фото 1 г*).

Неврологический статус: вялый тетрапарез. Функция тазовых органов не нарушена.

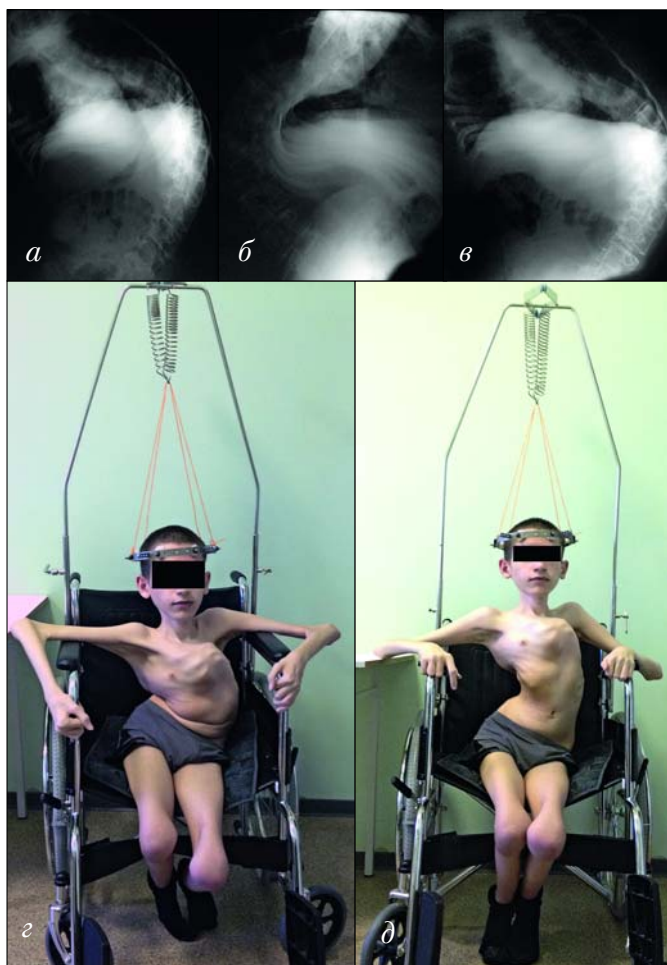
Больному выполнены спондилограммы грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях в положении лежа. Визуализирована левосто-

ронняя сколиотическая деформация до 118° по Кобб во фронтальной проекции с вершиной деформации на уровне тела Th 12 позвонка. Кифотическая деформация груднопоясничного отдела в сагиттальной плоскости – 89° ; ротация тел позвонков – более 60° (*Raimondi's tables*) [14]; перекося таза – 35° (фото 2 а–в). Деформация умеренно мобильна при выполнении тракционного теста (фото 2 в).

Выполнена компьютерная томография позвоночного столба: данных за стеноз позвоночного канала нет; спинной мозг расположен соответственно деформации позвоночника.

Функциональное тестирование легких определило резкое снижение вентиляционной способности вследствие нарушений рестриктивного типа. Бронхиальная обструкция резко выражена, жизненная емкость легких – 1,0 л (ниже нормы на 55%). Для определения сократительной способности диафрагмы и ее участия в акте дыхания больному выполнена электромиография диафрагмы и межреберных

Рис. 2. Рентгенограммы позвоночника при поступлении в положение больного лежа: а – фронтальная проекция; б – сагиттальная проекция; в – тракционный тест; г – больной в ортопедическом кресле; д – гало-тракция



мышц. Зарегистрированы умеренно выраженные нарушения биоэлектрической активности диафрагмы и межреберных мышц с двух сторон, в большей мере справа. При обследовании сердечно-сосудистой системы признаков грубых нарушений гемодинамики и сердечной деятельности не выявлено.

Учитывая наличие грубой прогрессирующей кифосколиотической деформации позвоночника, удовлетворительное соматическое состояние больного, отсутствие противопоказаний к проведению оперативного лечения по состоянию сердечно-сосудистой системы, настроенность больного на оперативное лечение, было принято решение провести стабилизацию позвоночника с выполнением умеренной коррекции деформации в два этапа.

Цель оперативного лечения: остановить деформацию позвоночника и грудной клетки, увеличить объем грудной клетки, провести умеренную коррекцию сагиттального и фронтального дисбаланса позвоночника.

На первом этапе больному монтировано кольцо гало-аппарата. В течение 21 суток постепенно осуществлялась гало-тракция в кресле. Больной занимался дыхательной гимнастикой в условиях гало-тракции (фото 2 г, д).

После адаптации пациента к условиям коррекции был выполнен второй этап оперативного лечения: в условиях интраоперационной гало-тракции произведена дорсальная коррекция, стабилизация сколиоза комбинированной системой фиксации на уровне Th3–L5 с фиксацией таза в крылья подвздошных костей. Дорсальный спондилодез. Ведение наркоза при оперативном вмешательстве проводили без использования миорелаксантов. Учитывая высокий риск развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде и трудности при проведении интубации после коррекции сколиоза, была наложена трахеостома.

Использована гибридная система фиксации: сочетание транспедикулярных винтов и проволоочных петель по методике *Luque*. Произведена установка транспедикулярных винтов в точках *Roy-Camille* под контролем ЭОПа в тела позвонков Th3–Th4–Th5–Th6, L3–L4; на остальных уровнях под дужки тел позвонков проведены по две проволоочные петли (по методике *Luque*). Фиксация таза произведена при помощи винтов, установленных в крылья подвздошных костей и соединенных со стержнем.

Продолжительность операции составила 6 ч 30 мин, интраоперационная кровопотеря – 1500 мл. Больной пришел в сознание через 30 мин после операции; дыхание самостоятельное, через трахеостомическую трубку. Послеоперационный период протекал без осложнений. Трахеостома была удалена на 4-е сутки, после стабилизации общего состояния больного.

Рис. 3. Рентгенограммы после оперативного лечения: а – фронтальная проекция; б – сагиттальная проекция

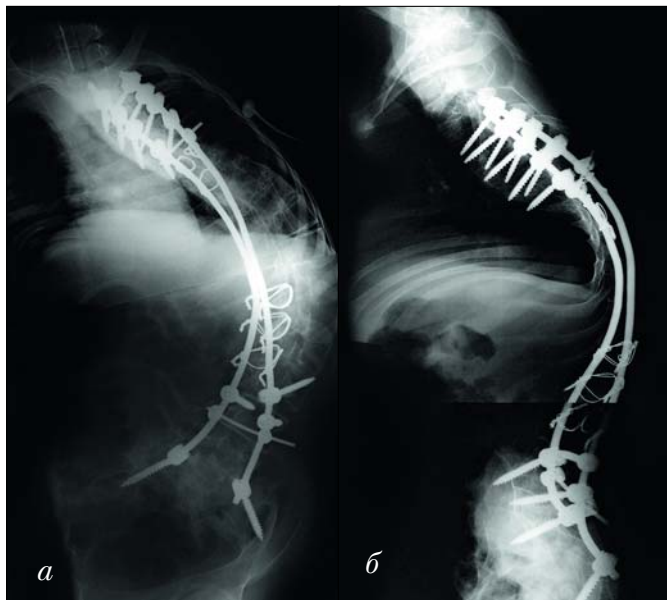


Рис. 4. Больной сидит после операции: а – вид спереди; б – со спины; в – сбоку



Результаты лечения. После операции, по данным рентгенограмм, коррекция кифотической деформации составила 28% (с 89 до 57°). Отмечено расправление грудной клетки. Коррекция сколиотической деформации – 48% (с 118 до 60°). Сформирован удовлетворительный сагиттальный баланс позвоночного столба, улучшен фронтальный баланс (фото 3 а, б). Перекос таза влево после операции уменьшен на 13°. Восстановлена опорная функция позвоночного столба, после вмешательства пациент получил возможность сидеть самостоятельно, без дополнительной опоры. Изменились пропорции тела. Устранено давление крыла подвздошной кости на грудную клетку справа (фото 4 а-в). Изменений в неврологическом статусе, а также осложнений со стороны дыхательной и пищеварительной систем не отмечено.

Литература

1. Козлова С.И., Демикова Н. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – Т-во научных

изданий КМК. Авторская академия. 2007; 174–175 с.

2. *Baumbach-Reardon L., Sacharow S., Ahearn M.E.* Spinal muscular atrophy, X-linked infantile. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
3. *Barsdorf A.I., Sproule D.M., Kaufmann P.* Scoliosis surgery in children with neuromuscular disease: findings from the US National Inpatient Sample, 1997 to 2003. *Arch Neurol* 2010; 67 (2): 231–5.
4. *Bell D., Moseley C., Koreska J.* Unit rod segmental spinal instrumentation in the management of patients with progressive neuromuscular spinal deformity. *Spine* 1988; 14: 1301–7.
5. *Brown C.A., Lenke L.G., Bridwell K.H., et al.* Complications of pediatric thoracolumbar and lumbar pedicle screws. *Spine* 1998; 23: 1566–71.
6. *Brown J., Zeller J., Swank S., et al.* Surgical and functional results of spine fusion in spinal muscular atrophy. *Spine* 1988; 14: 763–70.
7. *Broom M.J., Banta J.V., Renshaw T.S.* Spinal fusion augmented by Luque-rod segmental instrumentation for neuromuscular scoliosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1989; 71: 32–44.
8. *Daniel L., Jochen P. Son-Hing, Douglas G.A., et al.* Risk factors for major neuromuscular scoliosis. *Spine* 2011; 7: 564–71.
9. *Fujak A., Kopschina C., Gras F., Forst R., Forst J.* Contractures of the lower extremities in spinal muscular atrophy type II. Descriptive clinical study with retrospective data collection. *Ortop Traumatol Rehabil* 2011; 13 (1): 27–36.
10. *Fujak A., Kopschina C., Forst R., Mueller L.A., Forst J.* Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2011; 6 (4): 305–11.
11. *Fujak A., Raab W., Schuh A., Krieb A., Forst R., Forst J.* Operative treatment of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy: results of 41 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012; Oct 4.
12. *Greggi T., Lolli F., Di Silvestre M., Martikos K., Vommaro F., Maredi E., Giacomini S., Baioni A., Cioni A.* Surgical treatment of neuromuscular scoliosis: current techniques. *Stud Health Technol Inform* 2012; 176: 315–8.
13. *Modi H.N., Suh S.W., Hong J.Y., Cho J.W., Park J.H., Yang J.H.* Treatment and complications in flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy) with posterior-only pedicle screw instrumentation. *Eur Spine J* 2010; 19 (3): 384–93.
14. *Mangone M., Raimondi P., Paoloni M., Pellanera S., Di Michele A., Di Renzo S., Vanadia M., Dimaggio M., Murgia M., Santilli V.* Vertebral rotation in adolescent idiopathic scoliosis calculated by radiograph and back surface analysis-based methods: correlation between the Raimondi method and rasterstereography. *Eur Spine J* 2012 Nov.
15. *Phillips J.H., Knapp D.R.Jr, Herrera-Soto J.* Mortality and morbidity in early onset scoliosis surgery. *Spine (Phila Pa)* 1976.
16. *Piazzolla A., Solarino G., De Giorgi S., Mori C.M., Moretti L., De Giorgi G.* Cotrel-Dubousset instrumentation in neuromuscular scoliosis. *Eur Spine J* 2011 May; 20 (Suppl 1): S75–84.

**Н.О. Брюханова¹, Т.И. Мещерякова¹, С.С. Жилина¹,
Р.А. Зинченко², Е.Е. Сидоренко¹, О.В. Климчук¹**

¹ Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г. Москвы

² Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Синдром Фрейзера (описание клинического случая)

Ключевые слова: криптофтальм, синдром Фрейзера, пороки развития глаза, мутации в генах *FRAS1* и *FREM2*.

Контактная информация: Брюханова Наталья Олеговна.

