

ФЛУИМУЦИЛ® — АНТИБИОТИК ИТ БОЛЬШЕ* ЧЕМ АНТИБИОТИК!

Единственный комбинированный препарат: муколитик и антибиотик**



Реклама. РУ. П №012977/01

Антибиотик

**Тиамфеникола глицинат
- 500 мг**

**Обладает широким спектром
антибактериального действия**

Муколитик

**Н-ацетилцистеин
- 300 мг**

**Разжижает слизь, снижает
адгезию бактерий, облегчает
проникновение антибиотика*****



Возможно применение в небулайзерной терапии***



**Показан для лечения острых и хронических бронхитов,
синуситов, ларинготрахеитов*****

* Больше чем антибиотик, поскольку является одновременно антибиотиком и муколитиком.

** Государственный реестр лекарственных средств, 2019.

*** Инструкция по медицинскому применению.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Zambon

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 66

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Scopus и EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

ISSN 1027-4065 (print)
ISSN 2500-2228 (online)

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год.
Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства». Основан в 1956 г.
Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины
При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна
Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.
АДРЕС РЕДАКЦИИ:
125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://www.ped-perinatology.ru>
Каталог «Роспечать»:
Индекс 73065
Каталог «Пресса России»:
Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций
Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.
Тираж 5000 экз. Заказ № 0302
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Царегородцев Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., советник ректора ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., директор ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

Научный редактор

Николаева Екатерина Александровна, д.м.н., руководитель отдела клинической генетики ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Ильдарова Рукижат Абдул-Гафуровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.И. к.м.н., г. Москва, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белюсова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Геппе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Маявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Рыков М.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитонов А.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Вольнец Г.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Вяжкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Гнусяев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Доброванов А.Е. д.м.н., г. Братислава, Словакия
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия

Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., г. Дания
Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия
Переновская П.И. проф., г. София, Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 66

(VOPROSY OKHRANY MATERINSTVA I DETSTVA /
PROBLEMS OF MATERNITY AND CHILD CARE)

1.2021

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Scopus and EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Aleksander D. Tsaregorodtsev, MD, PhD, Prof., Advisor to the Rector, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Director of Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow

Executive Secretary

Vladimir S. Sukhorukov, MD, PhD, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Research Center of Neurology, Moscow

Science Editor

Ekaterina A. Nikolaeva, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Rukijat A. Ildarova, MD, PhD, senior researcher in the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, pediatric cardiologist, Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alimova I.L., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia
Asmanov A.I., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia
Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Kobrinisky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kuchero Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia
Mizernitskiy Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Rykov M.Y., MD, PhD, Moscow, Russia
Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Volynets G.V., MD, PhD, Moscow, Russia
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gorbanov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Dobrovanov O.E., MD, PhD, Bratislava, Slovakia
Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia
Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia
Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark
Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia
Perenovskaya P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria
Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

ISSN 1027-4065 (print)
ISSN 2500-2228 (online)

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.

At a reprint of materials the reference to the journal is required

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФС77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

«Rospechat» catalogue:

Index 73065

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers

Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 0302

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ЮБИЛЕЙ

50 лет со дня основания педиатрического факультета Оренбургского государственного медицинского университета

Таточенко Владимир Кириллович
(к 90-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

Таточенко В.К.

Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Николаева Е.А., Семячкина А.Н.

Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса—Данло, трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению

Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П.

Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости

Никитин А.В., Волюнец Г.В.

Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично?

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.

Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Зелянина Е.А., Хорошкеева О.В., Костюков К.В., Гасанова Р.М., Белоусов Д.М., Быстрых О.А., Тетрашвили Н.К., Бокерия Е.Л.

Особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови

Миронова А.К., Самигулина М.Г., Османов И.М., Милованова О.А., Амирханова Д.Ю., Комиссарова О.А.

Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Кирилочев О.К., Сергиенко Д.Ф., Кибирова А.И.

Клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении

Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Куянова В.Е.

Эффективность препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат при ингаляционном лечении детей с риносинуситом

Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Колесников С.И.

Состояние липидного обмена и антиоксидантный статус при экзогенно-конституциональном ожирении у девушек Бурятии

Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.

Медико-социальное исследование мнений родителей (законных представителей) о проблемах организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации

ANNIVERSARY

6 50 years since the founding of the Pediatric Department of Orenburg State Medical University

8 Tatchenko V.K.
(to the 90th birthday anniversary)

EDITORIAL

9 Tatchenko V.K.
Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions

LITERATURE REVIEW

22 Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N.
Geno-phenotypic characteristics of Ehlers—Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment

31 Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P.
Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome

39 Nikitin A.V., Volynets G.V.
Sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: which comes first?

47 Andreeva E.F., Savenkova N.D.
Renal oligohydramnios and Potter sequence with cystic kidney disease

ORIGINAL ARTICLES

52 Zelyanina E.A., Khoroshkeeva O.V., Kostyukov K.V., Gasanova R.M., Belousov D.M., Bystrykh O.A., Tetruashvili N.K., Bokeriya E.L.
Features of the cardiovascular system of fetuses and newborns after intrauterine intravascular blood transfusion

59 Mironova A.K., Samigulina M.G., Osmanov I.M., Milovanova O.A., Amirkhanova D.Yu., Komissarova O.A.
Features of the neuropsychic development of premature babies born with very low and extremely low body weight

66 Kirilochev O.K., Sergienko D.F., Kibirova A.I.
Clinical features of the TORCH syndrome in newborns with congenital cytomegalovirus infection depending on birth body weight

73 Bogomilskiy M.R., Radtsig E.Yu., Pivneva N.D., Kuyanov V.E.
Effectiveness of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in inhalation treatment of children with rhinosinusitis

80 Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Kolesnikov S.I.
Lipids metabolism and antioxidant status in exogenous constitutional obesity in girls of Buryatia

87 Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A.
Medico-social study of the opinions of parents (legal representatives) on the medical care for children with cancer in the Russian Federation

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Хакимова Р.Ф., Сибгатуллина Ф.И., Серебрякова О.А.
Сравнительный анализ клинического течения атаксии-телеангиэктазии у двух сибсов

Кучинская Е.М., Яковлева Ю.А., Ракова М.А., Любимова Н.А., Суспицын Е.Н., Костик М.М.
Системная красная волчанка с нейропсихическими проявлениями у ребенка: описание клинического случая и обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению

Аксенова М.Е., Зайкова Н.М., Лепашева Т.В., Длин В.В.
Синдром Донна–Барроу в практике нефролога

Савельева Е.В., Пахомов А.П., Илюхина Т.А., Громаковская Е.И.
Клинический случай мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера)

ОБМЕН ОПЫТОМ

Рюмина И.И., Маркелова М.М., Нароган М.В., Орловская И.В., Перепелкина А.Е., Рындин А.Ю., Гатина Е.А., Молькова Е.А., Косолапова Ю.А., Артамкина Е.И., Соколова Е.В., Титова Е.В., Кириллова Е.А., Деревягина О.С., Зубков В.В., Байбарина Е.Н.
Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st

Гиллер Д.Б., Ениленис И.И., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Северова Л.П., Роменко М.А., Шчербакова Г.В., Мартель И.И.
Хирургическое лечение врожденных пороков развития легких в сочетании с туберкулезом у детей

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Лукашова Л.В., Афанасьева О.И., Портнягина Е.В., Хмелева А.Н., Чернышова Н.П.
Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного сравнительного клинического исследования

Радциг Е.Ю., Радциг А.Н., Варавина М.А.
Защитные свойства и способы активации слизистых оболочек верхних дыхательных путей

НЕКРОЛОГ

Памяти Валова А.Л.

Памяти Капранова Н.И.

CLINICAL CASES

94 Khakimova R.F., Sibgatullina F.I., Serebryakova O.A.
Comparative analysis of the clinical course of ataxia-telangiectasia in two siblings

98 Kuchinskaya E.M., Yakovleva Yu.A., Rakova M.A., Lyubimova N.A., Suspitsin E.N., Kostik M.M.
Systemic Lupus Erythematosus with neuropsychiatric manifestations in a child: case report and review of the international recommendations for the diagnostics and management

106 Aksenova M.E., Zaikova N.M., Lepaeva T.V., Dlin V.V.
Donnai–Barrow syndrome in nephrology practice

113 Savelieva E.V., Pakhomov A.P., Ilyukhina T.A., Gromakovskaya E.I.
Clinical case of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

EXPERIENCE EXCHANGE

117 Ryumina I.I., Markelova M.M., Narogan M.V., Orlovskaya I.V., Perepelkina A.E., Ryndin A.Yu., Gatina E.A., Molkova E.A., Kosolapova Yu.A., Artamkina E.I., Sokolova E.V., Titova E.V., Kirillova E.A., Derevyagina O.S., Zubkov V.V., Baibarina E.N.
Experience in implementing the International Standards for Assessing Newborn Growth INTERGROWTH-21st

125 Giller D.B., Enilenis I.I., Korojev V.V., Kesayev O.Sh., Severova L.P., Romanenko M.A., Shcherbakova G.V., Martel I.I.
Surgical treatment of children with a combination of congenital lung malformations and tuberculosis

FOR THE PRACTITIONER

131 Lukashova L.V., Afanasyeva O.I., Portnyagina E.V., Khmeleva A.N., Chernyshova N.P.
Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children: multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical trial

140 Radtsig E.Yu., Radtsig A.N., Varavina M.A.
Protective properties of the mucosa of the upper respiratory tract and methods of their activation

OBITUARY

147 In memory of Valov A.L.

148 In memory of Kapranov N.I.

50 лет со дня основания педиатрического факультета Оренбургского государственного медицинского университета

50 years since the founding of the Pediatric Department of Orenburg State Medical University

В 2020–2021 учебном году исполняется 50 лет со дня основания педиатрического факультета Оренбургского государственного медицинского университета. Этот юбилей — знаковое событие для медицинской общественности России, это накопленный опыт поколений, который вместил в себя славные страницы становления и развития одного из крупнейших вузов России.

У истоков открытия педиатрического факультета стояли к.м.н., доц. А.Д. Шайков (ректор Оренбургского государственного медицинского института) и к.м.н., доц. Л.Ф. Еременко (проректор по учебной работе). Значительный вклад в организацию и становление педиатрического факультета внесли ректоры — д.м.н., проф., академик РАН О.В. Бухарин, д.м.н., проф. А.А. Лебедев, д.м.н., проф. С.А. Павловичев, д.м.н., проф. В.М. Боев, д.м.н., проф. И.В. Мирошниченко и первые деканы к.м.н., доц. Б.А. Сенников, д.м.н., проф. Г.П. Бондаренко и д.м.н., проф. В.А. Архиреева.

Основателем и первым заведующим (1973–1989 гг.) профильной кафедрой факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней стала д.м.н., проф. В.А. Архиреева; с 1989 г. по настоящее время эту кафедру возглавляет д.м.н., проф., засл. врач РФ Альбина Александровна Вялкова. Кафедрой госпитальной педиатрии возглавили д.м.н., проф. М.Н. Рахманова (1975–1987 гг.), д.м.н., проф. В.А. Архиреева (1989–2000 гг.), д.м.н., проф. М.А. Скачкова (с 2000 г. по н.в.). Кафедра детской хирургии возглавлялась доц. Ю.Г. Зуевым (1975–1976 гг.), доц. В.В. Малюгой (1976–2007 гг.), доц. А.М. Сударевым (2007–2008 гг.), доц. И.В. Афуковым (с 2008 г. по н.в.).

Кафедра поликлинической педиатрии была организована в 1987 г., кафедрой заведовали проф. М.Н. Рахманова (1987–1988 гг.), проф. В.В. Утенина (1988–2003 гг.), проф. Т.Н. Павленко (2003–2010 гг.). В 2010 г. кафедра вошла в состав кафедры госпитальной педиатрии.

Курс детских инфекционных болезней организован с 1 сентября 1974 г. Курсом заведовали доц. О.Ф. Довжик (1974–1977 гг.), доц. К.А. Поляков (1976–1977 гг.), доц. Ю.Д. Каган (с 1978 г.). В 1993 г. открыта кафедра детских инфекций (зав. — д.м.н., проф. Людмила Алексеевна Литяева). В 2010 г. эта кафедра вошла в состав кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней.

1970–2020 гг. — это годы интенсивной подготовки высококвалифицированных научных кадров на профильных педиатрических кафедрах Оренбургского государственного медицинского института (позднее университета, ОрГМУ). Выполнено более 100 диссертационных научных исследований (88 кандидатских и 13 докторских диссертаций), сформированы научные направления в педиатрии.

Ведущее научное направление научно-педагогической педиатрической школы ОрГМУ — клиническая и превентивная нефрология детского возраста, которое с 1990 г. развивается под руководством д.м.н., проф. А.А. Вялковой. Создана организационная трехэтапная, многоуровневая система оказания специализированной нефрологической помощи детям Оренбургской области, открыт региональный научно-диагностический детский нефрологический центр (Приказ ГУЗО Оренбургской области №20 от 16.01.2003 г.).

Научно-педагогическая педиатрическая школа ОрГМУ — это коллектив единомышленников, имеющий устойчивые традиции и преемственность поколений, завоевавший известность высоким уровнем подготовки специалистов и научных кадров высшей квалификации, а также научными исследованиями по патологии детского возраста. Научный руководитель педиатрической школы ОрГМУ проф. А.А. Вялкова награждена почетной грамотой Президента РФ «За заслуги в развитии здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу» (Москва, Кремль, 8 февраля 2017 г.).

Педиатрический факультет ОрГМУ широко сотрудничает с ведущими вузами и педиатрическими центрами России, принимая активное участие в европейских, ежегодных всероссийских конгрессах, межрегиональных и региональных конференциях педиатров и детских инфекционистов (модераторы, устные доклады; рис. 1–3). Сотрудники факультета входят в состав редакционных коллегий и советов научно-практических журналов для педиатров и детских инфекционистов.

Профессорско-преподавательский коллектив ОрГМУ активно участвует в научных поисках, направленных на дальнейшее развитие высшего профессионального образования и детского здравоохранения по ведущим разделам педиатрии: нефрологии, пульмонологии, аллергологии, профилактической педиатрии. Выпускники педиатрического факультета трудятся в Оренбургской области, а также во многих регионах нашей страны и за ее пределами в учреждениях практического здравоохранения, научно-исследовательских институтах, на кафедрах высших учебных заведений. Многие выпускники факультета, достигнув высоких профессиональных успехов, остаются преданными своей профессии. Деятельность сотрудников педиатрического факультета в охране здоровья детей соответствует самым высоким стандартам оказания медицинской лечебно-диагностической помощи. Высокий профессионализм сотрудников педиатрических кафедр, глубокие знания и любовь к подрастающему поколению необходимы для того, чтобы дети росли здоровыми, способными видеть наш окружающий мир во всех красках и быть счастливыми.



Рис. 1. Международная школа детских нефрологов под эгидой ESPN и IPNA (1997 г.)



Рис. 2. Международная школа детских нефрологов под эгидой ESPN и IPNA (2010 г.)



Рис. 3. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Педиатрия будущего: инновационные технологии диагностики, профилактики и лечения в педиатрии. Школьная и университетская медицина», Оренбург, 2017 г.

Примите искренние поздравления от медицинского сообщества нашей страны. Желаем здоровья и оптимизма, профессиональных успехов, сохранения и приумножения научных традиций, творческого вдохнове-

ния и уверенности в завтрашнем дне. Пусть ежедневным подарком для коллектива станут улыбки наших детей, которым вы дарите радость здоровой жизни. Будьте здоровы, благополучны и счастливы.