E-mail: nataliabruhanova@gmail.com

© Коллектив авторов, 2014

Синдром Фрейзера (ОМIM:#219000, *Cryptophthalmos with other malformations, FS*) – редкое заболевание, встречающееся с частотой 0,043 на 10000 новорожденных и 1,1 на 10000 мертворожденных [1]. Основные диагностические признаки синдрома Фрейзера: криптофтальм, аномалии лица, ушных раковин и гениталий [2, 3]. При синдроме Фрейзера криптофтальм может сочетаться с различными пороками развития, наиболее характерны из которых лицевые аномалии (гипертелоризм, дефекты носослезного канала, гипоплазия крыльев носа, высокое небо, низкий рост волос на латеральной поверхности лба), аномалии ушных раковин и дефекты среднего уха с различной степенью тугоухости, синдактилии, аномалии мочеполовой системы (пороки развития почек, гипоспадия, крипторхизм, атрезия влагалища) [3].

Первое описание семейного случая криптофтальма в сочетании с другими пороками развития датируется 1872 годом [4]. Авторы описывают молодую женщину с проявлениями синдрома Фрейзера, включающими криптофтальм, синдактилию, пороки половых органов, гипертелоризм, запавшую переносицу, низкий рост волос на лбу, пупочную грыжу.

В 1962 году Джордж Фрейзер описал данный синдром в двух неродственных семьях. На сегодняшний день в литературе имеются сведения о 250 случаях синдрома Фрейзера [5], для которого характерен широкий клинический полиморфизм; в редких случаях – без криптофтальма [2].

По результатам эпидемиологических исследований с использованием данных *European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)*, в период с января 1990-го по декабрь 2008 года зарегистрированы 26 случаев синдрома Фрейзера среди 12 886 464 родившихся (минимальная оценка частоты – 0,20 на 100 000, или 1:495 633 новорожденных), в том числе в западной части Европы – 18 (69%), средняя частота заболевания – 1 на 230695 живорожденных, в остальной части Европы – 1 на 1091175 ($p=0,0003$). Кровнородственные браки отмечены в 7 (27%) из 26 семей; родились живыми 10 (38%) детей; 14 (54%) беременностей были прерваны после пренатального выявления серьезных аномалий; 2 (8%) беременности закончились мертворождением. Из 24 случаев аномалии глаз обнаружены у 20 (83%) пациентов, синдактилия – у 14 (58%), аномалии гортани – у 5 (21%), аномалия гениталий – у 3 (13%); двусторон-

N.O. BRYUKHANOVA, T.I. MESCHERYAKOVA, S.S. ZHILINA, R.A. ZINCHENKO, E.E. SIDORENKO, O.V. KLIMCHUK
Fraser Syndrome (case report)

Key words: *cryptophthalmos, Fraser syndrome, eye congenital anomaly, FRAS1 and FREM2 gene mutations.*

няя агенезия почек отмечена у 12 (50%) человек, причем у 4 (17%) из них выявлено одностороннее поражение. Особенно высокой оказалась частота аномалий аноректальной области (42%). Большинство случаев синдрома Фрейзера (85%) диагностируется пренатально в связи с наличием ассоциации агенезии почек и криптофтальма. В европейской популяции большая доля (82%) беременностей с диагностированным синдромом Фрейзера прерывается, тем самым на 2/3 снижается частота заболевания [6].

Криптофтальм (скрытый глаз) формально означает отсутствие век и глазной щели, однако его можно толковать шире – отсутствие бровей и ресниц, пороки развития глаза, особенно его переднего отдела [7]. Криптофтальм может быть односторонним, но чаще наблюдается двустороннее поражение. Существует три его формы: полная (веко полностью соединено поверх нормально сформированных глаз), неполная (веко лишь частично сливается над нормально сформированным глазом) и абортивная (веко полностью соединено, глазное яблоко не сформировано) [7]. Дефекты формирования век часто сочетаются с глазными аномалиями [8].

Молекулярная генетика

Точный этиопатогенез FS до конца не известен. Установлено, что болезнь вызвана мутациями генов *FRAS1* (картированного в локусе 4q21.21) и *FREM2* (13q13.3) и наследуется по аутосомно-рецессивному типу [3]. Ген *FRAS1* содержит 75 кодирующих экзонов, в гене *FREM2* их 28. Мутации в генах *FRAS1* или *FREM2* встречаются примерно в 50% случаев клинически диагностированного синдрома Фрейзера, в то время как молекулярная природа остальных случаев неизвестна. Считается, что клинические проявления FS могут быть связаны с недостаточностью запрограммированной гибели клеток или с дефектом в метаболизме ретиноидов [13]. По мнению других авторов, эти дефекты возникают из-за нарушения эпителиального-мезенхимального взаи-

модействия, необходимого для нормальных морфогенетических процессов [14].

К настоящему времени идентифицированы 26 мутаций в гене *FRAS1*, большинство из которых – мутации отрыва. Спектр мутаций включает нуклеотидные замены, мутации сайта сплайсинга, большие и мелкие дупликации и микроделеции. Кроме того, описана гетерозиготная миссенс-мутация в *FRAS1* – причина несиндромальной односторонней агенезии почек. В литературе сообщается о семье, у двоих членов которой с проявлениями синдрома Фрейзера была выявлена делеция 4q21.21 и дополнительная мутация 66 экзона *FRAS1* со сдвигом рамки считывания. Не описано ни одного случая большой делеции гена *FRAS1* [5].

Описание клинического случая

Мальчик родился у здоровой матери, 18 лет, от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии 1-й степени, гестоза, хронического гайморита, гриппа в третьем триместре, первых срочных родов на 38–39-й неделе. Масса тела при рождении 3160 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. С рождения у ребенка отмечали практически полное сращение век. В отделение патологии новорожденных Научно-практического центра медицинской помощи детям поступил в возрасте 1,5 мес.

Фенотипические особенности: криптофтальм, микрофтальм, гипертелоризм, готическое небо, дисплазия ушных раковин, гипоплазия крыльев носа, низко расположенное пупочное кольцо, гипоспадия.

Status ophthalmicus: Vis OD/OS = -/pr. Certae. OU – грубая аномалия развития придаточного аппарата глаза. Сращение век. В наружном отделе определяются остатки глазной щели длиной 1–1,5 мм с ростом ресниц по нижнему краю, с прозрачным отделяемым (слеза). Под кожей век пальпируются глазные яблоки, уменьшенные в размерах, определяется частичная их подвижность. Глубже лежащие отделы не просматриваются.

Фото. МРТ головного мозга и orbits

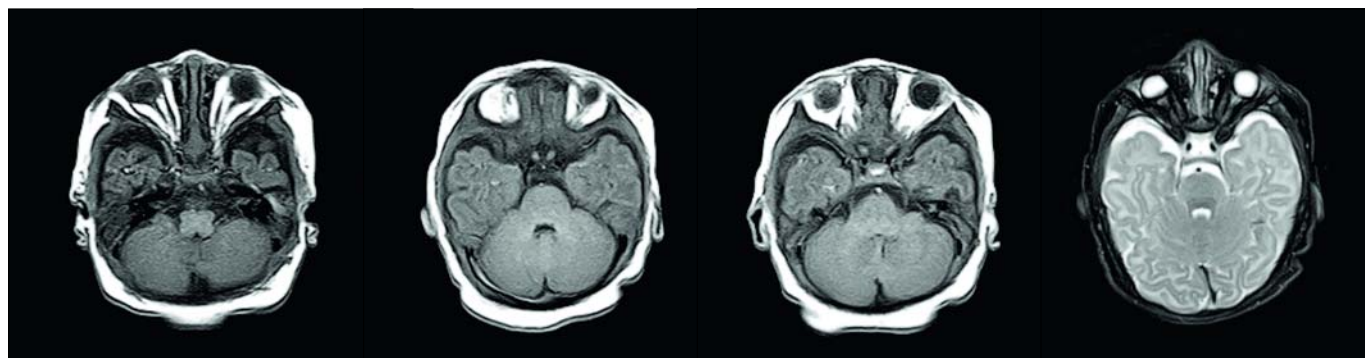


Таблица Частота отдельных признаков при синдроме Фрейзера, %					
Признак	Наличие признака у пациента	Thomas [9]	Gatusso [10]	Slavotinek [11]	Van Haelst [12]
Криптофтальм	+	85	93	88	85
Деформации носа	+	85	37	55	53
Деформации ушных раковин	+	84	44	59	75
Расщелина губы/неба		11	7	11	9
Деформации гортани		83	21	31	49
Синдактилия		79	54	62	95
Аномалии половых органов	+	60	30	40	66
Агенезия почек (одно/двусторонняя)		58/33		23/22	36/41
Умственная отсталость		81	19	5	7
Аноректальные пороки		2	6	16	32
Пороки сердца		6	6	12	10
Дефект оксификации черепа				8	12
Низко расположенное пупочное кольцо	+		6	11	29

УЗИ глаз: OU – стекловидное тело прозрачно, оболочки не изменены, проекция зрительного нерва одинакова с обеих сторон. Незначительная экскавация диска зрительного нерва. OD – остатки гиалиновой артерии.

Электрофизиологическое исследование глаза: признаки органического изменения зрительного анализатора на уровне проводящих путей и зрительного нерва постгипоксической природы OU.

MPT головного мозга и орбит: двустороннее органическое поражение глазных яблок. Минимально выраженная наружная региональная гидроцефалия (фото).

ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: патологии не выявлено.

Цитогенетическое исследование клеток периферической крови: исключена хромосомная патология (46,XY, нормальный мужской кариотип).

Таким образом, на основании фенотипических особенностей, офтальмологического осмотра и результатов дополнительного обследования установлен диагноз: синдром Фрейзера. В дальнейшем ребенку проведено оперативное лечение: OS – рассечение анкилоблефарона и аллопластика конъюнктивальной полости с имплантацией протеза; OR – рассечение анкилоблефарона и аллопластика конъюнктивальной полости.

В 1986 году *Thomas и соавт.* предложили диагностические критерии для синдрома Фрейзера: четыре больших критерия – (I) криптофтальм; (II) синдактилия; (III) аномалии половых органов; (IV) признаки синдрома Фрейзера у других членов семьи, а также шесть малых критериев: (I) деформации носа, ушных раковин, гортани; (II) расщелина губы и/или неба; (III) пупочная грыжа; (IV) агенезия почек (двусторонняя или односторонняя); (V) скелетные аномалии; (VI) умственная отсталость. Диагноз FS можно установить, если выявлены по крайней мере два больших и один малый критерий или один большой и четыре малых критериев. Согласно пересмотренным диагностическим критериям, предложенным *Van Haelst и соавт.* в 2007 году, пороки развития дыхательной и мочеполовой систем были включены в большие критерии, а умственная отсталость и расщелины исключены [15]. В малые критерии включены также дефект оксификации черепа и низко расположенное пупочное кольцо. Диагноз может быть установлен, если у пациента имеются три больших критерия, или два больших и два малых, или один большой и три малых.

У нашего пациента выявлено два больших критерия – (I) криптофтальм, (III) аномалии половых органов и один малый критерий – (I) деформации носа, ушных раковин, что позволило установить диагноз синдром Фрейзера (табл).

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз проводится с изолированным криптофтальмом (OMIM:123570, *Cryptophthalmos, unilateral or bilateral, isolated*) [16]. Изолированный криптофтальм может быть односторонним или двусторонним. Около 2/3 случаев возникает спорадически, 1/3 случаев связана с аутосомно-доминантным типом наследования [17, 9]. У двоих пациентов, клинически схожих с синдромом Фрейзера, у которых не найдено мутаций в гене FRAS1, был установлен диагноз *Manitoba oculotrichoanal (MOTA) syndrome*.

Синдром Фрейзера необходимо также дифференцировать от синдрома Аплефарон-макростомии [17, 18].

ВЫВОДЫ

В большинстве случаев дети с синдромом Фрейзера погибают на первой неделе жизни, около 25% случаев – внутриутробная гибель. Наиболее частые причины смерти – врожденные пороки развития центральной нервной системы, пороки развития гортани (стеноз, атрезия), дыхательная недостаточность, почечная недостаточность или двусторонняя агенезия почек [11]. Синдром Фрейзера следует подозревать во всех случаях мертворождения с почечной агенезией [2].

На сегодняшний день медико-генетическое консультирование семей с отягощенным анамнезом – наиболее эффективный способ профилактики повторения случаев FS. В пострадавших семьях необходимо проводить пренатальную диагностику – ультразвуковое исследование плода во втором триместре беременности.

Литература

1. *Narang M., Kumar M., Shah D.* Fraser-cryptophthalmos syndrome with colonic atresia. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 189–91.
2. *Джонс К.* Наследственные синдромы по Девиду Смиуту // Практика, 2011, 284–285.
3. *Козлова С.И., Демикова Н.С.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование (Под науч. ред. Е.К. Гинтера). Учебник. – М.: Товарищество научных изданий КМК Авторская академия, 2007, 448 с.
4. *Zehender W.* Eine Missgeburt mit Hautuberwachsenen Augen oder Kryptophthalmus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1872, 10: 225–34.
5. *Hoefele J., Wilhelm C., Schiesser M., Mack R., Rost I., et al.* Expanding the mutation spectrum for Fraser syndrome:

- Identification of a novel heterozygous deletion in FRAS1.Gene. Center for Human Genetics and Laboratory Medicine, Martinsried, Germany: 2013; 0378–1119.
6. *Barisic I., Odak L., Loane M., et al.* Fraser syndrome: Epidemiological study in a European population. Children's Hospital Zagreb, Clinical Hospital Centre Sisters of Charity, Medical School University of Zagreb, Zagreb, Croatia. *Am J Med Genet A* 2013.
 7. *Thapa R., Bhattacharya A.* Fraser syndrome with partial anomalous pulmonary venous connection. *Indian Pediatr* 2008; 45: 510–11.
 8. *Mahadevan B., Bhat B.V., Sastri A.T., et al.* Fraser syndrome with unusual features: A case report. *J Anat Soc India* 2002; 51: 59–60.
 9. *Thomas I.* Isolated and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet* 1986; 25: 85–98.
 10. *Gattuso J.* The clinical spectrum of the Fraser syndrome: Report of three new cases and review. *J Med Genet* 1987; 24: 549–55.
 11. *Slavotinek A., Tiftt C.J.* Fraser syndrome and cryptophthalmos: Review of the of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet* 2002; 39: 623–33.
 12. *Van Haelst M.* Fraser syndrome: A clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 3194–203.
 13. *Hambire S.D., Bhavsar P.P., Meenakshi B., Jayakar A.V.* Fraser-cryptophthalmos syndrome with cardiovascular malformations: A rare case. *Indian Pediatr* 2003; 40: 888–90.
 14. *Kiyozumi D., Sugimoto N., Sekiguchi K.* Breakdown of the reciprocal stabilization of the QBRICK/Frem1, Fras1 and Frem2 at the basement membrane provokes Fraser syndrome like defects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 11981–6.
 15. *Van Haelst M.M., Scambler P.J.* Fraser syndrome Colloboration Group, Hennekam R.C. Fraser syndrome: a clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 3194–203.
 16. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> Online Mendelian Inheritance in Man (дата обращения 04.04.2013).
 17. *Saal H.M.* Dominant syndrome with isolated cryptophthalmos and ocular abnormalities. *Am J Med Genet* 1992, 43: 785–8.
 18. *McCarthy G.T., West L.M.* Ablepharon macrostomia syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1977; 19: 659–61.

**С.Н. Денисова^{1,2}, М.Ю. Белицкая², С.В. Богданова¹,
А.А. Трофимова³, Л.И. Ильенко¹**

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского. Москва

³ Родильный дом №4, Москва

Опыт применения адаптированных продуктов на основе козьего молока в детском питании

Ключевые слова: продукты на основе козьего молока, питание, дети.

Контактная информация: Денисова Светлана Николаевна, д-р мед. наук, проф.
Тел. 8499-259-0108

© Коллектив авторов, 2014

Детское питание на основе цельного козьего молока используется в Австралии и Новой Зеландии в течение 30 лет, в России – в течение 13 лет; оно доступно в 20 странах мира. Европейское агентство по безопасности продуктов питания пришло к выводу, что детские формулы на основе цельного козьего молока соответствуют европейским требованиям к составу детских смесей, они безопасны при использовании у младенцев [1].

Исследования, проведенные в XX веке, привели к существенному увеличению знаний об основных и уникальных особенностях состава козьего молока [2–4]. Ключевая особенность, из-за которой козье молоко предпочтительно для питания младенцев, – небелковая фракция азота, которая больше сходна с таковой в грудном молоке. Козье молоко содержит в 20–40 раз больше таурина, более сложный набор нуклеотидов [5, 6] и больше таких свободных аминокислот,

как глицин и глутаминовая кислота [7], по сравнению с коровьим молоком. Эти компоненты в высоких концентрациях присутствуют также в грудном молоке.

Фракции небелкового азота козьего и грудного молока образуются в результате апокриновой секреции, когда капли молока отсекаются от клетки вместе с частью клеточных компонентов [8, 9]. У коров молочный белок высвобождается из клетки молочной железы с помощью мерокриновой секреции, при этом капли молока сочетаются с клеточной мембраной для высвобождения содержимого без потери других компонентов клетки (экзоцитоз).

Апокриновый процесс секреции связан с низким уровнем α SI-казеина в козьем молоке [10]. Коровье молоко содержит высокие его концентрации [11, 3]. Козье молоко имеет также более высокую концентрацию β -казеина, поэтому казеиновый профиль козьего молока ближе к грудному.

S.N. DENISOVA, M.Yu. BELITSKAYA, S.V. BOGDANOVA, A.A. TROFIMOVA, L.I. ILYENKO

Experience gained with the use of adapted goat's dairy products as a baby food

Key words: goat's dairy products, nutrition, children.

Уровень аS1-казеина в козьем молоке связан с полиморфизмом гена аS1-казеина [11]. Не у всех коз есть гены, связанные с низким уровнем аS1-казеина в молоке, поэтому не всякое козье молоко имеет особый состав и другие преимущества, которые делают его оптимальным для питания младенцев. Известно, что козье молоко с более низким уровнем аS1-казеина менее аллергенно, чем козье молоко с более высоким уровнем этого белка [12–15].

Еще одно ценное свойство козьего молока – легкость переваривания. Трипсин – фермент, присутствующий в желудке, – расщепляет 96% козьего казеина и только 76–90% коровьего казеина [16]. Бета-лактоглобулин (β -ЛГ) козьего молока усваивается лучше, чем β -ЛГ коровьего молока [17].

Существуют также различия физической структуры казеинов коровьего и козьего молока. Козье молоко содержит более крупные и гидратированные мицеллы казеина по сравнению с коровьим молоком. [2]. Особенности казеиновой фракции, содержащейся в формуле на основе козьего молока, приближают эти смеси к грудному молоку: при их переваривании образуется рыхлый, более пористый творожистый казеиновый сгусток по сравнению со стандартной молочной смесью из коровьего молока. Образование такого творожистого казеинового сгустка в желудке ребенка облегчает доступ пищеварительных ферментов к молочным белкам, помогая их перевариванию.

Другая особенность, отличающая козье молоко от коровьего, заключается в более высоком содержании насыщенных среднецепочечных жирных кислот (капроновой и каприновой) в козьем молоке. Они всасываются у детей эффективнее, чем длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты, такие как пальмитиновая кислота [18]. Было показано, что жиры козьего молока также всасываются более эффективно, чем жиры коровьего молока, у детей с непереносимостью глутена [19].

Научные исследования, проведенные западными и российскими учеными в последние десятилетия, подтверждают эффективность замены коровьего молока на козье в диетотерапии атопического дерматита (АД). Положительное влияние козьего молока у детей с пищевой аллергией связывают с его физико-химической структурой, которая значительно отличается от структуры коровьего молока.

Интересны данные о возможности использования у детей с АД заменителя женского молока на основе цельного козьего молока, белки которого по своей антигенной структуре отличны от белков коровьего молока.

Формулы «Нэнни» – это адаптированные заменители женского молока, разработанные английскими специалистами в Новой Зеландии. Цельное козье

молоко, используемое в производстве этих смесей, – экологически чистый продукт. Смеси относятся к числу казеин-доминирующих (соотношение казеин/альбумины – 80:20). Смеси «Нэнни» рекомендованы для питания детей с рождения при невозможности грудного вскармливания и для детей, страдающих АД и/или непереносимостью белков коровьего молока. Противопоказание к применению данных смесей – индивидуальная непереносимость козьего молока и лактозная недостаточность, так как указанные формулы являются лактозосодержащими.

Клиническую эффективность формул «Нэнни» у детей первых трех лет жизни определяли в ведущих научных центрах России. Целью проведенных исследований было определение влияния диетотерапии с включением в рацион адаптированных продуктов на основе цельного козьего молока («Vitacare», Новая Зеландия) как у здоровых детей раннего возраста, так и у детей с атопическим дерматитом, хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, аллергическими заболеваниями, осложненными остеопатиями.

Диетотерапия АД с использованием адаптированной смеси на основе козьего молока у детей первого года жизни

Под наблюдением в амбулаторных условиях находились 177 детей с пищевой аллергией, клиническим проявлением которой в большинстве случаев был АД. В основную группу вошли 117 детей, получавшие в составе гипоаллергенной диеты смесь «Нэнни классика». Клинические наблюдения проводили в аллергологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН [20].

Две группы сравнения составили 60 детей, у которых в состав гипоаллергенного рациона входили гидролизаты белка коровьего молока (32 ребенка) или смеси на основе изолятов сои (28 детей). Среди обследованных детей было 86 мальчиков в возрасте от 1 до 9 мес и 91 девочка в возрасте от 2,5 до 9 мес (средний возраст – 4 мес). Длительность наблюдения за больными составила 3–12 мес.

Критериями эффективности лечебных продуктов служила динамика клинических и иммунологических показателей у детей с АД. Положительным клиническим эффектом считали исчезновение кожных воспалительных проявлений, снижение показателя индекса SCORAD.

Положительные иммунологические критерии эффективности диетотерапии: снижение содержания в крови общего IgE, аллергенспецифических IgG и IgE антител к белку коровьего молока (БКМ), казеину, β -ЛГ и соевому белку.

Возникновение АД у всех детей было связано с переводом их с грудного на смешанное или искус-

ственное вскармливание адаптированными смесями на основе коровьего молока. Диетотерапия АД (замена старой смеси на новую и коррекция прикорма) у всех детей сочеталась с мазевым лечением, учетом стадии кожных воспалительных процессов, а у ряда детей – с антигистаминными препаратами.

Смесь на основе цельного козьего молока и другие лечебные смеси вводили в рацион в течение 10–14 дней, постепенно: по 10 мл в каждое кормление в первый день; по 20 мл – во второй день и т.д., постепенно увеличивая объем новой смеси и уменьшая количество старой до полной ее замены на новую смесь. Среднесуточный объем вводимых смесей составлял 500–700 мл в зависимости от возраста ребенка. Дети получали лечебные смеси в течение 3–12 месяцев.

Наблюдения показали, что смесь «Нэнни классика» большинство детей переносило хорошо, она обеспечивала их нормальное физическое развитие. Среднемесячная прибавка массы тела составила $704 \pm 81,1$ г.