Редакция журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» присоединяется к поздравлениям коллектива ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ с 50-летним юбилеем педиатрического факультета и желает дальнейших успехов в его профессиональной деятельности!

ТАТОЧЕНКО Владимир Кириллович (к 90-летию со дня рождения)

Владимир Кириллович Таточенко — главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей МЗ РФ.

Владимир Кириллович родился 23.03.1931 г. в семье агронома и педиатра. В 1954 г. окончил с отличием педиатрический факультет Второго МОЛГМИ и был зачислен в клиническую ординатуру Института педиатрии АМН СССР. После ее окончания работал в должности младшего, с 1961 г. — старшего научного сотрудника пульмонологического отделения, а с 1976 г. возглавлял инфекционное (с 1989 г. — отделение острых респираторных инфекций с группой хронических бронхолегочных заболеваний), с 1999 по 2007 г. — диагностическое отделение, с 2007 г. — главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей МЗ РФ.

Кандидатскую диссертацию на тему: «Бронхолегочные поражения при первичном туберкулезе у детей» (научный руководитель — проф. И.В. Цимблер) защитил в 1959 г., докторскую — «Здоровье детского населения и проблемы здравоохранения Индии» (научный консультант — проф. Ю.П. Лисицын) — в 1968 г. В 1977 г. Владимир Кириллович получил звание профессора.

Труды В.К. Таточенко охватывают такие разделы, как детской туберкулез и пульмонология, детские инфекции и вакцинология, социальная педиатрия и международное здравоохранение. Основные работы: Бронхолегочный туберкулез у детей раннего возраста (1970); Пневмосклерозы у детей (1971); Муковисцидоз у детей (1974); Болезни органов дыхания у детей (1987); Острые пневмонии у детей (1994); Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья (2001); Педиатру на каждый день (2012) и др. Профессором В.К. Таточенко была дана новая трактовка первичного туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний легких, на современном уровне изучены структура ОРЗ, этиология и клиническая картина пневмоний и бронхитов, создана новая классификация этих заболеваний и разработаны рациональные схемы терапии. Им внедрен метод быстрой выписки детей с респираторной патологией, что позволило резко снизить частоту нозокомиальных инфекций. Вклад В.К. Таточенко в детскую пульмонологию отмечен избранием его в члены общества педиатров-пульмологов ФРГ.

Владимир Кириллович — один из тех, кто стоял у истоков изучения синдрома мальабсорбции у детей и разработки схем лечения при этой патологии в России. Его заслугой является совершенствование и расширение календаря иммунопрофилактики России. Обоснованные им возможности сокращения противопоказаний и совмещения прививок позволили резко повысить охват детского населения, остановить эпидемию дифтерии и ликвидировать полиомиелит.

В.К. Таточенко с 1962 по 1965 г. работал в качестве медицинского советника Отделения ЮНИСЕФ в Юго-восточной Азии. С 1968 по 1986 г. он совмещал клиническую работу с руководством отдела международного здравоохранения НИИ социальной гигиены им. Н.А. Семашко, был советником делегации СССР на уставных сессиях ВОЗ. В качестве



члена группы экспертов ВОЗ с 1967 по 1997 г. принял участие более чем в 50 заседаниях Комитетов экспертов и научных групп ВОЗ, многократно выезжал в страны Европы и Азии в качестве консультанта ЮНИСЕФ и ВОЗ для помощи в разработке программ по охране материнства и детства, планирования семьи, иммунизации; в течение 28 лет редактировал русское издание Бюллетеня ВОЗ. С 1993 по 2004 г. В.К. Таточенко — член комитета советников Европейского бюро ВОЗ по Расширенной программе иммунизации; его вклад в ликвидацию полиомиелита в регионе отмечен специальным Сертификатом.

Владимиром Кирилловичем написано (частично в соавторстве) более 250 научных работ, в том числе 24 монографии, 8 руководств, 7 справочников (вышедших 26 изданиями), многие из которых — настольные книги педиатров. Под его руководством в лечебную работу института и всей страны внедрены новые приоритетные методы диагностики и лечения, он соавтор всех основных методических рекомендаций по пульмонологии и вакцинопрофилактике, издававшихся за последние 30 лет. Успеху внедрения в практику во многом способствуют его многочисленные семинары и лекции практически во всех регионах России, а также в системе телемедицины; они всегда собирают большую аудиторию специалистов. Владимир Кириллович продолжает выполнять большой объем лечебной и консультативной работы. Под руководством проф. В.К. Таточенко выросла большая группа ученых — 16 докторов и 72 кандидата медицинских наук, большинство из них активно работают в разных городах России и других стран СНГ.

*Многочисленные ученики, друзья и коллеги желают
Владимиру Кирилловичу благополучия, крепкого здоровья
и новых свершений на поприще борьбы
с заболеваниями детского возраста.*

*Редколлегия журнала присоединяется к поздравлениям
юбилера и желает активного долголетия и творческих успехов!*

Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения

В.К. Таточенко

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions

V.K. Tatochenko

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Пневмония у детей остается одним из частых тяжелых заболеваний; несмотря на интенсивное изучение, ее диагностика и лечение не лишены не всегда благополучно решаемых проблем. Цель статьи — обозначить эти проблемы и показать пути их решения в настоящее время.

Критерием диагностики пневмонии является наличие легочного инфильтрата на рентгенограмме. Внебольничные пневмонии чаще всего вызывают пневмококки и микоплазма; респираторные вирусы, грипп обычно служат факторами, способствующими бактериальной инфекции. Высокий уровень гипер- и гиподиагностики внебольничной пневмонии связан со сходством ее симптоматики с ОРВИ; учет общих нарушений (признаков тяжести болезни) позволяет повысить качество диагностики. Клиническая и рентгенологическая картина дают возможность отличить пневмококковую пневмонию от пневмонии, вызванной микоплазмой. Для улучшения диагностики внебольничной пневмонии необходимо исследовать маркеры воспаления при первом осмотре больного, что невыполнимо в условиях помощи на дому. Рост устойчивости пневмококков к макролидам требует применения амоксицилина в повышенных дозах при внебольничной пневмонии пневмококковой (и неясной) этиологии, а макролидов — только при атипичной пневмонии. Щадящая терапия деструктивных пневмоний, назначение стероидов при метапневмоническом плеврите позволяют избежать инвазивных вмешательств и приводят к хорошей репарации легочной ткани.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, пневмококки, микоплазма, респираторные вирусы, грипп, лечение.

Для цитирования: Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 9–21. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–9–21

Pneumonia in children remains one of the most serious diseases. Despite intensive study, the diagnosis and treatment still present a variety of problems. The article is aimed to identify these problems and show the ways of their solution.

One of the criteria for the diagnosis of pneumonia is pulmonary infiltrate on the X-ray image. Community-acquired pneumonia is often caused by Pneumococci and mycoplasma; respiratory viruses, influenza usually serve as contributing factors for bacterial infection. The high level of hyper- and underdiagnosis of community-acquired pneumonia is associated with its similarity with ARVI; the registration of general violations (signs of the severity of the disease) improves the quality of diagnosis. The clinical and radiological picture helps to distinguish pneumococcal pneumonia from pneumonia caused by mycoplasma. To improve the diagnosis of community-acquired pneumonia, it is necessary to study inflammation markers during the first examination of the patient, which is impossible in the conditions of home care. Due to the growth of resistance of pneumococci to macrolides a community-acquired pneumonia of pneumococcal (and unclear) etiology requires the use of amoxicillin in high doses and macrolides (in case of atypical pneumonia). Gentle therapy of destructive pneumonia, steroids for metapneumonic pleurisy allow avoiding invasive interventions and help to repair lung tissue.

Key words: children, community-acquired pneumonia, pneumococci, myco-plasma, respiratory viruses, influenza, treatment.

For citation: Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 9–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–9–21

Пневмония — воспаление легких — известна с античных времен, ее изучение длится 200 лет, но и сейчас диагностика и лечение не лишены проблем. Об этом свидетельствуют как данные литературы, так и анализ повседневной педиатрической практики. Цель статьи — обозначить существующие проблемы и показать пути их решения, используя данные литературы и 40-летний опыт изучения пневмоний автором и его сотрудниками.

© Таточенко В.К., 2021

Адрес для корреспонденции: Таточенко Владимир Кириллович — д.м.н., проф., гл. специалист Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей,
ORCID: 0000-0001-8085-4513

E-mail: tatovk@yandex.ru

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Определения и классификация пневмоний

Определение. В большинстве стран используют критерии диагностики пневмонии, в частности сформулированные в России в 1973 г. Они включают как обязательный элемент наличие инфильтративных изменений на рентгенограмме [1–3].

Инфильтрат на снимке является «золотым стандартом» диагностики бактериального воспаления альвеолярной ткани, позволяющим исключить большинство вирусных поражений нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит), при которых изменения на снимках не выходят за пределы усиления бронхососудистого рисунка. При наличии симптомов пневмонии ставить диагноз, хотя бы предположительный, и назначать лечение при тяжелом состоянии боль-

ного следует до получения результатов рентгенографии, которые важны для определения вида пневмонии и коррекции терапии.

Однако в США принят другой критерий пневмонии: «наличие признаков и симптомов пневмонии у ранее здорового ребенка». Подчеркивается, что большинство пневмоний вызывают вирусы и они не подлежат антибактериальной терапии. Последняя рекомендуется только детям с «признаками и симптомами пневмонии в комбинации с наличием рентгенологической документации или микробиологическим подтверждением» [4]. Таким образом, под определение «пневмония» попадают бронхит и бронхиолит, обозначаемые также как «вирусная пневмония». Такой подход имеет целью уменьшить частоту рентгеновского исследования у «кашляющих» амбулаторных больных. Различия в определениях пневмонии следует учитывать при сравнении эпидемиологических показателей.

Классификация. Многообразие причин и форм пневмонии привело к созданию клинических, рентгенологических, морфологических классификаций. Для практики важнейшей является этиологическая (используемая в МКБ-10). Однако поскольку индикация возбудителя при большинстве пневмоний затруднена, ее сложно использовать. Поэтому наиболее приближенным к этиологической классификации стал термин «внебольничная пневмония» (community acquired pneumonia), введенный в практику в конце XX века (он упоминается в PubMed в 1972–1979 гг. в 35 статьях, а в 1980–2020 гг. – в 1390). И дело не в обстоятельствах развития внебольничных пневмоний, а в том, что они обусловлены всего несколькими видами возбудителей, колонизирующими органы дыхания, что отличает их от аспирационных, внутрибольничных, ассоциированных с искусственной вентиляцией легких пневмоний, от пневмоний у лиц с иммунодефицитом, а также вызванных возбудителями многих инфекционных заболеваний (чума, корь, ветряная оспа и др.). Это суживает спектр возможных возбудителей при назначении эмпирической терапии внебольничной пневмонии с учетом популяционной чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Заболееваемость внебольничными пневмониями

Для «рентгенположительных» пневмоний, по данным госпитализации в экономически развитых странах, заболеваемость составляет 1,5–3 на 1000 детей 0–15 лет и 3,4–6,8 у детей 0–5 лет. В России, по данным госпитализации, заболеваемость пневмонией составляет 5,3 на 1000 детей в возрасте 6 мес – 5 лет [5]. О сходном уровне рентгенположительных пневмоний сообщают и в США (4,3 на 1000 детей 0–5 лет) [6]. При расширении критериев пневмонии в США заболеваемость (на 1000) составила 74–92 у детей <2 лет и 35–52 – у детей 3–6 лет [7], что сопоставимо с заболеваемостью бронхитом [8].

Максимум заболеваемости приходится на возраст 1–3 лет, данные о более высокой заболеваемости детей 0–1 года включают новорожденных с привычной аспирацией пищи, врожденными дефектами, респираторно-синцитиальным (РС) вирусным бронхиолитом [9]. Летальность при внебольничных пневмониях у детей до 5 лет в развивающихся странах может превышать 10%, в экономически развитых она во много раз ниже, не достигая 1%.

Этиология внебольничных пневмоний

Возбудители и их чувствительность к антибиотикам. Проблема состоит в том, что этиологический диагноз внебольничной пневмонии возможен только при высеве возбудителя из стерильных в норме мест (плевральный экссудат, кровь); ни посеvy отделяемого из зева и носа, ни выявление антигенов бактерий и вирусов методом иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) неинформативны из-за высокой частоты их носительства. Серологические методы имеют ограничения (см. ниже). Эти препятствия часто вызывают у педиатров нигилистическое отношение к выяснению этиологии и обуславливают выбор антибиотика по его «силе», а не специфичности.

У детей внебольничные пневмонии вызываются как «типичными», так и «атипичными» возбудителями. К первым относится пневмококк *Streptococcus pneumoniae* – доминирующий возбудитель, вызывающий 97% пневмоний у детей в возрасте до 5 лет и 50% – у более старших детей и подростков. Из атипичных внутриклеточных бактерий доминирует микоплазма *Mycoplasma pneumoniae*, обуславливающая 50% и более пневмоний у старших детей и подростков [10–12].

Эти показатели, полученные в популяционных исследованиях, коррелируют с нашими данными. В табл. 1 представлено соотношение «типичных» (в основном пневмококковых) и «атипичных» (практически только вызванных микоплазмой) внебольничных пневмоний у детей разного возраста в нашей клинике (включен период подъема заболеваемости микоплазмозом).

Haemophilus influenzae muna b (Hib) в отсутствие массовой вакцинации в России вызывает 12% осложненных внебольничных пневмоний у детей до 5 лет.

Таблица 1. Распределение больных (n=261) внебольничной пневмонией, госпитализированных в НМИЦ ЗД в 2008–2015 гг., по возрасту (%)

Table 1. Distribution of patients (n=261) with community-acquired pneumonia, hospitalized at the National Medical Research Center of Healthcare in 2008–2015, by age (%)

Пневмония	Всего	0–5 лет	6–14 лет
Типичная	75	97	48
Атипичная	25	3	52

Другие возбудители встречаются намного реже: в первые месяцы жизни это кишечная флора, особенно у детей с дисфагией — привычной аспирацией пищи (ведущим фактором риска развития пневмонии в этом возрасте), а также стафилококки и хламидии *Chlamydia trachomatis*. У детей старше 5 лет пневмония может осложнять острый стрептококковый тонзиллит. Хламидии *Chlamydophila pneumoniae*, носительство которых обычно вызывают вспышки внебольничной пневмонии в коллективах (студенты, новобранцы), спорадические случаи редки. Часто высеваемые нетипируемая гемофильная палочка и *Moraxella catarrhalis* вызывают пневмонию в казуистических случаях [13].

В России за 10–15 лет XXI века произошел быстрый рост устойчивости пневмококков к пенициллину (более 50% штаммов) и макролидам (43% к азитромицину и 30% — к 16-членным джозамицину, мидекамицину), а также к широко применяемому педиатрами цефиксиму (пневмонии исключены из показаний для цефиксима). Резистентность к ко-тримоксазолу и тетрациклину имела уже в начале века. Пневмококки сохранили чувствительность к амоксициллину (и амоксициллину/клавуланату), хотя и требуется повышение ранее применяемых доз. Столь же высока их чувствительность к цефтриаксону [12]. Амоксициллин, амоксициллина/клавуланата и цефтриаксон активны и в отношении других — редких возбудителей (см. выше). Клинические рекомендации ВОЗ и стран всего мира, в том числе России, считают их основными для лечения респираторных инфекций [14, 15]. Микоплазмы и хламидии чувствительны к макролидам (в большей степени к 16-членным джоза- и мидекамицину), что делает их препаратами выбора при атипичных пневмониях.

Основная масса осложненных плевритом пневмоний вызывается пневмококком, в первые месяцы жизни — стафилококком [16, 17].

Роль вирусов в развитии внебольничных пневмоний. Вирусы выделяются из носоглотки у 45–70% детей с пневмонией, часто вместе с бактериальной флорой (25–50%). Само выделение вируса (в том числе как моноинфекции) из носоглотки не доказывает его роль как возбудителя пневмонии, вряд ли кто решится оставить такого ребенка с лихорадкой и инфильтратом на рентгенограмме без назначения антибиотика. В исследовании случай—контроль вирусы были выявлены у 81% больных с рентгеноположительной пневмонией и у 56% здоровых детей. Вирусы гриппа, метапневмовирус и РС-вирус были выявлены у 60% детей с пневмонией намного чаще, чем в контроле. Это указывает на их роль как фактора риска развития бактериальной пневмонии (относительный риск >10). С рино-, энтеро- и парагриппозными вирусами ассоциации выявлено не было, тогда как с бока- и коронавирусами («старыми») ассоциация была отрицательной [18].

Респираторные вирусы чаще выявляются у детей первых лет жизни с пневмонией, с возрастом их триггерная роль снижается [9]. В какой степени оправдан популярный у нас термин «вирусно-бактериальная пневмония»? Клиническая картина собственно пневмонии мало зависит от наличия или отсутствия ОРВИ, если не считать катарального синдрома и гриппозной интоксикации. Ряд авторов отмечают высокую частоту плеврального выпота у детей с микст-инфекцией. Конечно, в каждом случае внебольничной пневмонии уместно отметить наличие предшествующей вирусной инфекции, однако термин «вирусно-бактериальная» мы, как и многие другие авторы, не используем, так как он лишь путает врача и не влияет на лечение.

Однако вирусы способны сами поражать легкое, особенно это стало очевидным в пандемию коронавирусной инфекции. «Чисто» вирусные пневмонии описаны при гриппе, реже при парагриппе, РС-, адено-, энтеро-68- и риновирусной инфекциях; они формально могут быть отнесены к внебольничным. Для них характерны поражение преимущественно интерстиция и диффузное повреждение альвеол с их отеком, отложением фибрина и формированием гиалиновых мембран в отсутствие альвеолярного выпота с полинуклеарным экссудатом как при бактериальных пневмониях, выявляемых на рентгенограммах в виде инфильтрата [19]. Вирус SARS-CoV-2 также поражает капилляры и ветви легочных артерий с развитием тромбоза. В течение коронавирусной инфекции, как и гриппозной, нередко на фоне интерстициального поражения может развиваться бактериальная пневмония с инфильтратом на снимках и компьютерных томограммах (КТ) — в том числе как результат внутрибольничной инфекции или искусственной вентиляции легких.

Отличие вирусных поражений легких от бактериальных пневмоний дало повод многим авторам обозначать их термином «пневмонит», но консенсуса на этот счет пока не достигнуто. Вряд ли их следует включать в группу внебольничных пневмоний — это поможет избежать путаницы, которая возникла в начале коронавирусной пандемии.

Диагностика внебольничной пневмонии

Многoletние наблюдения показывают, что из направляемых на госпитализацию детей с диагнозом внебольничной пневмонии он подтверждается лишь у каждого десятого. У детей, направляемых с диагнозом ОРВИ и бронхит, пневмония диагностируется столь же часто, обычно (в разные годы в 37–47% случаев) они поступают поздно (5-й день и позже) в тяжелом состоянии [20].

Причина гипо- и гипердиагностики — скудность физикальных симптомов пневмонии и их сходство с таковыми при ОРВИ. Особенно сложно отличить бактериальную инфекцию от вирусной при осмотре

больного на дому (форма помощи, сохранившаяся лишь в России), где врач не может тут же провести даже простые анализы.

Действительно, к наиболее постоянным симптомам пневмоний относятся кашель (99%) и фебрильная лихорадка, обычные и при ОРВИ. Признаком, позволяющим различать температуру при пневмонии и ОРВИ, служит ее стойкость — в 100% $\geq 38,0^\circ\text{C}$ ≥ 3 дней; фебрилитет ≥ 3 дней держится лишь у 18% больных при гриппе, аденовирусной инфекции, реже при энтеровирусной инфекции [9]. Кряхтящее дыхание (наблюдение 1) и втяжения подреберий на вдохе из-за повышения ригидности воспаленной легочной паренхимы, гипоксия специфичны для тяжелых пневмоний [21], но эти признаки, как и уровень SaO_2 ниже 92%, при большинстве внебольничных пневмоний отсутствуют [22].

Гиподиагностика связана с тем, что классические физикальные симптомы пневмонии специфичны, но мало чувствительны; укорочение перкуторного звука даже при долегах процессах встречается лишь в 75% случаев, локальное ослабленное или бронхиальное дыхание — в 53%, а мелкопузырчатые хрипы — всего в 39%, чаще в начале или в конце болезни; хотя бы один из этих 3 симптомов выявляется лишь у 70% больных, у остальных пневмонии «немые» [9]. Даже у детей 0–5 лет с лихорадкой, лейкоцитозом выше $20 \cdot 10^9/\text{л}$ и инфильтратом на снимке в 26% случаев отсутствовали физикальные признаки пневмонии [22].

Учащение дыхания (в отсутствие признаков обструкции) более специфично и чувствительно для пневмонии, чем физикальная симптоматика [9, 21, 22].

Существенный вклад в гипердиагностику пневмонии вносит неверная трактовка обструктивного синдрома, который при типичных пневмониях практически не возникает (иногда сопровождается микоплазмоз). Это позволяет надежно исключать пневмонию у детей со свистящим дыханием (wheezing) и другими признаками бронхиальной обструкции [9, 21, 22]. Если бы наши педиатры прекратили назначать антибиотики этим детям (их в больницах получает до 100% пациентов [23]), это был бы важный шаг в борьбе с резистентностью флоры.

Обструктивные формы у здоровых детей крайне редко осложняются бактериальной инфекцией: даже у грудных детей с бронхолитом при летальности менее 1% пневмония как причина смерти не значится [24]. За последние 20 лет мы наблюдали развитие бактериемии с вовлечением легкого всего у 1 больного с РС-вирусным бронхолитом из почти 2000 пролеченных.

В связи с низкой чувствительностью и специфичностью физикальных симптомов эксперты ВОЗ в основу диагностики тяжелой пневмонии положили учет угрожающих жизни признаков (цианоз, дегидратация, нарушения сознания), а в основу диагностики нетяжелых форм — тахипноэ в отсутствие обструкции [22].

Однако есть и другие общие признаки тяжести (см. наблюдения 1–3), позволяющие повысить вероятность диагноза бактериальной инфекции. Наш нечеткий термин «интоксикация» используется одинаково часто у больных и с вирусной, и с бактериальной инфекциями, описывая нарушения, вызванные лихорадкой. Признаки тяжести, характерные для бактериальных инфекций,

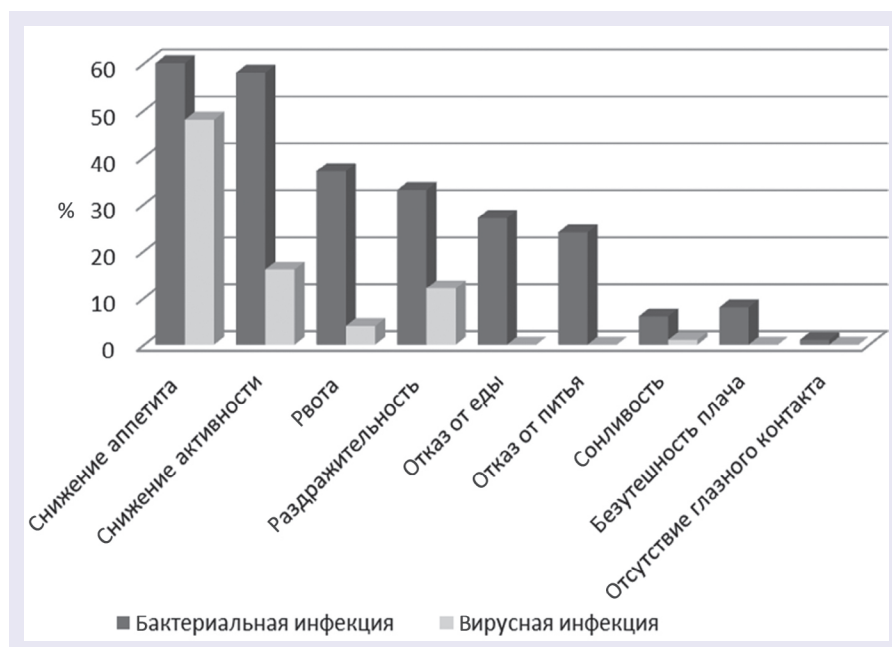


Рис. 1. Частота симптомов тяжести при пневмонии и ОРВИ.

Fig. 1. Frequency of symptoms of severity in pneumonia and ARVI.

представлены на рис. 1, их частота значительно ниже при вирусных инфекциях (за исключением снижения аппетита), чем при бактериальных, их недоучет – важная причина гиподиагностики пневмоний, а также менингита, бактериемии [25]. Их стоило бы внести в форму осмотра больного в истории болезни.

Симптоматика атипичных пневмоний (наблюдения 4, 5). Для вызванной микоплазмой пневмонии характерны стойкая лихорадка в отсутствие токсикоза: общее состояние больных страдает несильно, мало нарушая повседневный режим, что нередко служит причиной позднего обращения (на 6–9-й день фебрилитета). Очень характерны конъюнктивит без выпота и обилие разнокалиберных влажных хрипов, что контрастирует с картиной типичной пневмонии. Хрипы обычно асимметричны – больше на стороне поражения, редко отмечаются признаки обструкции (табл. 2). Нередки семейные, школьные кластеры. От вирусного бронхита микоплазма-пневмония отличается стойкостью фебрилитета [25].

Для редких спорадических случаев пневмоний, вызванных *S. pneumoniae* (наблюдение 6), характерно постепенное начало с развитием фарингита, нередко с обструктивным синдромом на фоне стойкого фебрилитета и общих нарушений [26].

Маркеры воспаления. Сходство клинической картины пневмонии и бронхита всегда побуждало педиатров использовать дополнительные показатели для дифференциальной диагностики. Вопреки распространенному мнению, значение гемограммы ограничено: лейкоцитоз $>15 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез $>10 \cdot 10^9/\text{л}$ и число палочкоядерных форм $>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдаются в дебюте типичной пневмонии в 41% случаев, атипичной – в 96%, что не отличает их от ОРВИ. Исключить ОРВИ и бронхиты позволяют лишь нейтрофильный лейкоцитоз $>15 \cdot 10^9/\text{л}$. Для пневмоний, вызванных *H. influenzae*, число лейкоцитов и СОЭ, нормальные в начале болезни, повышаются на 2–3-й неделе лечения.

Уровни С-реактивного белка (СРБ) >30 мг/л, прокальцитонина (ПКТ) 0,5–1,5 нг/мл, редкие при ОРВИ, встречаются при атипичной пневмонии. Типичную пневмонию отличает лейкоцитоз $>15 \cdot 10^9/\text{л}$, СРБ >60 мг/л, и ПКТ >2 нг/л. При пневмонии, вызванной *S. trachomatis*, иногда наблюдается лейкоцитоз $(30–40) \cdot 10^9/\text{л}$, часто с эозинофилией.

Определение гемограммы, СРБ и ПКТ у остро заболевшего ребенка позволяет кардинально поднять уровень диагностики и лечения внебольничной пневмонии и других бактериальных инфекций. При первичном осмотре в случае посещения больного на дому педиатру не хватает возможности провести эти пробы (и ряд других).

Участковые педиатры обычно не ставят вопрос о типе внебольничной пневмонии, об чем свидетельствует 89% первичных назначений β -лактамов при атипичной пневмонии [27]. В то же время во многих стационарах поиски атипичных возбудителей с помощью ПЦР и серологических исследований проводятся широко, главным образом при неясной клинической картине.

Описанные симптомы и низкие уровни маркеров при атипичных пневмониях, как правило, достаточны для хотя бы предположительного диагноза (см. табл. 2) без постановки серологических тестов и ПЦР, результаты которых к тому же сложны в интерпретации. Поиск антигенов микоплазмы и хламидий методом ПЦР часто дает ложноположительный результат за счет носителей, доля которых в детской популяции может превышать 20% [28]. IgM-антитела появляются обычно со 2–3-й недели (IgG еще позже), давая в дебюте пневмонии ложноотрицательный результат, а при их длительном персистировании – ложноположительный результат [29.] Достоверно лишь нарастание титров иммуноглобулинов в парных сыворотках через 3–4 нед.

При неясной клинической картине внебольничной пневмонии более практичный подход используют во Франции: лечение начинают с амоксициллина и в отсутствие эффекта через 1–2 дня диагностируют

Таблица 2. Симптомы типичных пневмоний и пневмоний, вызванных микоплазмой

Table 2. Symptoms of typical pneumonia and pneumonia caused by mycoplasma

Симптомы и признаки	Типичная пневмония	Микоплазменная пневмония
Возраст	Любой возраст, чаще младше 5 лет	В основном старше 5 лет
Лихорадка	Да, часто с ознобом	Да, чаще без озноба
Признаки тяжести	Обычно встречаются	Отсутствуют, несмотря на стойкую гипертермию
Конъюнктивит	Конъюнктивы не гиперемированы	Конъюнктивы сухие, красные
Хрипы в легких	Непостоянные мелкопузырчатые	Обильные, асимметричные
Повышение маркеров воспаления	Есть	Нет
Инфильтрат на рентгенограмме	Гомогенный, плотный	Негомогенный, не плотный
Ответ на прием β -лактамов	Быстрый, в течение 2–36 ч	Отсутствует

атипичную пневмонию *ex juvantibu*, переходя на макролиды. Нам надо внедрить этот метод.

Рентгенодиагностика, хотя и является «золотым стандартом» диагностики пневмоний, не должна проводиться каждому кашляющему ребенку. Показанием к рентгенографии служит наличие физикальных симптомов пневмонии, стойкой (≥ 3 дней $\geq 38,0$ °C) лихорадки, общих признаков тяжести. Если пневмония видна на прямом снимке, боковой снимок излишен, он необходим при неясной локализации. КТ при внебольничной пневмонии не показана, она оправдана лишь при расхождении клинической и рентгеновской картины или при подозрении на COVID-19. При гладком течении пневмонии заключительная рентгенограмма не нужна.

О рентгенологической гипердиагностике внебольничной пневмонии: многие амбулаторные больные направляются на госпитализацию с этим диагнозом после получения рентгенограммы, хотя на ней видно лишь усиление рисунка. Не лучше положение и в больницах, даже крупных: на рентгеновских снимках детей с диагнозом «пневмония» инфильтративные изменения не были выявлены в 73% случаев [5]. Все эти дети с «рентгенотрицательной пневмонией» — т.е. фактически с бронхитом и бронхиолитом, могли лечиться без антибиотиков, что доказано как в условиях клиники, так и на участке [8, 26]. Аналогичные взгляды высказываются и в мировой литературе [30].