У большинства обследованных больных, получавших указанную смесь (96 из 117), через 1–3 недели от начала лечения отмечали уменьшение кожных воспалительных процессов: практически у всех детей исчезли гиперемия, зуд, сыпь, шелушение и мокнутия. У части детей сохранилась сухость кожи. Среди 60 детей из группы сравнения, в лечении которых использовали другие лечебные продукты, клиническая ремиссия наблюдалась у 39 (у 22 из 32 больных, получавших гидролизаты белка, и у 17 из 28 больных, получавших соевые смеси, был отмечен положительный эффект). Примечательно, что положительное влияние диетотерапии с включением в рацион смеси на основе козьего молока наблюдали у тех детей, у которых ранее оказались неэффективными специализированные продукты детского питания на основе изолятов соевого белка или белковых гидролизатов.

Иммунологический мониторинг эффективности использования заменителей грудного молока у детей раннего возраста с АД показал, что положительная динамика на фоне применения смеси «Нэнни классика» на основе козьего молока проявилась как в отношении аллергенспецифических IgE, так и IgG антител к белку коровьего молока и его фракциям. Включение лечебных гидролизатов в рацион питания детей приводило лишь к статистически значимому снижению содержания общего IgE и IgG антител к β -ЛГ. Уровни специфических IgE и IgG антител к белку коровьего молока, казеину и сое в процессе проведения диетотерапии данными продуктами имели тенденцию к снижению. При использовании изолятов сои положительная динамика проявилась только со стороны специфических IgG антител.

Таким образом, при наличии положительной клинической динамики использование различных заменителей грудного молока у детей первого года жизни с АД вызывает разнонаправленное действие на иммунную систему. Лучший положительный эффект был получен при применении «Нэнни классика», основа которого – козье молоко.

Эффективность использования специализированных продуктов на основе козьего молока для вскармливания детей раннего возраста

На базе Городского центра питания г. Санкт-Петербурга проведено клиническое испытание адаптированной смеси «Нэнни классика» на основе козьего молока [21]. Клиническую апробацию проводили в соответствии с принципами добросовестной клинической практики (*European Good Clinical Practice Guidelines*), действующими в странах ЕС с 1991 года, директивными указаниями МЗ РФ и практикой проведения апробации в Институте питания РАМН.

Адаптированная смесь на основе козьего молока как профилактического, базового продукта ранее не применялась. Это послужило основанием для изучения эффективности использования смеси «Нэнни классика» в питании практически здоровых детей первого года жизни.

Критерии эффективности смеси «Нэнни» в питании детей: субъективное отношение детей к продукту (аппетит), переносимость смеси (появление или усиление колик, срыгивания, метеоризма; аллергические проявления; характер стула), динамика масса-ростовых показателей, результаты копрологического исследования (до и после получения продукта), динамика показателей кишечного микробиоценоза.

Были обследованы 20 практически здоровых детей в возрасте от 1 мес 15 дней до 5 мес (средний возраст – 4 мес). Длительность апробации – 23 дня. Все дети с первых дней жизни находились на искусственном вскармливании современными адаптированными смесями. Большинство детей родилось с хорошими масса-ростовыми показателями и высокой оценкой по шкале Апгар.

Период адаптации к апробируемому продукту у 19 из 20 детей протекал без особенностей. У одного ребенка на фоне его приема возникли метеоризм и колики, которые позднее купировали, уменьшив объем продукта. Ни одной из форм аллергической реакции на фоне приема смеси «Нэнни классика» отмечено не было. Несмотря на то что в исследование вошли практически здоровые дети, у 70% из них отмечали функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде необильных срыгиваний, метеоризма, кишечных колик, склонности к запору.

На фоне приема данного продукта отрицательной динамики в виде появления или усиления срыгиваний не отмечено. Положительная динамика синдрома срыгиваний была зафиксирована у 43% детей. Метеоризм, кишечные колики и склонность к запору, отмеченные до начала апробации, на фоне приема смеси «Нэнни» исчезли у всех детей. Различия между группами статистически достоверные. Лишь у одного ребенка при введении продукта отмечались кишечные колики и метеоризм, которые позднее купировались уменьшением объема. Обращали на себя внимание несколько более высокие темпы нарастания длины тела у детей, получавших апробируемый продукт.

Копрологическое исследование проведено в динамике у 20 детей, получавших указанную смесь в качестве основного, базового продукта. Макроскопические или визуальные признаки нарушения переваривания ингредиентов заменителей грудного молока до назначения продукта отмечали у 80% здоровых детей группы исследования. В копрограмме были выявлены следующие изменения: непереваренные белые комочки – у 20% детей; плотная консистенция кала вместо кашицеобразной, свойственной детям раннего возраста, – у 20%; присутствие слизи – у 20%; зловонный запах кала – у 1 (5,0%) ребенка. В большей степени, у 87,5% детей, изменялся цвет фекалий – от зеленого, серо-зеленого до серо-зелено-коричневого. По завершении апробации у 6 детей отмечена полная ликвидация визуальных признаков нарушения пищеварения. У остальных 10 детей изменение цвета стула сочеталось в одном случае с плотной консистенцией, а в другом – с наличием плохо переваренных белых комочков.

Изучение кишечного микробиоценоза у практически здоровых детей, находящихся на искусственном вскармливании, до начала введения продукта показало, что у всех имело место снижение индигенной флоры, в частности, бифидобактерий – до 10^8 и лактобактерий – до 10^6 . Снижение резидентной флоры сочеталось с увеличением роста ряда условно-патогенных микроорганизмов (гемолизинпродуцирующих и энтеропатогенных штаммов кишечных палочек, стафилококков и др.). До введения продукта дисбактериоз 1-й степени тяжести выявляли у 4 детей; 2-й степени – у 15; 3-й степени – у одного ребенка. При переводе на смесь «Нэнни классика» отмечена тенденция к росту лактобактерий. Однако установлено достоверное снижение титров двух видов условно-патогенных микроорганизмов – клебсиеллы пневмонии и цитробактера.

В результате исследования получены данные о хорошей переносимости смеси «Нэнни классика» и ее достаточной биологической ценности, обеспечивающей адекватный рост ребенка. Выявлено поло-

жительное влияние смеси на проявления функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у детей, что подтверждалось полным купированием кишечных колик и метеоризма, уменьшением частоты срыгиваний, значительным улучшением переваривающей способности пищеварительной системы.

Эффективность естественного вскармливания при лечении АД у детей

Изучение эффективности гипоаллергенных диет для кормящих матерей, имеющих грудных детей с АД, с заменой коровьего молока на козье молоко «Амалтея» (Новая Зеландия) – актуальная проблема диетологии. В аллергологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН г. Москвы провели сравнительную оценку влияния этих диет для матерей на динамику основных показателей гуморального иммунитета у их детей, страдающих АД [22].

Под наблюдением находились 68 пар мать–дитя. У всех детей был диагностирован АД. Среди обследованных был 41 мальчик (в возрасте от 0,8 до 11 мес) и 27 девочек (от 0,5 до 10 мес). Длительность наблюдения за детьми составила 3–9 мес.

В основную группу вошли 32 ребенка, чьи матери получали цельное козье молоко «Амалтея» в составе гипоаллергенного рациона взамен продуктов на основе коровьего молока. В группе сравнения было 36 детей, матери которых находились на гипоаллергенной безмолочной диете.

Наследственность по аллергии была отягощена у 75,0% больных основной и 61,1% пациентов группы сравнения. Причем половину из них составляли дети матерей, страдающих аллергическими заболеваниями.

Чаще всего первые симптомы аллергического поражения кожи возникали у детей обеих групп в возрасте до 2 мес жизни. У большинства наблюдаемых пациентов клиническим проявлением пищевой аллергии был гастроинтестинальный синдром, который проявлялся срыгиваниями, кишечной коликой, метеоризмом, изменениями в стуле, а также ферментопатией (по данным анализа кала на углеводы).

Диетотерапия АД, включавшая коррекцию рациона у матерей и прикорма у детей (если он был введен), у всех больных сочеталась с наружным мазевым лечением с учетом стадии кожного воспалительного процесса, а у некоторых детей дополнялась антигистаминными препаратами первого и второго поколений (тавегил, супрастин, фенистил, кларитин, зиртек). Критериями эффективности диетотерапии матерей служила динамика клинических симптомов и иммунологических показателей у их детей с АД.

Проведенный сравнительный анализ анамнестических данных 68 матерей из двух групп показал, что

46,8% матерей из основной группы и 44,4% из группы сравнения имели аллергические заболевания, кроме того, у них отмечались гастроэнтерологические заболевания, патология беременности и родов. Анализ фактического питания кормящих матерей за три дня, проведенный с помощью анкетно-опросного метода (метод 24-часового воспроизведения питания), показал, что АД у пациентов чаще был связан с потреблением кормящими женщинами большого количества молока и продуктов на его основе (71,4%). Иммунологическое исследование грудного молока у 35 женщин из обеих групп до назначения диетотерапии показало, что уровень секреторных IgA был ниже в молоке у женщин, страдающих аллергическими заболеваниями, по сравнению со здоровыми матерями. В молоке 25 женщин был также обнаружен общий IgE; у 10 матерей в грудном молоке найдены аллергенспецифические IgG антитела к белку коровьего молока, тогда как повышения уровня аллергенспецифических IgG антител к козьему молоку ни в одной порции грудного молока не выявляли.

Как показало иммунологическое исследование у детей с АД на естественном вскармливании, повышение уровня общего IgE в сыворотке крови отмечено в 33,8% случаев, а специфические IgG антитела к БКМ и его фракциям – в 22,1%. Также имела место высокая частота (52,9%) обнаружения сочетанного повышения аллергенспецифических IgE и IgG антител к БКМ и белку сои в сыворотке крови больных АД.

У большинства обследованных детей через 1–3 недели от начала диетотерапии их матерей отмечали клиническое улучшение кожных воспалительных процессов: гиперемия, зуд, сыпь, шелушение и мокнутие исчезли практически у всех детей; показатели индекса SCORAD достоверно снизились. У части пациентов сохранялась сухость кожи, которая исчезла к 4–5-й неделе от начала лечения.

Только у 6 (18,8%) больных наблюдалось обострение АД после введения в рацион кормящей мамы полноценного козьего молока «Амалтея». Однако с переводом женщин на безмолочную диету у их детей была достигнута ремиссия АД.

При анализе иммунологических показателей после проведенного лечения как у больных основной группы, так и у пациентов из группы сравнения через 1,5–2 месяца отмечено снижение показателей аллергенспецифических IgE и IgG антител к белку коровьего молока и его фракциям, а также к белку сои.

Таким образом, после назначения кормящим матерям гипоаллергенной диеты с элиминацией коровьего молока или его заменой на козье у всех детей была достигнута клиническая ремиссия АД. Иммунологическая оценка эффективности проводимых терапевтических мероприятий у матерей и

детей показала: положительная динамика в отношении как аллергенспецифических IgE, так и аллергенспецифических IgG антител к белку коровьего молока и его фракциям имела место у детей обеих групп.

Диетическая коррекция рационов питания детей с хроническими заболеваниями ЖКТ специализированными продуктами на основе козьего молока

Патология ЖКТ – одно из наиболее распространенных заболеваний среди детского населения. Согласно официальной статистике у 150 из 1000 российских детей имеются заболевания со стороны ЖКТ; в Санкт-Петербурге – у 113 на 1000 человек [23].

Важное место в лечении патологии верхних отделов ЖКТ занимает диетотерапия. Давно известно положительное влияние козьего молока на детей с заболеваниями ЖКТ. Целесообразность использования продуктов на основе козьего молока в питании детей с патологией АД обоснована научными данными и связана с лучшей усвояемостью белков, жиров, минералов, витаминов.

Целью исследования стала оценка терапевтической эффективности продукта «Амалтея» на основе цельного козьего молока в схеме комплексной эрадикационной терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ. Работа проведена на базе Городского центра питания г. Санкт-Петербурга [23].