Можно ли по снимку определять тип внебольничной пневмонии? Для типичной пневмонии характерно уплотнение легочной ткани (consolidation) — альвеолярный инфильтрат, на фоне которого не различим бронхосудистый рисунок, часто также контуры сердца и диафрагмы (см. наблюдения 1–3), иногда с «воздушной» бронхограммой», границы по междолевым щелям (а часто и между сегментами) обычно четкие. Объем таких инфильтратов редко занимает менее 1 сегмента (термин «сегментарная», «полисегментарная» пневмония не несет особой смысловой нагрузки, кроме указания объема) [31].

При микоплазменных пневмониях на снимках преобладают диффузные, неомогенные, неплотные инфильтраты с нечеткими границами, более четкими в зонах, прилежащих к междолевой плевре (наблюдения 4, 5). Нередко при типичной клинической картине микоплазмоза инфильтрат не виден; в этих случаях уместно говорить о микоплазмбабронхите или респираторном микоплазмозе [26].

При пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, обычно выявляются несколько инфильтратов с двух сторон (наблюдение 6); тайские авторы описывают их как «ни на что не похожую картину, которую вы никогда не видели» [32]. Пневмония, обусловленная *S. trachomatis*, дает картину мелкоочаговой диссеминации [26].

Для вирусных пневмонитов характерны интерстициальные изменения — усиление легочного рисунка,

мутность фона, сетчато-узелковые распространенные изменения, расширение корней легких. Для COVID-19 типичны (на КТ) периферические симптомы «матового стекла» с консолидацией или без, и сливающиеся утолщения междольковых перегородок.

Эмпирический выбор антибиотика

Очевидно, что максимум эффективности лечения при внебольничных пневмониях можно получить, только следуя рекомендациям, учитывающим вид флоры и ее резистентность «здесь и сейчас». Изучение практики, однако, выявляет выраженное ее несоответствие этому принципу [27]. Как показали наши данные за 2008–2015 гг., педиатры игнорируют рекомендацию использовать амоксициллин как препарат выбора: он был назначен лишь 4% больных типичной пневмонией, тогда как в 7 раз чаще — амоксициллин/клавуланат, не имеющий преимуществ при пневмококковой инфекции. Еще чаще назначались нереконмендованные макролиды (34%) и пероральные цефалоспорины (18%), эффективность при этом была соответственно 8 и 31%. При атипичной пневмонии β -лактамы были назначены 81% больных и, естественно, были неэффективны.

Педиатры часто назначают низкие дозы антибиотиков по старым инструкциям. Так, дозы амоксициллина и амоксициллина/клавуланата ≥ 45 мг/кг/сут получали лишь 40% больных, тогда как остальные — 25–35 мг/кг/сут; их эффективность при пневмонии была соответственно 86 и 24% (наблюдение 2). Минздравом РФ утверждены дозы амоксициллина и амоксициллина/клавуланата до 90 мг/кг/сут.

Справедливости ради надо отметить, что те же дефекты описывают и за рубежом. В США в 2009–2013 гг. лишь 40,7% детей с внебольничными пневмониями получали амоксициллин, а 42,5% — макролиды. В 2015 г. макролиды получали 47% детей в возрасте до 5 лет. Внедрение рекомендаций повысило частоту использования пенициллинов на 30% [33]. В то же время во Франции с макролидов начинали лечение пневмонии лишь 4% педиатров, с амоксициллина — 25%, с амоксициллина/клавуланата 63% (в дозах 80–100 мг/кг/сут) [34].

Очевидно, что эффективность стартовой терапии зависит от того, насколько педиатры следуют современным рекомендациям, которые к тому же упрощают выбор препарата.

Выбор стартового антибиотика при внебольничной пневмонии

Дети 1–6 мес: амоксициллин/клавуланат 90 мг/кг/сут в 2–3 приема внутривенно; он имеет преимущество перед цефтриаксоном, так как подавляет листерии и энтерококки.

Дети 6 мес — 5 лет: амоксициллин 50–60 мг/кг/сут в 2 приема.

При риске устойчивости пневмококка* – амоксициллин 90 мг/кг/сут в 2–3 приема.

При тяжелых пневмониях (ввиду отсутствия массовой Hib-вакцинации в России): внутривенно амоксициллин/клавуланат 90 мг/кг/сут или цефтриаксон 80 мг/кг/сут.

Дети старше 5 лет и подростки.

Типичная пневмония – амоксициллин 50–60, в группах риска – 90 мг/кг/сут.

Осложненная пневмония: пенициллины или цефалоспорины внутривенно в возрастных дозах.

Атипичная пневмония: макролиды в возрастных дозах.

При неясности типа пневмонии (все возрасты): амоксициллин (дозы – см. выше); в отсутствие эффекта за 24–36 ч – переход на макролид; при невозможности наблюдения за больным – амоксициллин + макролид.

Оценка эффекта лечения и его длительность. Эффект лечения при пневмонии проявляется в течение 24–36 ч снижением температуры тела менее 38,0 °С, появлением аппетита и улучшением состояния. При осложненных пневмониях такой эффект может наступить через 3–4 дня после очищения полости деструкции (см. ниже).

Длительность лечения неосложненной типичной пневмонии составляет около 5 дней (2 дня после снижения температуры тела). Лечение атипичной пневмонии у подростков – 2 нед (опасность развития диффузионной недостаточности), у детей до 12 лет – 1 нед.

Осложненные пневмонии

Основные осложнения внебольничных пневмоний – легочная деструкция и плевриты, которые на 85–90% имеют пневмококковую этиологию [16]. При деструктивной (некротизирующей, абсцедирующей) пневмонии некроз легочной ткани вызывают протеазы. Опорожнение (очищение) некротического очага ведет к формированию полостей – абсцессов, булл, пиопневмоторакса. Риск деструкции выше в грудном (10%)

и раннем (5%) возрасте; серотипы пневмококка: 1, 3, 5, 7F, 14, 19A вызывают деструкцию и плеврит в 50–70% случаев. Позднее начало лечения (после 5–6-го дня) чревато развитием пиопневмоторакса, гемолитико-уремического синдрома, эмпиемы [26].

Для деструктивной пневмонии характерны лихорадка (до опорожнения полостей), симптомы тяжести, высокие уровни маркеров воспаления (лейкоцитоз $\geq 20 \cdot 10^9/\text{л}$, СРБ 150–300 мг/л, ПКТ ≥ 10 нг/мл). В 30% случаев деструкции предшествует массивный («сливной», часто с выбухающей границей – наблюдение 3) или двусторонний инфильтрат, в 70% – с плевритом [9].

Плеврит, сопутствующий пневмонии (синпневмонический), чаще гнойный, он быстро реагирует на рано начатое лечение антибиотиком. Дренажное, торакоскопия нужны при накоплении экссудата и развитии эмпиемы, обычно вследствие поздней и неадекватной терапии. От синпневмонического следует отличать метапневмонический плеврит, возникающий после начала лечения пневмонии (обычно деструктивной), он был изучен в России в 80-е годы XX века [26, 35, 36]. Различия между двумя типами плевритов приведены в табл. 3. Расшифровка патогенеза метапневмонического плеврита позволила кардинально изменить его терапию. Однако в зарубежной литературе между двумя видами плеврита различий не делают, обозначая их как парапневмонические, хотя иногда и отмечают разницу между «осложненным» (гнойным) и «простым» (с pH $\geq 7,2$ и уровнем глюкозы $\geq 2,2$ ммоль/л) [37]. К сожалению, большинство отечественных детских хирургов не отличают метапневмонический плеврит от синпневмонического, подвергая детей ненужным вмешательствам.

Метапневмонический плеврит – иммунокомплексная реакция на распад возбудителя после начала терапии. Обычно сопровождается кратковременным снижением температуры тела (на 1–2 дня), свидетельствующим об антимикробном эффекте. Затем температура вновь повышается, появляется экссудат в плевре, состояние больного улучшается медленно. Длительность этой «безмикробной» лихорадки (39,5–40,5 °С) достигает 15–20 дней, на нее не влияет

* Посещение детского дошкольного учреждения больным или его сибсом, лечение ранее антибиотиком и/или госпитализация.

Таблица 3. Характеристика двух видов плевритов

Table 3. Characteristics of 2 types of pleuritis

Характеристика	Синпневмонический	Метапневмонический
Начало	Вместе с пневмонией	После начала терапии
Характер	Гнойно-фибринозный, гнойный	Серозно-фибринозный
Цитоз	2000–10 000 кл/мкл	Менее 1000 кл/мкл
pH	Менее 7,3	7,35–7,6
Сахар	Менее 2,5 ммоль/л	Более 3,5 ммоль/л
Ответ на антибиотик	Хороший	Отсутствует
Ответ на стероид	Отсутствует	Хороший

смена антибиотика. Характерно увеличение СОЭ до 50–60 мм/ч; лейкоцитоз обычно не снижается до опорожнения полости. Из серозно-фибринозного экссудата выпадает фибрин, дренирование не снижает температуры и не ускоряет выздоровление.

Терапия осложненных пневмоний. При деструктивных пневмониях не требуется изменение в выборе антибиотика, хотя температура падает только после опорожнения некротических полостей, что сопровождается приступом кашля, болей, одышкой (при развитии пневмоторакса); к этому времени выраженность синпневмонического плеврита обычно уменьшается и пункция не требуется.

Дискуссия в мировой литературе о стероидной терапии пневмоний и плеврита пока не выявила общего мнения. В 2017 г. вышла статья, показавшая эффективность дексаметазона у детей с «простым» плевритом (его характеристики как у метапневмонического плеврита), но не при «осложненном» (гнойном); однако авторы не указали на связь «простых» плевритов с предшествующим лечением [38].

При метапневмоническом плеврите мы уже много лет используем стероиды — обычно преднизолон (внутри 1 мг/кг в сутки 3–4 дня), который снижает температуру и СОЭ за 1-е сутки, улучшает общее состояние, что позволяет быстро (6–8 дней) выписать больных [26, 36, 39]. Такой эффект подтверждает иммунный характер метапневмонического плеврита и позволяет избавить больных от пункций, дренирования и других вмешательств (наблюдение 3).

О гидратации. У больных с тяжелой пневмонией происходят выброс антидиуретического гормона, повышение гидрофильности тканей, снижение объема циркулирующей крови, что ведет к снижению диуреза и увеличению потребности в жидкости. Тем не менее обычно проводят внутривенную гидратацию, в том числе с целью так называемой дезинтоксикации, что весьма спорно. Инфузии даже в объеме расчетной суточной потребности чреваты гипергидратацией, отеком легких и мозга, что нередко выявляется при аутопсии детей, умерших от пневмонии, как непосредственная причина смерти.

Потребность в жидкости больных пневмонией составляет лишь долю (от 50%) от расчетной, она покрывается приемом по желанию, в вену (в основном растворы лекарственных препаратов) вводят не более 1/6 от расчетного объема — 25–30 мл/кг/сут [9, 26]. Мы не видели развития обезвоживания при таком подходе, тем более отека легких и мозга.

Прогноз даже нетяжелой внебольничной пневмонии без лечения серьезен, ребенок астенизируется, есть риск хронизации. При своевременном лечении инфильтрат исчезает за 1–2 нед, усиление легочного рисунка — за 1 мес, нарушение легочного кровотока — за 1–2 мес. Обратное развитие деструктивных пневмоний происходит через образование

полостей, на КТ (не рекомендована, но родители настаивают) видны также тяжи или петлистые строктуры, не требующие вмешательства. Через 6 мес даже на КТ видны лишь минимальные изменения. В катамнезе: дети здоровы, иногда удается выявить минимальное снижение функции внешнего дыхания и $\leq 10\%$ снижение легочного кровотока в ранне пораженной доле.

Иммунопрофилактика внебольничных пневмоний

Hib-вакцинация, имеющая 25-летнюю историю, проводимая более чем в 184 странах, снизила заболеваемость инвазивными формами (на 100 тыс. детей 0–5 лет) в Великобритании с 34 до 0,65; в Австралии — до 0,09, в США — до <2 ; Hib-пневмонии и эпиглоттиты практически исчезли. Элиминация Hib вызвала некоторый рост доли других типов гемофилюса, прежде всего типа *a* (Hia), особенно у северных народов США и Канады, где поставлен вопрос о создании Hia-вакцины и ведутся соответствующие разработки.

Точная оценка эффективности пневмококковых вакцин возможна только в отношении бактериальных пневмоний, частоту которых у детей в США вакцины Превенар снизили на 74–91% (вакцинные серотипы), частоту всех пневмококковых пневмоний — на 63% (с плевритом — на 53%), всех внебольничных пневмоний — на 16%, амбулаторных визитов детей ≤ 5 лет — на 68% и госпитализаций по поводу пневмоний с альвеолярным инфильтратом любой этиологии — на 32%. Применение 10-валентной вакцины Синфлорикс снизило число случаев пневмонии с инфильтратом у детей до 5 лет на 25,7%, инвазивные формы — на 100%. Снижение частоты развития внебольничных пневмоний (любая вакцина) на 25–35% получено и в других странах. Через 3–5 лет после начала вакцинации частота развития инвазивных пневмоний увеличивается за счет невакцинных серотипов (чаще серотипы 10A, 11A и 15-я серогруппа), возрастает и их доля у носителей [40, 41].

Существенную роль в профилактике пневмоний играют также своевременная вакцинация против кори и коклюша, а также ежегодная вакцинация против гриппа.

Клинические наблюдения

Наблюдение 1. Девочка Р., 4 года 2 мес, температура тела 38,5–39,6 °С, кашель, отсутствие аппетита, адинамия. Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) по поводу обструкции назначены вентолин, преднизолон, а также азитромицин — 2 дня без эффекта.

При осмотре: катаральных явлений нет, частота дыхания (ЧД) 40 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 уд/мин, укорочение и единичные хрипы справа в аксиллярной области, лейкоциты $22,0 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 75%, СОЭ 22 мм/ч,

СРБ 276 мг/л, ПКТ 8,7 нг/мл. На рентгенограмме (рис. 2) гомогенный плотный «шаровой» инфильтрат, типичный для пневмококка. Назначен амоксициллин внутрь 80 мг/кг/сут, эффект через 24 ч, выписка на 5-й день. Ошибка СМП: хрипящее дыхание приняли за обструкцию. Назначение азитромицина при обструкции не обосновано.

Наблюдение 2. Девочка Т. 1,5 года. Температура тела 39 °С, кашель, отказ от еды, сонливость. Получала амоксициллин/клавуланат 31 мг/кг/сут со 2-го дня 2 дня без эффекта. При осмотре на 4-й день (рис. 3) состояние тяжелое, озноб, возбуждение. Физикальные данные скудные, ЧД 45 в минуту, ЧСС 127 уд/мин, лейкоциты $21,6 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерные 29%, СРБ 46 мг/л, ПКТ 7 мг/л. Диагноз: типичная (пневмококковая) внебольничная пневмония, отсутствие эффекта связано с малой дозой амоксициллина/клавуланата. Назначен амоксициллин

50 мг/кг/сут внутрь, что привело к падению температуры к концу дня, курс лечения 5 дней.

Наблюдение 3 (7). Девочка Т. 5 лет – 5-й день высокой температуры тела, адинамия, отказ от еды, без катаральных явлений. При приеме: состояние тяжелое, температура тела >39 °С, ЧД 42 в минуту, ЧСС 132 уд/мин, SaO_2 93%, ослабленное дыхание и укорочение при перкуссии справа. Лейкоциты $13 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 30 мм/ч, СРБ 390 мг/л, ПКТ 13 нг/мл. На рентгенограмме (рис. 4, а) массивный сливной инфильтрат справа в верхнем легочном поле и неплотный слева в среднем легочном поле. Через сутки после внутривенного введения амоксициллина/клавуланата (90 мг/кг/сут) констатировано начало метапневмонического плеврита (рис. 4, б), снижение температуры тела с повышением к 3-му дню лечения; начато внутривенное введение преднизолона 2,8 мг/кг/сут, затем пер-



Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки девочки Р. 4 года 2 мес. Объяснения в тексте.
Fig. 2. Chest X-ray of a girl R. 4 years 2 months. Explanations in the text.



Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки девочки Т. 1,5 года. Объяснения в тексте.
Fig. 3. Chest X-ray of a girl T. 1.5 years. Explanations in the text.



Рис. 4. Рентгенограмма грудной клетки девочки Т. 5 лет. Объяснения в тексте.

Fig. 4. Chest X-ray of a girl T. 5 years. Explanations in the text.

орально 10 мг/сут (6 дней). Других средств не получала. Состояние улучшалось с 4-го дня лечения, температуры была нормальной с подъемом до 38,5 °С на 5-й день при появлении полости деструкции на фоне метапневмонического плеврита (рис. 4, в). СОЭ с 3-го дня возросла до 61 мм/ч с резким снижением до 11 мм/ч к выписке на 10-й день, когда и СРБ, и ПКТ снизились до нормы. Через 1 мес на рентгенограмме (рис. 4, г) на месте деструкции отмечены усиление рисунка, неравномерная воздушность. Диагноз: двусторонняя деструктивная пневмония, метапневмонический плеврит (вероятная этиология — пневмококк).

Наблюдение 4 (3). Девочка К. 17 лет. С 14.04.20 недомогание, ломящие боли в мышцах, температура тела 38,3 °С, кашель, затрудненное дыхание, конъюнктивит, хрипы в легких с двух сторон. С 16.04.20 получала амоксициллин/клавуланат 4 г/сут, озельтамивир, затем цефтриаксон 2 г/сут без эффекта. Направлена с подозрением на COVID-19. При поступлении 24.04.20: сухой кашель, температура тела до 38,6 °С, слабость. Лейкоциты, тромбоциты в норме, СРБ 40 мг/л, ПКТ 0,03 мг/л. На снимках (рис. 5, а, б) инфильтрат нижней доли слева,

прилежащий к междолевой щели, на КТ (рис. 5, в) — участок консолидации, виден ход бронхов, перибронхиальные уплотнения по типу матового стекла — бактериальная пневмония. Клиническая картина расценена как характерная для микоплазменной пневмонии с учетом отсутствия эффекта от β-лактамов и лабораторных данных. Джозамицин дал быстрый эффект. Выявлены антитела к микоплазме, тесты на COVID-отрицательные.

Наблюдение 5. Девочка И. 6 лет поступила на 8-й день фебрильного заболевания с кашлем, но без признаков тяжести. При осмотре: конъюнктивит без выпота, умеренный ринит, ЧД 24 в минуту, ЧСС 100 уд/мин. В легких немного влажных хрипов, больше справа вверх. Гемограмма в норме, на рентгенограмме (рис. 6) неплотная инфильтративная тень, прилежащая к малой междолевой щели. Антитела к микоплазме отрицательные. Джозамицин в дозе 40 мг/кг/сут дал эффект на следующий день, ребенок выписан на 3-й день с рекомендацией продлить лечение до 1 нед. Диагноз микоплазма-пневмонии подтвержден появлением IgM и IgG антител через 3 нед.

Наблюдение 6. Девочка Б. 9 лет. Заболела остро — высокая температура тела, кашель, с 3-го дня в боль-

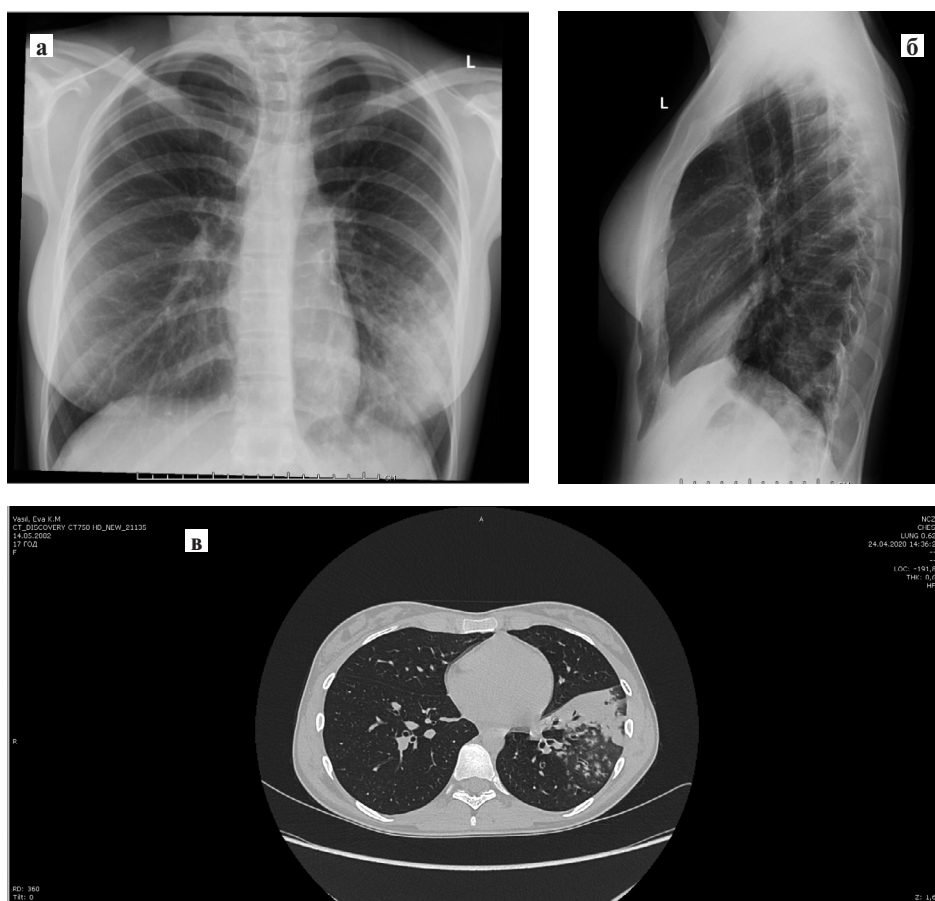


Рис. 5. Рентгенограмма в прямой (а) и боковой (б) проекции и томограмма (в) грудной клетки девочки К. 17 лет. Объяснения в тексте.

Fig. 5. X-ray in frontal (a) and lateral (b) projections and tomogram (c) of the chest of a 17-year-old girl K. Explanations in the text.

нице с диагнозом: обструктивный бронхит; получила ингаляционно будесонид и β -агонисты. На 8-й день вновь подъем температуры $>39^\circ\text{C}$, усилился кашель. Поступила в отделение на 4-й день нового заболевания с температурой $>39^\circ\text{C}$, ЧД 24 в минуту, ЧСС 100 уд/мин. Ослабление дыхания в нижних отделах с обеих сторон, влажные хрипы, больше слева, SaO_2 96%. Лейкоциты $46 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 28 мм/ч, СРБ 64 мг/л, ПКТ 0,08 нг/мл, IgE 1133 ед/мл. Анти-тела к микоплазме отрицательные, к *S. pneumoniae* IgM +++, IgG 1:50, IgA 1:50. На рентгенограмме (рис. 7) множественные разного размера очаги инфильтрации с двух сторон. Диагноз: пневмония, вызванная *S. pneumoniae*. Джозамицин 1000 мг/сут с быстрым (со 2-го дня) улучшением.

Заключение

В старой как мир проблеме пневмоний в последние 50 лет накоплены факты, позволяющие рационализировать их диагностику и лечение. В частности, целесообразность выделения внебольничных пневмоний подтверждена возможностью создания эффективных эмпирических рекомендаций по их лечению, а пандемия COVID-19 показала важность дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии с COVID-пневмонитом.

Однако осознание этих фактов и коррекция практики в соответствии с ними оставляет желать лучшего. Инфильтрат на рентгенограмме как критерий внебольничной пневмонии с бактериальным воспалением не вызывает иного толкования, но «рентгенотрицательные» внебольничные пневмонии продолжают диагностироваться. Признавая в качестве этиологии внебольничной пневмонии 2–3 вида возбудителей, приводят, в том числе в учебниках, длинный список бактерий и грибов без указания на их редкость. Неудивительно, что педиатры не пытаются ставить хотя бы предположительный этиологический диагноз и выбирают антибиотик по наитию, не корректируя назначения в соответствии с повышающейся резистентностью микробов к разным препаратам. Во многих статьях и докладах угроза лекарственной устойчивости произносится как мантра, а не как факт роста резистентности конкретного патогена к конкретному антибиотику с указанием, чем и в какой дозе лечить дальше. Думаю, что оценку качества лечения внебольничной пневмонии следует проводить по соответствию стартовой терапии ее типу, а не по дефектам записи в истории болезни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Домбровская Ю.Ф., Студеникин М.Я., Рачинский С.В. и др. Проект классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний неспецифической этиологии у детей. Педиатрия 1973; 9: 3–7. [Dombrovskaja U.F., Stydenikin M.Ja., Rachinski S.V. et al. Classification of clinical

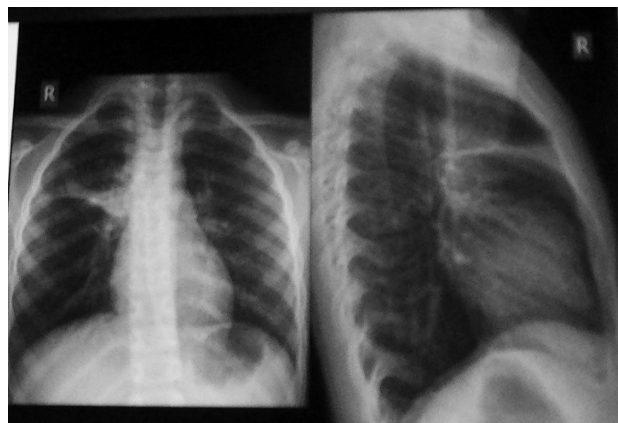


Рис. 6. Рентгенограмма в прямой и боковой проекции грудной клетки девочки И. 6 лет. Объяснения в тексте.

Fig. 6. X-ray in frontal and lateral projection of the chest of a girl I. 6 years old. Explanations in the text.

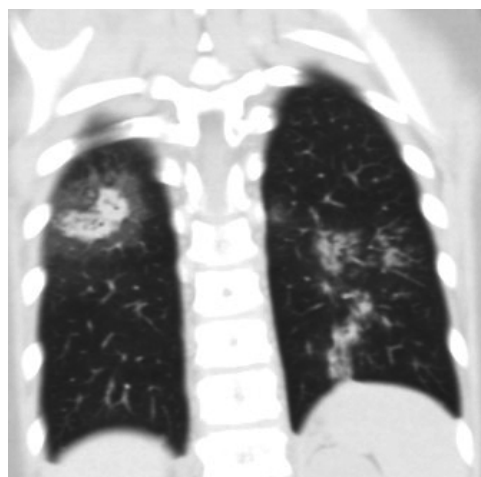


Рис. 7. Рентгенограмма грудной клетки девочки Б. 9 лет. Объяснения в тексте.

Fig. 7. Chest X-ray of a girl B. 9 years old. Explanations in the text.

Пациенты с наиболее опасными деструктивными пневмониями часто подвергаются инвазивным вмешательствам без учета накопленного в России 25-летнего опыта щадящей терапии таких пневмоний с применением стероидов.

Нам представляется необходимым в свете выявленных дефектов внести коррективы в учебные программы и контрольные тесты всех уровней, имея в виду повышение знаний в отношении возбудителей внебольничных пневмоний (и других распространенных бактериальных инфекций), их резистентности и рационального выбора антибиотиков.

forms of nonspecific broncho-pulmonary disease in children (A draft). *Pediatrics* 1973; 9: 3–7. (in Russ.)]

2. Harris M., Clark J., Coote N., Fletcher P., Harnden A., McKean M. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children:

- update 2011. *Thorax* 2011; 66 (Suppl 2): 1–23. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598
3. Antibiotherapie par voie generale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Med Mal Infect* 2005; 35(12): 635–694. DOI: 10.1016/j.medmal.2005.11.004.
4. Bradley J.S., Byington C., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53(7): e25–76. DOI: 10.1093/cid/cir531
5. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Миронов К.О. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2013; 15(4): 1–13. [Kozlov R.S., Krechikova O.I., Mironov K.O. Results of CAP and AOM incidence studies in Russian bellow 5 children (PAPIRUS). The role of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in their etiology. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2013; 15(4): 1–13. (in Russ.)]
6. Black S.B., Shinefield H.R., Ling S., Hansen J., Fireman B., Spring D. et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(9): 810–815. DOI: 10.1097/00006454-200209000-00005
7. Grijalva C.G., Poehling K., Nuort J., Zhu Y., Martin S.W., Edwards K.M., Griffin M.R. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the US. *Pediatrics* 2006; 118: 865–873. DOI: 10.1542/peds.2006-0492
8. Tatchenko V., Cherkasova E., Kuznetsova T. Acute tonsillitis and bronchitis in Russian primary pediatric care: Prevailing antibacterial treatment tactics and their optimization. *Am J Pediatr* 2018; 4(3): 46–51.
9. Таточенко В.К. Острые пневмонии у детей. Чебоксары, 1994; 323. [Tatchenko V.K. Acute pneumonia in children. Cheboksary, 1994; 323. (in Russ.)]
10. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Jokinen C., Kurki S., Heiskanen L., Juvonen H. et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986–991. DOI: 10.1097/00006454-199811000-00004
11. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A., Trujillo M., Carubelli C., McCoig C. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 98–104. DOI: 10.1097/00006454-199902000-00004
12. МАКМАХ, НИИАХ. Онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России. <https://www.smartpharma.ru/publication/single/onlain-platforma-analiza-dannykh-rezistentnosti-k-antimikrobnym-preparatam-v-rossii-22972> [IACMAT.RIAC Onlain platforma-for the analizi of data on the antimicrobial resistance in Russia. (in Russ.)]
13. Korppi M., Katila M.L., Jääskeläinen J., Leinonen M. Role of *Moraxella* (Branhamella) catarrhalis as a respiratory pathogen in children. *Acta Paediatr* 1992; 81(12): 993–996. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1992.tb12161.x.
14. WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th List (March 2017). [https://yandex.ru/search/?from=-chromesearch&clid=2242348&text=WHO%20Model%20List%20of%20Essential%20Medicines%20for%20Children%206th%20List%20\(March%202017\)&lr=213](https://yandex.ru/search/?from=-chromesearch&clid=2242348&text=WHO%20Model%20List%20of%20Essential%20Medicines%20for%20Children%206th%20List%20(March%202017)&lr=213)
15. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские практические рекомендации. М.: МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», 2016; 85. [Strategy and tactics of a rational ambulatory use of antimicrobials. Eurasian practical guide. Moscow, 2016; 85. (in Russ.)]
16. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Этиологический спектр пневмоний у детей. Пульмонология 1997; 2: 29–35. [Tatchenko V.K., Katosova L.K., Fedorov A.M. Etiology spectrum of childhood pneumonia. *Pul'monologiya* 1997; 2: 29–35. (in Russ.)]
17. Buckingham S.C., King M.D., Miller M.L. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusion in children 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(6): 499–504. DOI: 10.1097/01.inf.0000069764.41163.8f
18. Rhedin S., Lindstrand A., Hjelmgren A., Ryd-Rinder M., Öhrmalm L., Tolfvenstam T. et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax* 2015; 70(9): 847–853. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206933
19. Pritt B.S., Aubry M.C. Histopathology of viral infections of the lung. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34(6): 510–517. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.06.005.
20. Бакрадзе М.Д., Гадлия Д.Д., Рогова О.А. О проблемах диагностики и лечения пневмоний у детей. Педиатрическая фармакология 2015; 12(3): 71–76. [Bakradze M.D., Gadlia D.A., Rogova O.A. Pediatric pneumonia problems with diagnosis and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(3): 71–76. (in Russ.)]
21. WHO. Hospital care for children. Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. WHO ERB 2014. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/
22. Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 8th Edition. Elsevier, 2012. https://www.researchgate.net/publication/297150629_Kendig_and_Chernick's_Disorders_of_the_Respiratory_Tract_in_Children
23. Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации. Вестник РАМН 2016; 71(3): 214–223. [Kulichenko T.D., Baibarina E.N., Baranov A.A. Appraisal of service in pediatric hospitals in Russian Federations regens. *Vestnik f RAMN* 2016; 71(3): 214–223. (in Russ.)]
24. Shay D.K., Holman R., Roosevelt G., Clarke M.J., Anderson L.J. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979–1997. *J Infect Dis* 2001; 183: 16–22. DOI: 10.1086/317655
25. Гадлия Д.Д., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. Вспышка микоплазменной инфекции. Фарматека 2015; 11: 63–67. [Gadlia D.D., Bakradze M.D., Tatchenko V.K. An outbreak of mycoplasma infection. *Farmateka* 2015; 11: 63–67. (in Russ.)]
26. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М.: Боргес, 2019; 300. [Tatchenko V.K. Respiratory diseases in children. Moscow: Borges, 2019; 300. (in Russ.)]
27. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. Педиатрическая фармакология 2016; 13(5): 425–431. [Bakradze M.D., Tatchenko V.K., Poliakova A.S. Low effectivity of antibiotics administered to ambulatory children with pneumonia and otitis media as a non-adherence to clinical guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016; 13(5): 425–431. (in Russ.)]
28. Spuesens E.B., Fraaij P.L., Visser E.G., Hoogenboezem T., Hop W.C.J., van Adrichem L.N.A. et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med* 2013; 10(5): e1001444. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444