Под наблюдением в условиях специализированного стационара находились 42 ребенка с заболеваниями верхних отделов ЖКТ (30 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст – 14,2 года). У всех детей патология ЖКТ была диагностирована впервые; стаж заболевания, по данным анамнеза, не превышал трех лет. Исследование проводили у 29 детей с эрозивно-язвенными поражениями (ЭЯП) гастродуоденальной зоны и у 13 – с хроническим гастродуоденитом (ХГД). У всех детей была выявлена хеликобактерная инфекция. Первую группу исследования составили 13 детей с ХГД, получавших дополнительное питание продуктом «Амалтея». Дети с ЭЯП были рандомизированы на две группы: 15 пациентов, которые получали дополнительное питание продуктом «Амалтея» (вторая группа), и 14 детей, не получавших дополнительного питания (контрольная группа).

Клиническое наблюдение за пациентами проводили постоянно на всех этапах исследования. Интегральным показателем, характеризующим состояние здоровья и физического развития ребенка, был его гастрофологический статус.

Субъективное отношение детей к продукту было хорошим – все отмечали его приятный вкус. Пациенты употребляли «Амалтею» в рекомендованном

объеме. Период адаптации к апробируемому продукту у 26 детей из 28 протекал без особенностей. У двоих мальчиков на фоне приема возникла тошнота, которую купировали, уменьшив объем смеси. Аллергических реакций на фоне приема «Амалтеи» отмечено не было. В группах, получавших смесь, болевой синдром у пациентов с ХГД купировался в среднем на 3,8-й день; у пациентов с ЭЯП – на 8–9-й день. В группе сравнения жалобы на боли в эпигастриальной области сохранялись дольше: в среднем до 12,4 дня пребывания в стационаре. Пальпаторные признаки у детей основной группы сохранялись при ХГД до 7,0 дней; при ЭЯП – в течение 11,8 дня. В группе сравнения эти признаки купировались в среднем через 12,8 дня.

Все пациенты, получавшие диетическую коррекцию, отмечали нормализацию аппетита к 5-му дню пребывания в стационаре; в группе сравнения улучшение аппетита отмечали на 15-й день лечения. За время дополнительного питания продуктом положительная динамика показателей трофологического статуса наблюдалась у всех детей, находящихся на диетологической коррекции. В группах, получавших апробируемый продукт, за время наблюдения (21 день) отмечено увеличение индекса массы тела (ИМТ): в первой группе – с $17,8 \pm 0,6$ до $18,3 \pm 0,9$ кг/м²; во второй – с $19,2 \pm 0,8$ до $19,5 \pm 0,8$ кг/м² ($p < 0,05$). В группе сравнения ИМТ оставался неизменным – $18,6 \pm 0,8$ кг/м².

За период исследования окружность средней трети плеча достоверно увеличилась у детей в первой группы с $23,3 \pm 0,9$ до $23,7 \pm 1,1$ см; у детей второй группы – с $24,5 \pm 1,3$ до $25,3 \pm 0,9$ см. В группе контроля наблюдалась противоположная динамика. Окружность плеча (ОП) уменьшилась с $24,5 \pm 1,3$ до $24,3 \pm 1,2$ см. Были выявлены общие закономерности в изменении величины кожно-жировой складки (КЖСТ): у детей первой группы – достоверный прирост с $10,8 \pm 1,5$ до $11,9 \pm 1,1$ мм; во второй группе и группе контроля КЖСТ имела тенденцию к уменьшению – соответственно с $8,8 \pm 1,7$ до $8,0 \pm 1,1$ мм и с $6,9 \pm 1,6$ до $6,8 \pm 1,8$ мм. Сокращение КЖСТ на фоне увеличения ОП свидетельствует об относительном преобладании прироста мышечной массы по отношению к жировой, то есть анаболической направленности обмена без накопления энергетических ресурсов.

При динамическом изучении белкового спектра сыворотки крови обнаружена тенденция к снижению уровня общего белка на фоне прибавки массы тела у детей основной группы: в первой группе – с $70,2 \pm 1,4$ до $65,4 \pm 2,3$ г/л; во второй – с $67,7 \pm 2,3$ до $66,8 \pm 0,5$ г/л. В группе контроля уровень общего белка увеличился с $70,29 \pm 1,59$ до $71,6 \pm 0,9$ г/л.

У детей, получавших диетическую коррекцию, отмечалась положительная динамика уровня альбу-

минов: в первой группе он достоверно увеличился с $50,3 \pm 0,9$ до $51,0 \pm 1,0\%$; во второй – с $51,6 \pm 1,7$ до $52,5 \pm 1,4\%$. Прирост этой фракции белков обусловлен активацией альбуминсинтетической функции печени при нутритивной поддержке. В группе контроля отмечена противоположная динамика: уровень альбуминов снизился с $53,2 \pm 1,1$ до $51,6 \pm 0,3\%$.

Жировой обмен имел тенденцию, схожую с изменениями КЖСТ и ИМТ. У пациентов с ЭЯП при диетологической коррекции и без нее наблюдалось достоверное снижение триглицеридов (ТГ): с $1,0 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,1$ г/л в группе пациентов с ЭЯП, получавших продукт «Амалтея», и с $0,9 \pm 0,1$ до $0,6 \pm 0,1$ г/л в группе контроля. У пациентов с ХГД имела место противоположная динамика: уровень ТГ снизился с $1,0 \pm 0,1$ до $1,2 \pm 0,1$ г/л. ТГ – главное энергетическое депо организма, они высвобождают жирные кислоты (ЖК) при повышенных потребностях в энергии. Уровень ТГ отражает процессы всасывания жиров в кишечнике и зависит от тяжести повреждения слизистой оболочки. Поэтому у пациентов с ЭЯП, у большинства из которых была поражена двенадцатиперстная кишка, отмечено снижение этого показателя. Тем не менее уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) сыворотки крови прирастал при диетологической коррекции у детей как с ХГД, так и с ЭЯП – соответственно с $1,2 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,1$ г/л и с $1,2 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,1$ г/л.

Уровень сывороточного железа увеличивался у детей с ХГД, получавших дополнительное питание, с $15,5 \pm 1,8$ до $17,08 \pm 2,78$ мкмоль/л и снижался в группе пациентов с ЭЯП без диетической коррекции с $19,1 \pm 1,7$ до $14,7 \pm 2,0$ мкмоль/л; он возрастал в группе детей с ЭЯП при дополнительном питании с $17,8 \pm 2,2$ до $18,1 \pm 2,3$ мкмоль/л. Аналогичная динамика выявлена для показателя процента насыщения плазмы крови железом.

Результаты введения в стандартную терапию продукта «Амалтея»:

- улучшение соматометрических показателей нутритивного статуса детей;
- более быстрая редукция клинических проявлений болезни;
- активизация альбуминсинтетической функции печени;
- предотвращение потерь железа;
- оптимизация показателей липидного обмена и повышение энергообеспеченности организма.

Проведенное исследование позволяет рекомендовать продукт на основе козьего молока «Амалтея» в качестве дополнительного питания у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов ЖКТ.

Таблица
Показатели минеральной плотности костной ткани у детей с бронхиальной астмой до и на фоне приема козьего молока

Группа детей	Показатели минеральной плотности костной ткани, г/см	
	Девочки	Мальчики
Основная группа		
До приема козьего молока	1,08 - остеопения	1,12 - остеопения
На фоне приема козьего молока	1,35 - норма	1,36 - норма
Группа сравнения		
До гипоаллергенной диеты	1,1 - остеопения	1,05 - остеопения
На фоне гипоаллергенной диеты	1,2 - остеопения	1,25 - остеопения

Изучение клинической эффективности и безопасности козьего молока «Амалтея» у детей и подростков с аллергическими заболеваниями, осложненными остеопатиями

Современные исследования позволили установить, что у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, особенно бронхиальной астмой (БА) с тяжелым течением, имеют место признаки нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Наиболее часто эти изменения в виде остеопении отмечают у пациентов, длительно получающих большие дозы ингаляционных гормонов. Остеопения может также наблюдаться у детей и подростков в период интенсивного роста.

Целью исследования было определение влияния диетотерапии с включением в рацион козьего молока «Амалтея» на состояние минеральной плотности костной ткани и показатели фосфорно-кальциевого обмена у детей и подростков с тяжелым течением бронхиальной астмы, получающих длительные курсы ингаляционных гормонов. Работа проводилась в аллергологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН г. Москвы (зав. отд. член-корр. РАМН, проф. И.И. Балаболкин).

Под наблюдением находились 20 детей и подростков с БА тяжелого течения, получающих ингаляционные кортикостероиды в средних и высоких дозах, а также бронхоспазмолитики. В комплексную терапию этих больных входили ингаляционные кортикостероиды в средних и высоких дозах, спазмолитики и диетотерапия с включением в рацион детей козьего молока «Амалтея» в количестве 200–400 мл в день (основная группа). Группу сравнения составили 20 детей и подростков того же возрастного диапазона с БА тяжелого течения, получавших ингаляционные кортикостероиды, гипоаллергенную диету, в состав которой не входило козье молоко «Амалтея». Среди обследованных детей было 25 мальчиков в возрасте от 12 до 18 лет и 15 девочек от 13 до 18 лет. Длительность наблюдения – 1–2 месяца. Обследование проводили до лечения и через 4 недели от начала приема козьего молока «Амалтея».

Критериями клинической эффективности указанного продукта служили динамика показателей фосфора и кальция в сыворотке крови, уровень суточной экскреции с мочой фосфора и кальция и данные денситометрии поясничного отдела позвоночника L2–L4 на аппарате *Lunar DPX-MD*. Положительным клиническим эффектом считали нормализацию суточной экскреции фосфора и кальция с мочой, нормализацию содержания кальция и фосфора в сыворотке крови, улучшение показателей денситометрии. Кроме того, учитывали субъективные впечатления пациентов – улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, снижение утомляемости. Оценивали и побочные эффекты: снижение аппетита, аллергические реакции.

По данным результатов обследования, при определении плотности костной ткани у всех детей основной группы и группы сравнения имели место признаки остеопении, а также повышенная экскреция кальция и фосфора с мочой. Показатели кальция и фосфора в сыворотке крови больных находились на нижней границе нормы.

Анализ полученных клинических данных показал, что у всех детей и подростков, получавших козье молоко «Амалтея», наблюдалось улучшение общего самочувствия, улучшился аппетит, снизилась утомляемость, повысилась работоспособность. Аллергических реакций не было ни у одного больного. Все пациенты отметили высокие органолептические свойства молока «Амалтея».

По результатам лабораторных исследований наблюдался положительный эффект после включения козьего молока «Амалтея» в рацион детей и подростков с БА тяжелого течения, осложненной остеопрозом или остеопенией, получающих в составе комплексной терапии ингаляционные кортикостероиды. Имело место повышение или тенденция к повышению содержания кальция и фосфора в сыворотке крови; уменьшение уровня почечной экскреции неорганических фосфатов и кальция.

У больных основной группы на фоне проводимой диетотерапии с включением козьего молока по

результатам денситометрии было отмечено улучшение показателей минеральной плотности костной ткани (табл.).

В группе сравнения при оценке полученных результатов исследования наблюдалась тенденция к повышению минеральной плотности костной ткани и снижению почечной экскреции кальция и неорганических фосфатов.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что применение козьего молока «Амалтея» в комплексной терапии у детей и подростков с БА тяжелого течения, осложненной остеопенией, сопровождалось нормализацией показателей фосфорно-кальциевого обмена и минеральной плотности костной ткани.