29. Copete A.R., Vera C., Herrera M., Aguilar Y.A., Rueda Z.V., Vélez L.A. *Mycoplasma pneumoniae* in children with and without community-acquired pneumonia. What do PCR and serology say? *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(7): e104-e108. DOI: 10.1097/INF.0000000000002636
30. Lipsett S.C., Monuteaux M.C., Bachur R.G., Finn N., Neuman M.I. Negative chest radiography and risk of pneumonia. *Pediatrics* 2018; 142(3): e20180236. DOI: 10.1542/peds.2018-0236
31. WHO. Pneumonia vaccine trial investigators' group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. WHO, Geneva, 2001; 103.
32. Prapphal N., Suwanjutha S., Durongkaveroj P., Lochindarat S., Kunakorn M., Deerojanawong J. et al. Prevalence and clinical presentations of atypical pathogens infection in community acquired pneumonia in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(9): 1412–1419.
33. Williams D.J., Hall M., Gerber J.S., Neuman M.I., Hersh A.L., Brogan T.V. et al. Impact of a National Guideline on Antibiotic Selection for Hospitalized Pneumonia. *Pediatrics* 2017; 139(4): e20163231. DOI: 10.1542/peds.2016-3231
34. Dubos F., Delvart C., Mordacq C., Lagrée M., Delebarre M., Deschildre A., Martinot A. Évaluation des prescriptions dans la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires de l'enfant. *Arch Pediatr* 2014; 21(8): 827–833. DOI: 10.1016/j.arcped.2014.05.011
35. Таточенко В.К., Панасюк Н.Л., Катосова Л.К. Циркулирующие иммунные комплексы у детей с син- и метапневмоническим плевритом. Проблемы туберкулеза 1985; 7: 52–55. [Tatochenko V.K., Panasiuk N.L., Katosova L.K. Circulating immune complexes in children with syn-pneumonic and metapneumonic pleurisy. *Problemy tuberkuleza* 1985; 7: 52–55. (in Russ.)]
36. Манеров Ф.К., Паули Б.А., Чернов О.М. Клинические варианты пневмококковых пневмоний и характеристика их течения и исходов. Педиатрия 1990; 3: 22–28. [Manerov F.K., Pauli B.A., Chernov O.M. Clinical variants of pneumococcal pneumonia and characteristics of their course and outcome. *Pediatriya* 1990; 3: 22–28. (in Russ.)]
37. Heffner J.E., Brown L.K., Barbieri C., DeLeo J.M. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1700–1708.
38. Tagarro A., Otheo E., Baquero-Artigao F., Navarro M.-L., Velasco R., Ruiz M. et al. Dexamethasone for parapneumonic pleural effusion: A Randomized, doubleblind, clinical trial. *J Pediatr* 2017; 185: 117–123. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.043
39. Tatochenko V. Parapneumonic Pleural Effusions Consist of Two Distinct Entities. *Am J Pediatr* 2019; 5(4): 270–275.
40. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А. Иммунопрофилактика – 2200. 14-е изд. М.: Педиатр, 2020; 300. [Tatochenko V.R., Ozercrovskiy N.A. Immunoprophylaxis – 2020. Moscow: Pediatr, 2020; 300. (in Russ.)]
41. Мирзаева А.Р., Куличенко Т.В., Лебедева О.И. Назофарингеальное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей младше 5 лет на фоне массовой вакцинации от пневмококка в Республике Хакасия. Российский педиатрический журнал 2019; 22(4): 196–204. [Mirsoeva A.R., Kulichenko T.V., Lebedeva O.I. Nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* carriage in children under 5 years of age after a mass pneumococcal vaccination in Chackassian republic. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2019; 22(4): 196–204. (in Russ.)]

Поступила: 01.12.20

Received on: 2020.12.01

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса–Данло: трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению

Е.А. Николаева, А.Н. Семячкина

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment

Е.А. Nikolaeva, A.N. Semyachkina

Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National University, Moscow, Russia

Представлены полученные из литературы современные сведения о наиболее распространенном моногенном заболевании соединительной ткани – синдроме Элерса–Данло. Дана информация о двух предшествующих классификациях синдрома: Берлинской (1988 г.), выделяющей 11 типов заболевания, и Бейтона (1998 г.), рассматривающей 6 типов синдрома и учитывающей результаты молекулярно-генетических исследований.

Особое внимание уделено новой классификации 2017 г., предложенной Международным консорциумом. Эта классификация базируется на клинических и молекулярно-генетических данных, включает 13 типов синдрома Элерса–Данло, входящих в 7 групп (А–Г), в зависимости от основного молекулярного дефекта, определяющего нарушения различных структур коллагена (первичной, пространственной, образования поперечных связей) и других составляющих соединительной ткани (миоматрикса, гликозаминогликанов, компонента комплемента и др.). Представлены общие клинические симптомы для всех типов болезни и исчерпывающая информация о специфических признаках каждого из 13 типов синдрома.

Обсуждаются подходы к патогенетической терапии синдрома, анализируются возможности симптоматического лечения, включающего как лекарственные препараты разного спектра действия, так и физиотерапевтические мероприятия, ЛФК. Комплекс перечисленных лечебных мер направлен на стабилизацию основного патологического процесса, предупреждение осложнений, повышение качества жизни больного и улучшение социальной адаптации. Подчеркивается, что для правильного ведения пациентов, целенаправленного медицинского наблюдения и медико-генетического консультирования необходима молекулярно-генетическая верификация диагноза.

Ключевые слова: дети, синдром Элерса–Данло, классификация, клиническая симптоматика, ДНК-диагностика, лечение.

Для цитирования: Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса–Данло: трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 22–30. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–22–30

Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
The article presents modern data on the most common monogenic connective tissue disease – Ehlers–Danlos syndrome. The authors describe two previous classifications of the syndrome: Berlin (1988) classification, which distinguishes 11 types of the disease, and Beyton (1998) classification, which includes 6 types of the syndrome and takes into account the results of molecular genetic studies. Particular attention is paid to a new classification, proposed by the International Consortium in 2017. This classification is based on the clinical and molecular genetic data and unites 13 types of Ehlers–Danlos syndrome, divided in 7 groups (A–G), depending on the main molecular defect. This defect determines the violation of various collagen structures (primary, spatial, cross-linking) and others constituents of the connective tissue (myomatrix, glycosaminoglycans, complement component, etc.). The classification provides general clinical symptoms for all types of the disease and comprehensive information on the specific signs of each of the 13 types of the syndrome.

The authors discuss approaches to the pathogenetic therapy of the syndrome, the possibilities of symptomatic treatment, including both medications of different spectrum of action, and physiotherapeutic measures, exercise therapy. The complex of the listed therapeutic measures is aimed at stabilizing the main pathological process, preventing complications, improving the patient's quality of life and social adaptation. The authors emphasize that correct patient management, targeted medical supervision and medical genetic counseling requires molecular genetic verification of the diagnosis.

Key words: children, Ehlers–Danlos syndrome, classification, clinical symptoms, DNA diagnostics, treatment.

For citation: Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 22–30 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–22–30

© Николаева Е.А., Семячкина А.Н., 2021

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220
e-mail: enikolaeva@pedklin.ru
Семячкина Алла Николаевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791
e-mail: asemyachkina@pedklin.ru

Среди моногенных болезней соединительной ткани наиболее распространен в популяции синдром Элерса–Данло – 1:5000. В связи с мульти-системностью клинической симптоматики пациенты с этим заболеванием попадают под наблюдение врачей различных специальностей: педиатров, генетиков, кардиологов, ортопедов, неврологов и др. Типы синдрома Элерса–Данло различаются по кли-

ническим симптомокомплексам, однако имеют общие проявления, свидетельствующие о вовлечении соединительной ткани, что затрудняет клиническую диагностику типа заболевания. Современный уровень развития медицины и клинической генетики обуславливает насущную необходимость точной идентификации типа синдрома Элерса–Данло с молекулярно-генетическим подтверждением. Это дает возможность прогнозировать течение болезни, обеспечить целенаправленное врачебное наблюдение, медико-социальную реабилитацию пробанда и провести медико-генетическое консультирование членам его семьи.

С целью оценки клинических проявлений и выделения критериев дифференциальной диагностики гетерогенных типов синдрома Элерса–Данло проведен анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений пациентов.

История изучения и классификация синдрома Элерса–Данло

Считается, что первые сведения о больных, по-видимому, страдающих синдромом Элерса–Данло, принадлежат Гиппократу, который описал пациентов с разболтанностью суставов и множественными рубцами на коже. В конце XIX – начале XX века на больных с ранимостью и гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов, вывихами, псевдоопухлями на поверхности коленных и локтевых суставов обратили внимание дерматологи (А.Н. Черногоубов, 1892 г.; E. Ehlers, 1901 г.; Н.-А. Danlos, 1908 г.); возникло мнение, что этот симптомокомплекс представляет единую нозологическую форму. С 1936 г. по предложению F. Parkes-Weber за заболеванием закрепилось название «синдром Элерса–Данло». К 1966 г., по данным V. McKusick, в медицинской литературе насчитывалось около 300 сообщений о синдроме Элерса–Данло, к этому периоду относятся первые попытки классификации заболевания.

В 1988 г. была принята Берлинская классификация, согласно которой на основании типа наследования и клинической характеристики выделялось 11 подгрупп синдрома. В основу следующей классификации Бейтона (или номенклатура Villefranche) [1] были положены уточненные молекулярные данные и выделены 6 основных типов заболевания.

В 2017 г. Международным консорциумом предложена новая классификация, основанная на современных клинических и генетических данных [2]. Выделены 13 типов синдрома, входящих в 7 групп в зависимости от основного молекулярного дефекта (в 7-ю группу отнесены неуточненные нарушения):

1. Нарушения первичной структуры коллагена.
2. Нарушения пространственной структуры и образования поперечных связей коллагена.
3. Нарушения структуры и функции миоматрикса.

4. Нарушения биосинтеза гликозаминогликанов.
5. Нарушения компонента комплемента.
6. Нарушения внутриклеточных процессов.
7. Неуточненные нарушения.

Большинство типов синдрома в свою очередь подразделяют на подтипы 1, 2, 3, отличающиеся по генетическому дефекту и некоторым клиническим проявлениям. Как представлено в таблице, наибольшее число типов синдрома Элерса–Данло связано с нарушениями структуры и функции коллагена (группы А и В). Обращает внимание, что подтипы классикоподобного и спондилодиспластического типов в силу различий ключевого молекулярного дефекта и патогенеза относят к разным группам. Основными клиническими признаками, общими для всех типов заболевания, считают повышенную растяжимость кожи, гипермобильность суставов, хрупкость кровеносных сосудов и тканей. В общей когорте пациентов 90% случаев представлено классическим, сосудистым и гипермобильным типами синдрома [3].

Характеристика типов синдрома Элерса–Данло

Классический тип, наследующийся аутосомно-доминантно, имеет популяционную распространенность 1:20 000 [4, 5]. К большим клиническим критериям диагностики этого типа синдрома относят гиперрастяжимость кожи с наличием атрофических рубцов и генерализованную гипермобильность суставов (≥ 5 баллов по шкале P. Beighton). Более чем в 90% случаев у пациентов обнаруживают мутацию генов *COL5A1* и *COL5A2* [5], которые кодируют соответственно $\alpha 1$ и $\alpha 2$ -цепи коллагена типа V. Коллаген типа V – фибриллярный белок, гетеротример [$\alpha 1(V)$] $_2$ $\alpha 2(V)$, составляет около 5% всего коллагена, содержится преимущественно в костной ткани, коже и сухожилиях. Его основная роль заключается в образовании в тканях гетеротримерных соединений, в частности вместе с коллагеном I типа, наиболее распространенным в организме. Эти фибриллярные коллагены образуют структуры, необходимые для обеспечения прочности и целостности внеклеточного матрикса соединительной ткани [6, 7]. В редких случаях у больных с клиническими проявлениями, соответствующими классическому типу, обнаруживают миссенс-мутации генов *COL1A1* и *COL1A2*, кодирующих коллаген I типа [8, 9].

На основании анализа результатов обследования М. Ritelli и соавт. (2020) [3] пришли к заключению, что классический тип по своей клинической характеристике и прогнозу для жизни является относительно менее тяжелым по сравнению с другими типами синдрома Элерса–Данло. Обычно более легкие проявления наблюдаются при классическом подтипе 2 (мутация гена *COL5A2*). Отмечено, что около 20% пациентов с генетически подтвержденным диагнозом не полностью соответствуют клиническим

диагностическим критериям, это создает условия для гиподиагностики заболевания [10]. Авторы подчеркивают высокую внутрисемейную вариабельность клинических проявлений классического типа синдрома Элерса–Данло [3, 11]. Это может свидетельствовать о влиянии на фенотип дополнительных, пока не установленных факторов.