Литература

1. EFSA Panel on Dietetic Products, N. a. A. N. Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA J* 2012; 10: 2603 Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal
2. Park, Y.W., Juárez M., et al. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research* 2007; 68: 88–113.
3. Ceballos L.S., Morales E.R., de la Torre Adarve G., Castro J.D., Martínez L.P., Sampelayo M.R.S. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology. *J Food Compos and Analys* 2009; 22: 322–9.
4. Silanikove N., Leitner G., Merin U., Prosser C.G. Recent advances in exploiting goat's milk: Quality, safety and production aspects. *Small Ruminant Research* 2010; 89: 110–24.
5. Mehaia M.A., M.A. Alkanhal. Taurine and other free amino acids in milk of camel, goat, cow and man. *Milchwissenschaft–Milk Science International* 1992; 47: 351–3.
6. Prosser C., McLaren R., et al. Composition of the non-protein nitrogen fraction of goat whole milk powder and goat milk-based infant and follow-on formulae. *Int J Food Scien and Nutr* 2008; 59: 123–33.
7. Rutherford S., Moughan P., et al. Amino acid composition determined using multiple hydrolysis times for three goat milk formulations. *Int J Food Scien and Nutr* 2008. 59: 679–90.
8. Wooding F.B.P., Peaker M., et al. Theories of milk secretion: evidence from electron microscopic examination of milk. *Nature* 1970; 226: 762–4.
9. Faulkner A. The presence of cellular metabolites in milk. *Biochim et Biophys Acta* 1980; 630: 141–5.
10. Neveu C., Riaublanc A., et al. Is the apocrine milk secretion process observed in the goat species rooted in the perturbation of the intracellular transport mechanism induced by defective alleles at the alpha(s1)–Cn locus? *Reprod Nutr Devel* 2002; 42: 163–72.
11. Martin P., Szymanowska M., et al. The impact of genetic polymorphisms on the protein composition of ruminant milks. *Reprod Nutr Devel* 2002; 42: 433–59.
12. Bevilacqua C., Martin P., et al. Goats' milk of defective alpha(s1) casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta- β -lactoglobulin in guinea pigs. *J Dairy Res* 2001; 68: 217–27.
13. Lara-Villoslada F., Olivares M., et al. Goat milk is less immunogenic than cow milk in a murine model of atopy. *J Pediatr Gastroenter and Nutr* 2004; 39: 354–60.
14. Ballabio C., Chessa S., Rignanese D., Gigliotti C., Pagnacco G., Terracciano L., Fiocchi A., Restani P. and Caroli A.M. Goat milk allergenicity as a function of alphas-casein genetic polymorphism. *J Dairy Scie* 2011; 94: 998–1004.
15. Hodgkinson A.J., McDonald N.A., et al. Allergic responses induced by goat milk alphaS1-casein in a murine model of gastrointestinal atopy. *J Dairy Scie* 2012; 95: 83–90.
16. Pintado M.E., Malcata F.X. Hydrolysis of ovine, caprine and bovine whey proteins by trypsin and pepsin. *Bioproc Engin* 2000; 23: 275–82.
17. Almaas H., Cases A.L., et al. In vitro digestion of bovine and caprine milk by human gastric and duodenal enzymes. *Int Dairy J* 2006; 16: 961–8.
18. Lindquist S., Hernell O. Lipid digestion and absorption in early life: an update. *Current Opinion Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010; 13: 314–20.
19. Hachelaf W., Boukhrela M., et al. Comparative digestibility of goat's versus cow's milk fats in children with digestive malnutrition. *Lait* 1993; 73: 593–9.
20. Денисова С.Н., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Копь И.Я. и др. Диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока с использованием адаптированной молочной смеси на основе козьего молока у детей первого года жизни. Методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы под редакцией член-корр. РАМН, проф. Балаболкина И.И. – М., 2004, 16 с.
21. Булатова Е.М., Шестакова М.Д., Богданова Н.М., Пирихелова Т.Л., Завьялова А.Н., Габруская Т.В. Эффективность использования специализированных продуктов на основе козьего молока для вскармливания детей раннего возраста. Методические рекомендации для врачей. Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. 2006, 19 с.
22. Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Копь И.Я., Юхтина Н.В. и др. Эффективность естественного вскармливания при лечении атопического дерматита у детей. Методические рекомендации №27 Департамента здравоохранения города Москвы. 2006, 24 с.
23. Булатова Е.М., Шестакова М.Д., Пирихелова Т.Л., Богданова Н.М., Завьялова А.Н., Габруская Т.В. Диетическая коррекция рационов питания детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта специализированными продуктами на основе козьего молока. Метод. рекомен. для врачей. Комитет по здравоохран. Правительства Санкт-Петербурга. – 2006, 19 с.

Общество детских гастроэнтерологов России

Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Принят на XX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ.

Москва, 19-21 марта 2013 г.

В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова, С.В. Бельмер, Ю.С. Апенченко, Н.В. Басалаева, М.М. Гурова, А.А. Звягин, А.А. Камалова, Е.А. Корниенко, А.В. Мызин, Н.В. Герасимова, А.Б. Моисеев, А.А. Нижевич, Д.В. Печкуров, С.Г. Семин, Е.А. Ситникова, Е.С. Дублина, А.И. Хавкин, П.Л. Щербаков, С.И. Эрдес

Часть 1

Определение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся определенными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого.

Код по МКБ 10 – К 21.0

Под классическое определение ГЭРБ не попадают:

- 1) синдром функциональной рвоты и неосложненные срыгивания у детей раннего возраста;
- 2) функциональный гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР).

Замечание по терминологии. На протяжении многих лет в русском языке использовался термин «гастроэзофагальный», имеющий «классическое» для медицинской терминологии происхождение, образованный от греческого слова «*gastroesophagalis*». Термин «гастроэзофагеальный» пришел в русский язык из английского языка в конце 1990-х годов и практически вытеснил первоначальный вариант. Хотя первый термин правильный с точки зрения медицинской терминологии, вопрос о его возвращении должен стать темой отдельного обсуждения.

Эпидемиология

Истинная частота ГЭРБ у детей неизвестна. Частота выявления рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы составляет, по данным разных авторов, от 8,7 до 17%.

Этиология и патогенез

ГЭРБ – многофакторное заболевание, непосредственная причина которого – ГЭР.

ГЭР означает *непроизвольное* забрасывание желудочного либо желудочно-кишечного содержимого в пищевод, что нарушает физиологическое перемещение пищевого комка и сопровождается поступлением в пищевод не свойственного ему содержимого, способного вызвать физико-химическое повреждение его слизистой оболочки.

Традиционно различают две формы рефлюкса.

1. Физиологический ГЭР (*понятие, имеющее в основном теоретическое значение*): а) встречается у абсолютно здоровых людей любого возраста; б) отмечается чаще после приема пищи; в) характеризуется невысокой частотой (не более 20–30 эпизодов в день) и незначительной длительностью (не более 20 с); г) не имеет клинических эквивалентов; д) не приводит к формированию рефлюкс-эзофагита.

2. Патологический ГЭР (*основа формирования ГЭРБ*): а) отмечается в любое время суток; б) часто не зависит от приема пищи; в) характеризуется высокой частотой (более 50 эпизодов в день); г) ведет к повреждению слизистой оболочки пищевода разной степени выраженности с возможным формированием пищеводных и внепищеводных проявлений.

Кроме того, выделяют:

Кислотный рефлюкс – снижение *pH* в пищеводе до уровня 4,0 и менее вследствие попадания в него преимущественно кислого желудочного содержимого (с экспозицией рефлюктата более 5 мин). Главные повреждающие агенты: пепсин и соляная кислота желудка.

Щелочной рефлюкс – повышение *pH* в пищеводе до уровня более 7,5 при попадании в его полость преимущественно дуоденального содержимого (а также желудочного). Главные повреждающие агенты: компоненты желчи (желчные кислоты, лизолецитин) и панкреатического сока (панкреатические ферменты).

Основные факторы, объясняющие возникновение патологического ГЭР: 1) недостаточность кардии; 2) нарушение клиренса пищевода; 3) нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки.

Недостаточность кардии может быть *относительной и абсолютной*.

Нарушение клиренса пищевода и гастродуоденальная дисмоторика обусловлены в основном морфофункциональной незрелостью вегетативной нервной системы (ВНС) различного генеза, а также воспалительными изменениями слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Согласно 4-му Маастрихтскому консенсусу, инфицирование и эрадикация *Helicobacter pylori* (HP) не играют решающей роли в генезе ГЭРБ.

Вместе с тем, согласно некоторым данным, у детей с эрозивным эзофагитом достоверно чаще встречается инфицирование HP по сравнению с детьми без эзофагита и с катаральным эзофагитом. По другим данным, у HP-позитивных пациентов по сравнению с HP-негативными достоверно чаще обнаруживают метаплазию пищеводного эпителия по кишечному типу (пищевод Барретта).

Предрасполагающие факторы развития ГЭРБ: 1) преимущественно старший школьный возраст; 2) мужской пол; 3) отягощенная наследственность по заболеваниям ЖКТ; 4) органическая патология гастродуоденальной зоны; 5) вегетативная дисрегуляция; 6) паразитарная инвазия; 7) очаги хронической инфекции; 8) ожирение; 9) недифференцированная дисплазия соединительной ткани; 10) скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД).

СГПОД оказывает негативное влияние на течение ГЭРБ и достижение положительной динамики на фоне адекватного лечения. Сочетание СГПОД и дуодено-гастрального рефлюкса (ДГР) – фактор риска формирования пищевода Барретта у детей с длительно существующим ГЭР.

Провоцирующие факторы развития ГЭРБ (факторы, способствующие развитию ГЭР): 1) нарушение режима и качества питания; 2) состояния, сопровождающиеся повышением интраабдоминального давления (запоры, неадекватная физическая нагрузка, длительное наклонное положение туловища и т.д.); 3) респираторная патология (бронхиальная астма, муковисцидоз, рецидивирующий бронхит и т.д.); 4) некоторые лекарственные препараты (холинолитики, седативные и снотворные средства, β -адреноблокаторы, нитраты и т.д.); 5) некоторые продукты питания (кофе, газированные напитки, жевательная резинка, кислые блюда, жирная пища и др.); 6) курение, алкоголь; 7) СГПОД; 8) вирусная инфекция (в т.ч. герпетическая), грибковые поражения пищевода.

Патогенез ГЭРБ можно схематично проиллюстрировать с помощью «весов» (аналог «весов» *H. Shey*), рассматривая нарушение равновесия между факторами «агрессии» и факторами «защиты» пищевода. ГЭР (см. провоцирующие факторы): 1) гиперсекреция соляной кислоты; 2) *Helicobacter pylori*?

Факторы «защиты»: 1) физиологические антирефлюксные механизмы (в т.ч. антирефлюксная функция кардии); 2) резистентность слизистой оболочки пищевода; 3) эффективный клиренс пищевода (своевременная эвакуация желудочного содержимого).

Превалирование агрессивных факторов над защитными создает условия для формирования патологического ГЭР и развития ГЭРБ.

Клинические проявления

В структуре клинических проявлений ГЭРБ у детей следует выделять эзофагеальные и экстраэзофагеальные симптомы.

Эзофагеальные симптомы: 1) изжога; 2) регургитация; 3) симптом «мокрого пятна»; 4) отрыжка воздухом, кислым, горьким; 5) одинофагия; 6) дисфагия.

Степень выраженности верхних диспепсических жалоб у детей обусловлена в основном состоянием моторики в зоне пищеводно-желудочного перехода, а не морфологическим состоянием слизистой оболочки пищевода.

Экстраэзофагеальные симптомы представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, зубной эмали. Следствием ГЭРБ может быть также нарушение сна.

Наиболее часто у детей встречается ГЭР-ассоциированная бронхолегочная патология (в частности, бронхообструктивный синдром и бронхиальная астма).