Сосудистый (артериальный, экхимозный) тип синдрома Элерса–Данло – самый тяжелый по своей клинической симптоматике, отличается повы-

шенной летальностью и составляет 5–8% [12] всех случаев синдрома. Его частота 1:50 000–1:100 000 новорожденных [13, 14], наследуется аутосомно-доминантно, крайне редко – аутосомно-рецессивно. Большие клинические критерии диагностики этого типа синдрома включают следующие признаки [2]: наличие близкого родственника с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло; разрывы сосудов в молодом возрасте (до 40 лет); спонтанная перфорация сигмовидной кишки (в отсутствие дивертикулов

Таблица. Генетическая характеристика типов синдрома Элерса–Данло
Table. Genetic characteristics of the types of Ehlers–Danlos syndrome

Группа по классификации	Тип	Номер по OMIM*	Символ гена	Локализация
<i>Классический</i>				
A	классический 1, тяжелый	130000	COL5A1	9q34.3
A	классический 2, легкий	130010	COL5A2	2q32.2
A	Сосудистый, или артериальный, экхимозный	130050	COL3A1	2q32.2
<i>Артрохалазисный</i>				
A	артрохалазисный 1 (более тяжелый)	130060	COL1A1	17q21.33
A	артрохалазисный 2	617821	COL1A2	7q21.3
A	Сердечно-клапанный	225320	COL1A2	7q21.3
A	Дерматоспараксис	225410	ADAMTS2	5q35.3
<i>Кифосколиотический</i>				
B	кифосколиотический 1	225400	PLOD1	1p36.22
B	кифосколиотический 2	614557	FKBP14	7p14.3
<i>Классико-подобный</i>				
A	классико-подобный 1	606408	TNXB	6p21.33–p21.32
C	классико-подобный 2	618000	AEBP1	7p1.3
<i>Мышечно-контрактурный</i>				
D	мышечно-контрактурный 1, или дистальный артрогрипоз, синдром приведенного большого пальца – косолапости	601776	CHST14	15q15.1
D	мышечно-контрактурный 2	615539	DSE	6q22.1
<i>Спондило-диспластический</i>				
D	спондило-диспластический 1, или прогероидный 1	130070	B4GALT7	5q35.3
D	спондило-диспластический 2, или прогероидный 2	615349	B3GALT6	1p36.33
F	спондило-диспластический 3	612350	SLC39A13	11p11.2
C	Миопатический, или миопатия Бетлема 2	616471	COL12A1	6q13–q14
<i>Периодонтический</i>				
E	периодонтический 1	130080	C1R	12p13.31
E	периодонтический 2	617174	C1S	12p13.31
<i>Синдром хрупкости роговицы</i>				
F	синдром хрупкости роговицы 1	229200	ZNF469	16q24.2
F	синдром хрупкости роговицы 2	614170	PRDM5	4q27
G	Гипермобильный	130020	?	?

* Online Mendelian Inheritance in Man

или других болезней кишечника); разрыв матки в III триместре беременности (в отсутствие кесарева сечения в анамнезе); образование фистулы каротидно-кавернозного синуса (в отсутствие травмы).

Сосудистый тип обусловлен мутациями гена *COL3A1*, кодирующего α_1 -цепь коллагена III типа; известны редкие случаи мутаций гена *COL1A1*. Коллаген III типа преимущественно содержится в стенке кровеносных сосудов (аорта, другие артерии), полых органов и в коже, регулирует синтез и расположение в ткани фибриллярных структур коллагена I типа.

Повышенная летальность при сосудистом типе синдрома Элерса–Данло обусловлена спонтанным разрывом стенок сосудов среднего и крупного калибров, стенок полых внутренних органов: кишечника, матки, мочевого пузыря; реже наблюдаются пневмо- и гемоторакс, внутрилегочные гематомы [15, 16]. Максимальная частота спонтанных артериальных разрывов приходится на возраст 12–15 лет.

Артрохалазисный тип синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-доминантно. Частота не установлена; в литературе сообщается о более 30 больных, диагноз которых доказан молекулярно-генетически. К большим диагностическим критериям относят врожденный вывих шейки бедренной кости; генерализованную гипермобильность суставов, вывихи/подвывихи; гиперрастяжимость кожи [2].

Артрохалазисный тип обусловлен гетерозиготными мутациями генов *COL1A1* или *COL1A2*, мутации ограничены экзонами/интронами 5 и 6 [17]. Чаще встречается относительно более легкий артрохалазисный подтип 2 (ген *COL1A2*). Указанные гены кодируют соответственно α_1 - и α_2 -цепи коллагена I типа, который представляет собой фибриллярный белок, гетеротример — две $\alpha_1(I)$ и одна $\alpha_2(I)$ пептидные цепи. Этот тип коллагена широко распространен в тканях организма, преимущественно содержится в коже, связках, сухожилиях, костной и хрящевой тканях.

Сердечно-клапанный тип синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-рецессивно. В литературе представлены только 7 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом [17]. Большие критерии диагностики включают [2] поражение клапанов сердца (может отсутствовать у детей младше 10 лет); изменения кожи (тонкая гиперрастяжимая с атрофическими рубцами, склонная к появлению синяков); гипермобильность суставов (генерализованная или ограниченная мелкими суставами). Среди поражений сердца у больных встречаются недостаточность митрального/аортального клапанов, пролапс митрального/аортального клапанов с регургитацией, расширение корня аорты.

Сердечно-клапанный тип синдрома связан с биаллельными мутациями гена *COL1A2*, ведущими к нарушению синтеза и полному отсутствию $\alpha_2(I)$ пептидной цепи коллагена I типа.

Дерматоспараксис тип синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-рецессивно. В литературе имеются описания 15 больных, диагноз которых доказан молекулярно-генетически [18, 19]. Возраст большинства детей младше 2 лет. Пациенты имеют следующие особенности, входящие в перечень больших критериев диагностики [2, 20]: исключительная подверженность кожи повреждениям (включая врожденные или постнатальные разрывы); избыточная, «лишняя», вялая кожа на запястьях и в области лодыжек; выраженные ладонные складки, паховая/пупочная грыжи; постнатальная задержка роста; укорочение конечностей, кистей и стоп; склонность к подкожным гематомам и геморрагиям; перинатальные осложнения (переломы костей свода черепа, геморрагии, рыхлая пуповина, разрывы кожи, пневмоторакс).

Дерматоспараксис тип обусловлен мутациями гена *ADAMTS2*. Этот ген кодирует проколлагенпротеиназу, участвующую в процессинге проколлагена I типа, α_1 -цепи проколлагена V типа и других фибриллярных проколлагенов [21].

Кифосколиотический тип синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-рецессивно. Его частота предположительно составляет 1:100 000 живых новорожденных [22]. К большим критериям клинической диагностики относят врожденную мышечную гипотонию (симптомокомплекс «вялого ребенка»); раннюю манифестацию кифосколиоза (чаще прогрессирующего, реже не прогрессирующего); генерализованную гипермобильность суставов, вывихи/подвывихи (особенно коленных суставов) [2, 23].

Кифосколиотический тип 1 и 2 (встречается реже) связан с мутациями генов *PLOD1* и *FKBP14* соответственно. Оба гена участвуют в образовании пространственной структуры коллагена. *PLOD1* кодирует лизилгидроксилазу, которая катализирует гидроксилирование лизина в спиральной структуре коллагена, обеспечивая стабильность коллагеновых волокон и прочность перекрестных связей между фибриллами. *FKBP14* кодирует пептидилпролилизомеразу, которая обеспечивает фолдинг (укладку) молекулы коллагена и служит шапероном коллагенов III, VI, X типов.

Клинические проявления подтипов 1 и 2 сходны между собой, при этом отмечен ряд различий симптомокомплекса. При мутациях гена *PLOD1* выражена ранимость кожи, описаны разрывы склеры и глазного яблока, микрокорнея, имеются аномалии развития лица (низко расположенные ушные раковины, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, синопсиз, высокое небо); кифосколиоз в некоторых случаях может появиться не с рождения. Мутации гена *FKBP14* нередко ведут к тугоухости (сенсоневральной, кондуктивной или смешанной), у больных встречается дивертикул мочевого пузыря, фолликулярный гиперкератоз, выражены атрофии мышц.

Классикоподобный тип синдрома Элерса–Данло характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Его частота не установлена, в литературе представлены данные о менее 40 пациентов [24, 25]. Большие критерии клинической диагностики включают следующие признаки: гиперрастяжимая кожа с мягкой текстурой в отсутствие атрофических рубцов; генерализованная гипермобильность суставов с вывихами/подвывихами (чаще плечевого и голеностопного) или без таковых; склонность к возникновению синяков [2].

В большинстве случаев заболевание (классикоподобный подтип 1) вызвано биаллельными мутациями гена *TNXB*, кодирующего белок тенасцин-ХВ — гликопротеин внеклеточного матрикса, сходный по строению с фибронектином. Этот белок повсеместно содержится в организме, в наибольшем количестве — в мышцах и соединительной ткани. Тенасцин-ХВ регулирует сборку коллагена, участвует в организации и поддержании структуры тканей, в частности обеспечивает структуру и стабильность эластических волокон [26].

В 2016 г. было показано, что реже заболевание (классикоподобный подтип 2) обусловлено биаллельными мутациями гена *AEBP1*, который кодирует карбоксипептидазаподобный аортальный протеин, ассоциированный с коллагеном внеклеточного матрикса [25, 27]. Для уточнения возможных различий симптомокомплекса двух подтипов классикоподобного типа синдрома Элерса–Данло требуется накопление клинических данных.

Мышечно-контрактурный тип синдрома Элерса–Данло наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота не установлена. В литературе представлена характеристика более 40 больных. Большие критерии клинической диагностики включают врожденные множественные контрактуры по типу приведения-сгибания, эквино-варусную косолапость; черепно-лицевые аномалии (большие роднички, гипертелоризм, короткие антимонголоидные глазные щели, короткий нос, гипоплазия колумеллы, длинный фильтр, голубые склеры, низко расположенные ротированные ушные раковины, высокое небо, тонкая верхняя губа); гиперрастяжимость кожи, склонность к возникновению синяков, атрофические рубцы, выраженные складки на ладони [2, 28].

Этот тип синдрома связан с мутациями генов *CHST14* (мышечно-контрактурный подтип 1, или дистальный артрогрипоз, синдром приведенного большого пальца — косолапости) и *DSE* (мышечно-контрактурный подтип 2, встречается реже и, по-видимому, отличается менее тяжелыми проявлениями). Указанные гены кодируют, соответственно, дерматан-4-сульфотрансферазу-1 и дерматансульфатэпимеразу-1 — ферменты, участвующие в биосинтезе гликозаминогликанов, в частности дерматан-

сульфата. Гликозаминогликаны являются важным структурным компонентом межклеточного вещества соединительной ткани. Дерматансульфат содержится в коже, сухожилиях, связках, клапанах сердца, аорте, ткани головного мозга [28].

Спондило-диспластический тип синдрома Элерса–Данло характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Частота не установлена. Описаны около 100 пациентов с тремя подтипами синдрома. Большие критерии клинической диагностики: низкорослость; мышечная гипотония (от тяжелой врожденной до легкой, поздно манифестирующей); искривление длинных трубчатых костей [2, 29].

Спондило-диспластический подтип 1 (или прогероидный подтип 1) обусловлен мутациями гена *B4GALT7*; спондило-диспластический подтип 2 (или прогероидный подтип 2) ассоциирован с мутациями гена *B3GALT6*. Эти гены кодируют, соответственно, галактозилтрансферазу-1 и галактозилтрансферазу-2, участвующие в синтезе гликозаминогликанов. Возникновение спондило-диспластического подтипа 3 связано с мутациями гена *SLC39A13*, который кодирует трансмембранный переносчик, контролирующий транспорт цинка в цитозоль. Выделены отдельные симптомы, характерные для каждого подтипа. Для подтипа 1: радикулярный синостоз, контрактуры локтевых суставов, поперечная ладонная борозда, гиперметропия, помутнение роговицы. Для подтипа 2 (по-видимому, встречается несколько чаще): кифосколиоз, контрактуры кистей рук, вывихи/подвывихи, аномалии пальцев, переломы, аневризма аорты. Для подтипа 3 (по-видимому, встречается реже): экзофтальм, морщинистые ладони, атрофия мышц тенара, конусовидные пальцы [29, 30].

Миопатический (миопатия Бетлема-2) тип синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-доминантно, в то же время описаны пациенты с биаллельными мутациями (аутосомно-рецессивное наследование). Частота не установлена. В литературе сообщается о 15 больных, диагноз которых доказан молекулярно-генетически [31]. К большим критериям клинической диагностики относят врожденную мышечную гипотонию и/или мышечную атрофию (отмечена положительная динамика с возрастом); контрактуры проксимальных суставов (коленные, тазобедренные, локтевые) и гипермобильность дистальных суставов [2].

Миопатический тип связан с мутациями гена *COL12A1*, который кодирует 3 α -цепи коллагена XII типа. Этот тип коллагена коэкспрессируется с коллагенами I, III, V типов, играет роль в перекрестном связывании и организации фибрилл коллагенов, определяет их механические свойства в соединительной ткани и кости, взаимодействуя с другими белками внеклеточного матрикса (в частности, с тенасцином-ХВ) [31, 32].

Периодонтический тип синдрома Элерса–Данло характеризуется аутосомно-доминантным наследованием. В медицинской литературе сообщается о более сотни пациентов [33]. Приняты следующие большие критерии клинической диагностики этого типа синдрома: тяжелый периодонтит с ранним началом; отсутствие прикрепленной десны; атрофия и гиперпигментация кожи голеней; генеалогические данные в пользу аутосомно-доминантного наследования [2].

Этот тип синдрома обусловлен мутациями генов *C1R* (периодонтический подтип 1, встречаются чаще) и *C1S* (периодонтический подтип 2), кодирующих соответствующие субъединицы компонента комплемента [33].

Синдром хрупкости роговицы наследуется аутосомно-рецессивно. Согласно данным литературы известно о более 60 пациентах [34]. Большие критерии клинической диагностики: тонкая роговица (толщина менее 400 мкм) с разрывами или без таковых; прогрессирующий кератоконус с ранним началом; прогрессирующий кератоглобус с ранним началом; голубые склеры [2, 35].

Возникновение данного синдрома связано с мутациями генов *ZNF469* (синдром хрупкости роговицы 1) и *PRDM5* (синдром хрупкости роговицы 2). Продукты этих генов оказывают регулирующее влияние на экспрессию ряда генов, кодирующих структуры внеклеточного матрикса, включая коллагеновые фибриллы, компоненты соединительной ткани, факторы миграции и адгезии клеток. Клинические проявления синдромов хрупкости роговицы 1 и 2 сходны между собой [34, 35].

Гипермобильный тип синдрома Элерса–Данло отличается аутосомно-доминантным наследованием с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Распространенность заболевания в популяции уточняется; по-видимому, этот тип синдрома самый частый (около 50% всех случаев синдрома Элерса–Данло), причем чаще (70% случаев) страдают женщины [36–38]. К большим критериям диагностики относят гипермобильность суставов; признаки дисплазии соединительной ткани (гиперрастяжимость кожи, стрии, атрофические рубцы, грыжи, выпадение тазового дна/прямой кишки/матки и др.); скелетно-мышечные нарушения (боли в конечностях, в позвоночнике, повторные вывихи/подвывихи и др.); наличие родственника с гипермобильным типом синдрома Элерса–Данло. Кроме того, для установления диагноза требуется исключить другие типы синдрома, а также другие наследственные и приобретенные болезни соединительной ткани, включая воспалительные, аутоиммунные. Таким образом, диагноз гипермобильного типа синдрома Элерса–Данло в значительной степени является диагнозом исключения [2].