По различным данным, частота ГЭР при бронхиальной астме у детей колеблется в диапазоне от 55 до 80% (в зависимости от критериев, которые использовали различные рабочие группы). Имеются сведения о связи ГЭР с другими заболеваниями бронхолегочной системы: хронической пневмонией, рецидивирующим и хроническим бронхитом, затяжным бронхитом, муковисцидозом.

ГЭР может вызывать развитие респираторных заболеваний двумя путями:

1) *прямым*, когда аспирационный материал (рефлюксат), попадая в просвет бронхов, приводит к развитию дискринии, отека и бронхоспазма вплоть до механической окклюзии;

2) *непрямым* (неврогенным), когда дискриния, отек и бронхоспазм возникают вследствие рефлекса из нижней трети пищевода, замыкающегося на бронхах по афферентным волокнам блуждающего нерва. Этот рефлекс напрямую зависит от степени выраженности эзофагита.

Следует помнить и о возможных побочных эффектах теофиллинов и глюкокортикоидных гормонов, широко используемых в лечении бронхиальной астмы. Эти препараты снижают тонус кардии, провоцируя тем самым прорыв антирефлюксного барьера.

ГЭР-зависимая бронхиальная обструкция может быть заподозрена у детей при следующих обстоятельствах:

1) приступы кашля и/или удушья преимущественно в ночное время, после обильной еды;

2) доказанное сочетание респираторных и «верхних» диспепсических признаков (отрыжка, изжога, регургитация и т.д.);

3) положительный эффект от пробной антирефлюксной терапии (диагностика *ex juvantibus*) в виде быстрого и выраженного уменьшения кашля и других респираторных симптомов в течение 2–3 дней;

4) затяжное течение бронхиальной астмы, несмотря на адекватную базисную терапию.

Оториноларингологические симптомы: постоянное покашливание; «застревание» пищи в глотке или чувство «комка» в горле, развивающиеся вследствие повышения давления в верхних отделах пищевода; чувство першения и охриплости голоса; боли в ухе.

К ГЭР-ассоциированным кардиоваскулярным проявлениям принято относить аритмии вследствие эзофагокардиального рефлюкса.

Имеются данные, указывающие на связь ГЭР с эрозией эмали зубов и развитием кариеса.

Особенности течения ГЭРБ у детей младшего возраста

Дети младшего возраста, страдающие ГЭРБ, чаще предъявляют жалобы на рецидивирующие рвоты, срыгивания. У них нередко выявляют различные «симптомы тревоги»: снижение массы тела, рвота фонтаном, рвота с примесью крови или желчи, а также респираторные нарушения вплоть до развития апноэ и синдрома внезапной смерти.

Частота срыгиваний у детей первого года жизни варьирует в довольно широком диапазоне: от 50–66% в первом полугодии до 5–10% к концу первого года. При оценке степени тяжести срыгиваний целесообразно пользоваться 5-ступенчатой шкалой *J. Vandenplas et al.* (1997):

- **1 балл** – более 5 срыгиваний в сутки объемом более 3 мл.
- **2 балла** – более 5 срыгиваний в сутки объемом до 1/2 количества смеси за одно кормление менее чем в половине кормлений.
- **3 балла** – более 5 срыгиваний в сутки объемом до 1/2 количества смеси, введенного за одно кормление, не чаще, чем в половине кормлений.
- **4 балла** – срыгивания небольшого объема в течение 30 мин и более после каждого кормления.
- **5 баллов** – срыгивания от 1/2 до полного объема смеси не менее чем в половине кормлений.

Патологический ГЭР у детей первого года жизни, согласно литературным данным, встречается с частотой 8–11%. Среди основных причин развития этого состояния: натальная травма шейного отдела позвоночника, аллергия к белкам коровьего молока, лактазная недостаточность, аксиальная грыжа, нарушение вегетативной регуляции.

Многочисленные исследования, проведенные в разных странах мира, не обнаружили связи между выраженностью клинических, гистологических, эндоскопических и *pH*-метрических изменений у детей раннего возраста с ГЭР. У детей этой возрастной группы невозможно судить о наличии и выраженности эзофагита только на основании клинических проявлений. У недоношенных детей поведенческие реакции при рефлюксе, как правило, отсутствуют.

Анкетирование, проведенное среди родителей детей от 1 до 17 лет, страдающих ГЭРБ, показало: более чем у 2/3 из них нарушаются формула сна и пищевые привычки, а почти у каждого второго снижаются социальная активность и школьные успехи.

Диагностика

Внутрипищеводная *pH*-метрия (суточный *pH*-мониторинг)

«Золотой стандарт» диагностики патологического ГЭР – суточное внутрипищеводное *pH*-мониторирование, позволяющее не только зафиксировать рефлюкс, но и определить степень его выраженности, а также выяснить влияние различных провоцирующих факторов на его возникновение и подобрать адекватную терапию.

При оценке полученных результатов используются принятые во всем мире нормативные показатели, разработанные *T.R. DeMeester* (табл. 1).

Показатель <i>pH</i> -мониторинга	Верхняя граница нормы
Общее время с <i>pH</i> менее 4,0, %	4,2
Время с <i>pH</i> < 4,0 в вертикальном положении, %	6,3
Время с <i>pH</i> < 4,0 в горизонтальном положении, %	1,2
Общее число рефлюксов	46
Число рефлюксов продолжительностью более 5 мин	3
Время наиболее продолжительного эпизода рефлюкса, мин	9,2
Обобщенный показатель <i>DeMeester</i>	14,5

Определяют также **индекс рефлюкса (ИР)** – отношение времени исследования с *pH*<4 к общему времени исследования (%). При кислотном рефлюксе нормальные значения ИР составляют 4,45%. **Обобщенный показатель *DeMeester*** в норме не должен превышать 14,5.

Согласно приведенным данным, ГЭР следует считать патологическим, если время, за которое *pH* достигает 4,0 и ниже, составляет 4,2% всего времени записи, а общее число рефлюксов превышает 50.

Хотя первоначально представленные выше показатели были ориентированы на взрослых и детей старше 12 лет, опыт их применения как в нашей стране, так и за рубежом показал возможность их использования во всех возрастных группах.

Эндоскопическое исследование

Данное исследование – определяющее для постановки диагноза ГЭРБ. В ходе эндоскопического исследования есть возможность оценить состояние слизистой оболочки пищевода, а также степень выраженности моторных нарушений в области пищеводно-желудочного перехода. Для наиболее объективной оценки мы предлагаем пользоваться эндоскопическими критериями *G. Tytgat* (1990) в нашей модификации.

Система эндоскопических признаков ГЭР у детей

(по G. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского)

Морфологические изменения

I степень: умеренно выраженная очаговая эритема и/или рыхлость слизистой абдоминального отдела пищевода.

II степень: то же + тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с очаговым фибринозным налетом, возможно появление одиночных поверхностных эрозий, чаще линейной формы, располагающихся на верхушках складок слизистой.

III степень: то же + распространение воспаления на грудной отдел пищевода; множественные (иногда сливающиеся) эрозии, расположенные не циркулярно. Возможна повышенная контактная ранимость слизистой.

IV степень: язва пищевода. Синдром Барретта. Стеноз пищевода.

Моторные нарушения

А. Умеренно выраженные моторные нарушения в области нижнего пищеводного сфинктера (НПС) (подъем Z-линии до 1 см), кратковременное спровоцированное субтотальное (по одной из стенок) пролабирование на высоту 1–2 см, снижение тонуса НПС.

В. Отчетливые эндоскопические признаки недостаточности кардии, тотальное или субтотальное спровоцированное пролабирование на высоту более 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе.

С. То же + выраженное спонтанное или спровоцированное пролабирование выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией.

Пример эндоскопического заключения: Рефлюкс-эзофагит II-B степени.

Хромозэндоскопия с водным раствором Люголя (10 мл 1–4%-ного раствора йодида калия) позволяет более четко определить место для проведения биопсии. Неизмененный многослойный плоский неороговевающий эпителий пищевода после нанесения красителя приобретает черную, темно-коричневую или зеленовато-коричневую окраску. Отсутствие окрашивания эпителия слизистой оболочки наблюдается при выраженном воспалении, дисплазии, метаплазии и раннем раке.

Гистологическое исследование

Прицельная биопсия слизистой пищевода у детей с последующим гистологическим изучением материала проводится по следующим показаниям: 1) расхождение между рентгенологическими и эндоскопическими данными в неясных случаях; 2) при атипичном течении эрозивно-язвенного эзофагита; 3) при подозрении на метапластический процесс в пищеводе (барреттовская трансформация); 4) папилломатоз пищевода; 5) подозрение на малигнизацию опухоли пищевода. В других случаях необходимость биопсии определяется индивидуально. Следует отметить, что только гистологическое исследование позволяет достоверно оценить наличие или отсутствие метапластических изменений слизистой оболочки пищевода. Рекомендуется максимально широкое проведение биопсии при ГЭРБ.

Наиболее частые варианты гистологического заключения – разные степени воспаления, реже определяются воспалительно-дистрофические изменения, значительно реже – метапластические изменения и дисплазия эпителия, очень редко – признаки злокачественного перерождения.

Гистологическая картина рефлюкс-эзофагита характеризуется гиперплазией эпителия в виде утолщения слоя базальных клеток и удлинения сосочков. Выявляют также инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками, полнокровие сосудов подслизистого слоя.

Дисплазия пищеводного эпителия достоверно чаще встречается у детей с кишечной метаплазией по сравнению с пациентами, имеющими желудочную метаплазию; сочетание обоих этих признаков характерно только для детей с пищеводом Барретта.

Рентгенологическая диагностика

Рентгенологическое исследование позволяет выявить ГЭР и структурные нарушения со стороны ЖКТ, к нему предрасполагающие. В современных условиях показанием для рентгенографии является подозрение на аномалии ЖКТ, СГПОД, то есть она имеет дифференциально диагностическое значение.

Проводится исследование пищевода и желудка с барием в прямой и боковой проекциях и в положении

Тренделенбурга с небольшой компрессией брюшной полости. Оценивают проходимость взвеси, диаметр, рельеф слизистой, эластичность стенок, патологические сужения, ампулообразные расширения, перистальтику пищевода, высоту заброса контраста и др.

С помощью контрастной рентгеноскопии есть возможность диагностировать ГЭР (I–IV степени), а также СГПОД. Следует помнить об ограничениях в проведении рентгеноскопических процедур детям до 14 лет.

Интраэзофагеальная импедансометрия

Метод основан на изменении интраэзофагеального сопротивления в результате ГЭР и восстановлении его исходного уровня по мере очищения пищевода. Сочетанная *pH*-импедансометрия – оптимальный метод диагностики ГЭР. Он позволяет выявить любой его вариант и может быть использован для диагностики патологического ГЭР, исследования пищеводного клиренса, определения среднего объема рефлюктата, диагностики СГПОД, дискинезии пищевода, недостаточности кардии. В ходе исследования оценивают также кислотность желудочного сока в базальной фазе секреции. Можно предположить, что сочетанная *pH*-импедансометрия в дальнейшем займет центральное место в диагностическом процессе.

Манометрия пищевода

Манометрия пищевода – один из наиболее точных методов исследования функции НПС. Методика не дает возможности непосредственно выявлять наличие рефлюкса, однако благодаря данному исследованию устанавливают границы НПС, оценивают его состоятельность и способность к релаксации при глотании. В клинической педиатрической практике этот метод применяют редко из-за недостаточного оснащения соответствующей аппаратурой.

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Нормальный диаметр пищевода у детей – 7–10 мм. Диаметр нижней трети пищевода – более 11 мм (во время глотка – 13 мм) – может указывать на выраженную недостаточность кардии и возможное формирование СГПОД. При диаметре более 13 мм (во время глотка 15 мм и более) заключение о СГПОД у детей становится практически достоверным.

В ряде случаев при проведении двойного доплеровского контроля может быть зафиксировано обратное движение жидкости из желудка в пищевод.

Возможности методики в диагностике эзофагита ограничены.

Радионуклидное исследование (желудочно-пищеводная сцинтиграфия)

Согласно литературным данным, задержка изотопа ^{99m}Tc в пищеводе более чем на 10 минут указывает на замедление эзофагеального клиренса. Кроме того, выявление нарушения эвакуации желудочного содержимого указывает на одну из возможных причин развития ГЭР (вследствие повышения интрагастрального давления). В ряде случаев метод позволяет зафиксировать рефлюкс-индуцированную микроаспирацию. По публикациям, чувствительность метода колеблется в широком диапазоне – от 10 до 80%.

План проведения лабораторно-инструментальной диагностики ГЭРБ у детей

Обязательные методы

1. Суточный *pH*-мониторинг пищевода и желудка (при наличии аппаратуры).
2. ФЭГДС с хромоэзофагоскопией и/или биопсией (по показаниям).
3. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода (не менее двух).
4. Контрастная рентгеноскопия верхних отделов ЖКТ (при подозрении на структурные изменения ЖКТ, предрасполагающие к ГЭР, СГПОД).

Дополнительные методы

1. Интраэзофагеальная импедансометрия.
2. УЗИ пищевода.
3. Импульсная осциллометрия дыхательных путей.
4. Определение функции внешнего дыхания.
5. ЭКГ (в т.ч. холтеровское мониторирование).
6. Радиоизотопное исследование пищевода.
7. Манометрия пищевода.

Показаны консультации специалистов: кардиолога, пульмонолога, ЛОР-врача, стоматолога, ортопеда.

Классификация

Общепринятой классификации ГЭРБ как нозологической формы не существует. Предлагается использовать приведенную ниже рабочую классификацию.

Рабочая классификация ГЭРБ у детей

(В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова, 2006)

- I. Степень выраженности ГЭР (по результатам эндоскопического исследования):
 - ГЭР без эзофагита/ ГЭР с эзофагитом (I–IV степени);
 - степень моторных нарушений в зоне пищеводно-желудочного перехода (А, В, С).
- II. Степень выраженности ГЭР (по результатам рентгенологического исследования):
 - ГЭР (I–IV степени);
 - наличие СГПОД.
- III. Степень выраженности клинических проявлений:
 - легкая;
 - средней тяжести;
 - тяжелая.
- IV. Внепищеводные проявления ГЭРБ:
 - бронхолегочные;
 - оториноларингологические;
 - кардиологические;
 - стоматологические.
- V. Осложнения ГЭРБ:
 - пищевод Барретта;
 - стриктура пищевода;
 - постгеморрагическая анемия.

Пример диагноза. Диагноз основной: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит II-V степени), среднетяжелая форма.

Осложнение: Постгеморрагическая анемия.

Диагноз сопутствующий: Бронхиальная астма, неатопическая, среднетяжелая форма, межприступный период;

Хронический гастродуоденит с повышенной кислотообразующей функцией желудка, *HP* (-), в стадии клинической субремиссии.

Диагноз **ГЭРБ** правомочен в следующих случаях.

- 1) Синдром рвот и срыгиваний у детей раннего возраста с «симптомами тревоги»:
 - повторные рвоты фонтаном;
 - кровь в рвотных массах;
 - рвота с желчью;
 - потеря массы тела;
 - рецидивирующая респираторная патология;
 - эпизоды апноэ после кормления.
- 2) «Пищеводная» симптоматика, доминирующая над другими гастроэнтерологическими жалобами, существенно снижающая качество жизни больного.
- 3) Пищевод Барретта.
- 4) Наличие у ребенка ГЭР-ассоциированных внепищеводных проявлений.

ГЭРБ – гетерогенное заболевание, имеющее различные клинко-морфологические формы. В *таблице 2* приведены пять основных форм заболевания.

Таблица 2
Клинико-морфологические варианты ГЭРБ у детей

Показатель рН-мониторинга	Клиника	ФЭГДС	СГПОД	Гистология	Внепищеводные проявления
ГЭРБ, типичная форма	+	+	+/-	+	+/-
ГЭРБ, эндоскопически негативная форма	+	-	-	+/-	+/-
ГЭРБ, пищевод Барретта	+/-	+	+/-	Метаплазия кишечная+, дисплазия+/-	+/-
Рефлюкс-эзофагит, бессимптомная форма	-	+	+/-	+	-
Рефлюкс-эзофагит, метапластическая форма	+/-	+	+/-	Метаплазия желудочная +	-

Клиника – «верхние» диспепсические признаки (изжога, регургитация, отрыжка и др.).

ФЭГДС – эндоскопические признаки ГЭР (степень выраженности эзофагита).

СГПОД – эндоскопические и /или рентгенологические признаки аксиальной грыжи.

Гистология – признаки воспаления слизистой оболочки пищевода и метаплазии (дисплазии) эпителия пищевода.

Внепищеводные проявления – ГЭР-ассоциированные бронхолегочные заболевания (наиболее частые в детской практике), ЛОР-патология, кардиологические заболевания (нарушения ритма сердца) и др.

ГЭРБ, типичная форма. Диагноз может быть поставлен в тех случаях, когда у больного имеются доминирующие пищеводные жалобы в сочетании с эндоскопически и гистологически подтвержденным эзофагитом. При этом наличие СГПОД и внепищеводных проявлений возможно, но не обязательно. Наличие всех пяти признаков, приведенных в таблице, позволяет рассматривать ГЭРБ как основной диагноз. При наличии наряду с ГЭРБ другого заболевания в стадии обострения (ЯБДК, ХГД и др.) вопрос о ведущем диагнозе решается на основании преобладающей клинической картины на момент обследования.

ГЭРБ, эндоскопически негативная форма. Относительно редкая форма в практике педиатра. Постановка диагноза определяется наличием двух кардинальных признаков: пищеводных жалоб и внепищеводных проявлений. При эндоскопическом исследовании отсутствуют визуальные признаки эзофагита, однако гистологическое исследование не исключает наличия маркеров воспаления в пищеводном биоптате.

ГЭРБ, пищевод Барретта. Кардинальный признак выделения данной формы ГЭРБ – обнаружение при эндоскопическом исследовании очагов метаплазии пищевода эпителия, которые при последующем гистологическом исследовании идентифицируются как участки кишечной метаплазии с возможной дисплазией на фоне воспаления слизистой. При этом наличие клинических проявлений эзофагита, СГПОД, внепищеводных проявлений заболевания возможно, но не обязательно.

Рефлюкс-эзофагит, бессимптомная форма. В основе выделения этой формы ГЭРБ лежат «ножницы» между отсутствием какой-либо специфической пищеводной симптоматики и наличием эндоскопических признаков эзофагита разной степени выраженности. Нередко эти признаки – случайная находка при проведении ФЭГДС по поводу болевого абдоминального синдрома. При этой форме ГЭРБ крайне редко выявляют выраженные моторные нарушения в области кардии, которые чаще всего являются индукторами пищеводных жалоб. Внепищеводные проявления при этой форме отсутствуют.

Рефлюкс-эзофагит, метапластическая форма. По своей сути очень близка к варианту «ГЭРБ, пищевод Барретта». Кардинальное различие заключается в наличии желудочной метаплазии, которая не позволяет отнести данное состояние к пищеводу Барретта.

Отделение микрохирургии № 2 Российской детской клинической больницы МЗ РФ

Отделение сосудистой микрохирургии входит в состав ФГБУ РДКБ МЗ России (главный врач проф. Ваганов Н.Н.). В отделении выполняют все виды оперативных вмешательств на сосудах грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, конечностей, зоны головы и шеи. Проводится диагностика и лечение детей со всеми нозологическими формами патологии сосудистой системы (врожденной и приобретенной), за исключением врожденных пороков сердца.

1. Лечение портальной гипертензии

Диагностика: проводятся все необходимые исследования для верификации заболевания и визуализации системы воротной вены с целью выбора адекватного метода лечения; дополнительные исследования гепатотропных инфекций и системы гемостаза.

Выполняются пункционные и лапароскопические биопсии печени у больных с фиброзом и циррозом печени.

Лечение: различные виды порто-кавального шунтирования (в том числе «патогенетическое» порто-портальное обходное шунтирование) с использованием микрохирургической техники у детей с внепеченочной портальной гипертензией (проведено более 800 операций в различных модификациях).

Эндоскопическое склерозирование, лигирование и клипирование варикозно расширенных вен пищевода.

Паллиативные операции с целью профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при циррозах печени с использованием новых технологий: парциальная резекция селезенки, транспеченочное порто-кавальное стентирование, что в дальнейшем не препятствует трансплантации печени.

2. Лечение врожденной и приобретенной патологии артериальной, венозной и лимфатической систем всех локализаций с применением эндохирургической, рентгенэндоваскулярной, реконструктивной и микрохирургической техники:

- вазо-ренальная гипертензия;
- аневризмы аорты и ее ветвей; коарктация аорты;
- лимфангиомы различной локализации (в том числе обширные с прорастанием в челюстно-лицевую область, грудную и брюшную полости);
- гемангиомы различной локализации (в том числе обширные внутрипеченочные);
- синдром Паркса-Вебера (артерио-венозные свищи);
- варикозная болезнь; синдром Мей-Турнера, синдром Клиппель-Тренонне;
- венозные ангиодисплазии различной локализации; парциальный гигантизм;
- пороки развития лимфатической системы, в том числе осложненные лимфостазом, хилоперитонеумом, хилотораксом;
- посттравматические повреждения сосудистого русла;

- посттромбофлебитический синдром; тромбоз периферических сосудов.

Диагностика: ультразвуковая и рентгенэндоваскулярная топическая диагностика повреждений сосудистой системы. Мониторинг гемодинамических показателей. МР-диагностика с контрастным исследованием сосудов.

Лечение (новые технологии):

- реконструктивные операции при повреждениях сосудистого русла различной локализации, в том числе при аневризмах;
- использование рентгенэндоваскулярной дилатации и реконструктивных операций на магистральных сосудах, в том числе при вазоренальной гипертензии.

Пластическая хирургия:

- пластические и реконструктивные операции детям с родовыми и травматическими повреждениями плечевого сплетения, лицевого нерва, ангиоматомами области лица и шеи;
- удаление обширных лимфангиом, реконструкция магистральных лимфатических сосудов, в том числе с использованием эндохирургических методов, установка подкожных перитонеальных, плевральных систем (типа Порт-а-Кат) для хронического дренирования при поражениях лимфатической системы.

При лечении доброкачественных опухолей, патологии щитовидной железы и органов малого таза (варикозное расширение вен малого таза: варикоцеле, овариоцеле) применяется мини-инвазивная эндоскопическая техника или микрохирургическая реконструкция.

Применяется комплекс консервативных методов лечения с целью улучшения лимфовенозного дренажа при венозных патологиях: лазеротерапия, магнитотерапия, лимфопресс, гидротерапия.

Проводится комбинированное лечение гемангиом, обширных сосудистых дисплазий с использованием криодеструкции, плазмодеструкции, рентгенэндоваскулярной эмболизации, лазерной хирургии, пункционного склерозирования, радиоволновой хирургии, пластической хирургии.

Госпитализация осуществляется по ВМП, СМП и ОМС.

Проводятся очные и заочные консультации.

1. *Консультативная поликлиника РДКБ (корп. 6, 1-й этаж):* прием – понедельник, 10.00–13.00; тел.: 8 495–936–9130; 8 495–936–9230.

2. *По письмам:* Москва, 117513, Ленинский проспект, д. 117, РДКБ, отдел. микрохирургии №2.

3. *Посредством телемедицины:* тел.: 8 495–935–1110.

4. *По электронной почте:* micro-vascular@rdkb.ru

**Зав. отделением микрохирургии № 2 РДКБ
д-р мед. наук Сухов Максим Николаевич
Тел.: 8495-936-9051, 8495-936-9413**