Высказывается мнение, что гипермобильный тип синдрома Элерса–Данло и синдром гипермобильно-

сти суставов представляют единый континуум клинических фенотипов, характеризующихся вовлечением в патологический процесс структур соединительной ткани организма, различающихся по степени выраженности и мультисистемности поражения. Суммарная распространенность этих состояний по данным, полученным в Великобритании (Уэльс), составляет 1:500 [39]. Об их генетической общности свидетельствуют случаи диагностики указанных заболеваний у членов одной семьи [40].

В то же время многолетние поиски общего генетического дефекта пока не увенчались успехом. Имеется предположение, что гипермобильный тип синдрома Элерса–Данло/синдром гипермобильности суставов может быть связан с гаплонедостаточностью гена *TNXB* или изменением экспрессии других генов, контролирующих компоненты соединительной ткани, архитектонику экстрацеллюлярного матрикса, медиаторы воспаления и др. Возможно, отсутствие единого генетического дефекта обусловлено многофакторностью заболеваний и генетической гетерогенностью когорты обследованных пациентов, имеющих разнородные клинические фенотипы, составляющие «расстройства гипермобильного спектра» (по аналогии с расстройствами аутистического спектра) [38, 40].

Полисистемность поражения, трудности дифференциальной диагностики типов синдрома Элерса–Данло

Основные клинические признаки синдрома Элерса–Данло – следствие вовлечения в патологический процесс кожи, суставов, кровеносных сосудов. Однако изучение историй болезни показывает, что достаточно часто страдают другие органы и системы организма: желудочно-кишечный тракт (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденит, синдром раздраженного кишечника), сердце (аритмии, синкопальные состояния, пролапс митрального и аортального клапана), нервная (головные боли, боли в мышцах, мышечная слабость, парестезии), мочевыделительная (нефроптоз, рефлюкс-нефропатия, инфекция мочевых путей, пролапс мочевого пузыря) системы, легкие (пневмоторакс), орган зрения (миопия, косоглазие), система свертывания крови (увеличение времени кровотечения). У женщин наблюдаются дисменорея, опущение/выпадение матки, невынашивание беременности. У пациентов отмечены психические и психологические расстройства: повышенная распространенность эпилепсии, аутистических проявлений, депрессии, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Генерализованность клинической симптоматики при синдроме Элерса–Данло обусловлена тем, что коллагеновые структуры и другие элементы соединительной ткани содержатся практически

во всех системах организма, в том числе участвуют в процессах миграции нейронов и дифференцировки нервной ткани [41, 42].

При каждом типе синдрома выделяют характерные признаки (или группу признаков). При сосудистом типе таким признаком служат разрывы сосудов, при артрохалазисном — врожденный вывих головки бедренной кости, при сердечно-клапанном — поражение клапанов сердца, при мышечно-контрактурном — артрогрипозоподобные нарушения, при спондило-диспластическом — низкорослость, при периодонтическом — тяжелый рано манифестирующий периодонтит. Однако сложность четкого разграничения типов синдрома на основании клинической симптоматики обусловлена тем, что признаки, характерные для одного типа, могут встречаться и при других. Так, сосудистые нарушения, свойственные сосудистому типу синдрома, встречаются при других типах: гематомы — при мышечно-контрактурном и классико-подобном типах, внутричерепные кровоизлияния — при дерматоспараксис-типе, диссекция артерий — при классическом и кифосколиотическом типах, менее грозные нарушения — при сердечно-клапанном, артрохалазисном, спондилодиспластическом, периодонтическом типах. Причем сосудистые осложнения регистрировались достаточно часто: в 2/3 случаев у пациентов с мышечно-контрактурным типом, в 1/2 случаев при классико-подобном типе [43]. В связи с этим международными экспертами сделан непреложный вывод о необходимости генетической верификации диагноза у больных с синдромом Элерса—Данло для целенаправленного дальнейшего медицинского наблюдения и медико-генетического консультирования.

Лечение пациентов с синдромом Элерса—Данло

Патогенетическое лечение не разработано. В соответствии с имеющейся симптоматикой больные получают комплексное лечение, направленное на стабилизацию состояния, предупреждение осложнений, повышение качества жизни, улучшение социальной адаптации. Частые проявления всех типов синдрома Элерса—Данло — болевой синдром (боли в мышцах, суставах, головная боль), повышенная утомляемость, депрессия, существенно нарушающие жизнедеятельность пациентов. В связи с этим больные нуждаются в курсовом назначении нестероидных противовоспалительных средств, витаминов группы В, энерготропных препаратов (убидекаренон, левокарнитин), антидепрессантов. Для улучшения состояния костно-мышечной системы широко применяются методы физиотерапии, кинезиотерапии, лечебной физкультуры с дозированной нагрузкой без использования статических упражнений. При необходимости используются корсеты и др. [44, 45]. Не допускаются необоснованные хирургические

вмешательства, которые чреваты осложнениями в связи с несостоятельностью тканей и плохим заживлением раны.

Особая проблема — лечение больных с сосудистым типом синдрома, для которого характерны разрывы сосудов и органов. Нарушения возникают спонтанно, диссекции сосудистой стенки обычно не предшествует формирование аневризмы в отличие от ситуации при синдромах Марфана и Лоэца—Дитца [46]. При развитии указанных нарушений в экстренном порядке выполняются эндоваскулярные вмешательства: наиболее часто осуществляют эмболизацию сосуда или стентирование. Для предупреждения сосудистой катастрофы больным назначают β-адреноблокатор целипролол (celiprolol). Рекомендуемая доза для взрослых — 400 мг/сут (в РФ препарат не разрешен для применения у детей). Исследования на животной модели и длительные (медиана 5 лет) наблюдения за пациентами убедительно показали эффективность целипролола для профилактики сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни [47]. Патогенез благоприятного действия продолжает изучаться. Предположительно его связывают с вазодилатацией путем стимуляции образования оксида азота, снижением давления на сосудистую стенку и улучшением ее биомеханических свойств. Положительный эффект других препаратов из группы β-адреноблокаторов (биспролол) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан) не получил подтверждения [47, 48].

Заключение

Представленные сведения о различных типах синдрома Элерса—Данло существенно повысят и систематизируют знания практических врачей. Стало очевидным, что с этим частым моногенным заболеванием соединительной ткани в процессе своей профессиональной деятельности могут встречаться медики самых различных специальностей. Установление правильного диагноза даст основание внести изменения в тактику лечения больного и поможет избежать непоправимых ошибок. Диагностика синдрома Элерса—Данло служит стимулирующим мотивом для разработки новых патогенетических методов лечения заболевания для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, более адекватной интеграции их в общество.

Внутрисемейная вариабельность клинических проявлений синдрома Элерса—Данло у членов одной семьи, по-видимому, указывает на существование дополнительных факторов, влияющих на тяжесть болезни. Дальнейшие научные изыскания с анализом взаимодействия генов, участвующих в обменных процессах в соединительной ткани, помогут выявить молекулярно-генетические маркеры тяжести клинической симптоматики и прогноза течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R.J. Ehlers–Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers–Danlos National Foundation (USA) and Ehlers–Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77(1): 31–37. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o
2. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
3. Ritelli M., Venturini M., Cinquina V., Chiarelli N., Colombi M. Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers–Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 197. DOI: 10.1186/s13023-020-01470-0
4. Steinmann B., Royce P.M., Superti-Furga A. The Ehlers–Danlos syndrome. In: *Connective tissue and its heritable disorders: molecular genetics and medical aspects*. P.M. Royce, B. Steinmann (eds). New York: Wiley-Liss, 2002; 351–407.
5. Ritelli M., Dordoni C., Venturini M., Chiarelli N., Quinzani S., Traversa M. et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers–Danlos syndrome: Identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 58. DOI: 10.1186/1750-1172-8-58
6. Sun M., Chen S., Adams S.M., Florer J.B., Liu H., Kao W.W.Y. et al. Collagen V is a dominant regulator of collagen fibrillogenesis: Dysfunctional regulation of structure and function in a corneal-stroma-specific Col5a1-null mouse model. *J Cell Sci* 2011; 124: 4096–4105. DOI: 10.1242/jcs.091363
7. Chiarelli N., Ritelli M., Zoppi N., Colombi M. Cellular and Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Classical, Vascular, and Hypermobility Ehlers–Danlos Syndromes. *Genes (Basel)* 2019; 10(8): 609. DOI: 10.3390/genes10080609
8. Colombi M., Dordoni C., Venturini M., Zanca A., Calzavara-Pinton P., Ritelli M. Delineation of Ehlers–Danlos syndrome phenotype due to the c.934C>T, p.(Arg312Cys) mutation in COL1A1: Report on a three-generation family without cardiovascular events, and literature review. *Am J Med Genet Part A* 2017; 173: 524–530. DOI: 10.1002/ajmg.a.38035
9. Data base ClinVar. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=COL1A2%5Bgene%5D>
10. Colombi M., Dordoni C., Cinquina V., Venturini M., Ritelli M. A classical Ehlers–Danlos syndrome family with incomplete presentation diagnosed by molecular testing. *Eur J Med Genet* 2018; 61(1): 17–20. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.10.005
11. Angwin C., Brady A.F., Colombi M., Ferguson D.J.P., Pollitt R., Pope F.M. et al. Absence of Collagen Flowers on Electron Microscopy and Identification of (Likely) Pathogenic COL5A1 Variants in Two Patients. *Genes (Basel)* 2019; 10(10): 762. DOI: 10.3390/genes10100762
12. Germain D.P. Ehlers–Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:32. DOI: 10.1186/1750-1172-2-32
13. Eagleton M.J. Arterial complications of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *J Vasc Surg* 2016; 64(6): 1869–1880. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.06.120
14. Papagiannis J. Sudden death due to aortic pathology. *Cardiol Young* 2017; 27(S1): S36–S42. DOI: 10.1017/S1047951116002213
15. Shields L.B.E., Rolf C.M., Davis G.J., Hunsaker J.C. Sudden and unexpected death in three cases of Ehlers–Danlos syndrome type IV. *Case Reports. J Forensic Sci* 2010; 55(6): 1641–5. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2010.01521.x
16. Park K.Y., Gill K.G., Kohler J.E. Intestinal Perforation in Children as an Important Differential Diagnosis of Vascular Ehlers–Danlos Syndrome. *Am J Case Rep* 2019; 20: 1057–1062. DOI: 10.12659/AJCR.917245
17. Lu Y., Zhang S., Wang Y., Ren X., Han J. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen. *Intractable Rare Dis Res* 2019; 8(2): 98–107. DOI: 10.5582/irdr.2019.01064
18. Colige A., Nuytinck L., Hausser I., van Essen A.J., Thiry M. et al. Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers–Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene. *J Invest Dermatol* 2004; 123(4): 656–663. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.23406.x
19. Van Damme T., Colige A., Syx D., Giunta C., Lindert U., Rohrbach M. et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers–Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genet Med* 2016; 18(9): 882–891. DOI: 10.1038/gim.2015.188
20. Rincón-Sánchez A.R., Arce I.E., Tostado-Rabago E.A., Vargas A., Padilla-Gómez L.A., Bolaños A. et al. Ehlers–Danlos Syndrome Type VIIC: A Mexican Case Report. *Case Rep Dermatol* 2012; 4(1): 104–113. DOI: 10.1159/000338277
21. Colige A., Sieron A.L., Li S.W., Schwarze U., Petty E., Wertensteck W. et al. Human Ehlers–Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *Am J Hum Genet* 1999; 65(2): 308–317. DOI: 10.1086/302504
22. Rohrbach M., Vandersteen A., Yiş U., Serdaroglu G., Ataman E., Chopra M. et al. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers–Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 46. DOI: 10.1186/1750-1172-6-46
23. Giunta C., Baumann M., Fauth C., Lindert U., Abdalla E.M., Brady A.F. et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med* 2018; 20(1): 42–54. DOI: 10.1038/gim.2017.70
24. Micale L., Guarnieri V., Augello B., Palumbo O., Agolini E., Sofia V.M. et al. Novel TNXB Variants in Two Italian Patients with Classical-Like Ehlers–Danlos Syndrome. *Genes (Basel)* 2019; 10(12): 967. DOI: 10.3390/genes10120967
25. Ritelli M., Cinquina V., Venturini M., Pezzaioli L., Formenti A.M., Chiarelli N., Colombi M. Expanding the Clinical and Mutational Spectrum of Recessive AEBP1-Related Classical-Like Ehlers–Danlos Syndrome. *Genes (Basel)* 2019; 10: 135. DOI: 10.3390/genes10020135
26. Bristow J., Carey W., Egging D., Schalkwijk J. Tenascin-X, collagen, elastin, and the Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 139: 24–30. DOI: 10.1002/ajmg.c.30071
27. Alazami A.M., Al-Qattan S.M., Fageih E., Alhashem A., Alshammari M., Alzahrani F. et al. Expanding the clinical and genetic heterogeneity disorders of connective tissue. *Hum Genet* 2016; 135: 525–540. DOI: 10.1007/s00439-016-1660-z
28. Lautrup C.K., Teik K.W., Unzaki A., Mizumoto S., Syx D., Sin H.H. et al. Delineation of musculocontractural Ehlers–Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(5): e1197. DOI: 10.1002/mgg3.1197
29. Caraffi S.G., Maini I., Ivanovski I., Pollazzon M., Giangio-be S., Valli M. et al. Severe Peripheral Joint Laxity is a Distinctive Clinical Feature of Spondylodysplastic-Ehlers–Danlos Syndrome (EDS)–B4GALT7 and Spondylodysplastic-EDS-B3GALT6. *Genes (Basel)* 2019; 10(10): 799. DOI: 10.3390/genes10100799
30. Kumps C., Campos-Xavier B., Hilhorst-Hofstee Y., Marcelis C., Kraenzlin M., Fleischer N. et al. The Connective Tissue Disorder Associated with Recessive Variants in the SLC39A13 Zinc Transporter Gene (Spondylo-Dysplastic Ehlers–Danlos Syndrome Type 3): Insights from Four Novel Patients and Fol-

- low-Up on Two Original Cases. *Genes* (Basel) 2020; 11(4): 420. DOI: 10.3390/genes11040420
31. Mohassel P., Liewluck T., Hu Y., Ezzo D., Ogata T., Saade D. et al. Dominant collagen XII mutations cause a distal myopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6(10): 1980–1988. DOI: 10.1002/acn3.50882
 32. Chiquet M., Birk D.E., Bonnemant C.G., Koch M. Collagen XII: protecting bone and muscle integrity by organizing collagen fibrils. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 53: 51–54. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.04.020
 33. Kapferer-Seebacher I., Pepin M., Werner R., Aitman T.J., Nordgren A., Stoiber H. et al. Periodontal Ehlers–Danlos Syndrome Is Caused by Mutations in C1R and C1S, which Encode Subcomponents C1r and C1s of Complement. *Am J Hum Genet* 2016; 99(5): 1005–1014. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.019
 34. Wan Q., Tang J., Han Y., Xiao Q., Deng Y. Brittle cornea syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 252. DOI: 10.1186/s12886-018-0903-2
 35. Eleiwa T., Raheem M., Patel N.A., Berrocal A.M., Grajewski A., Shousha M.A. Case Series of Brittle Cornea Syndrome. *Case Rep Ophthalmol Med* 2020; 2020: 4381273. DOI: 10.1155/2020/4381273
 36. Castori M. Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol* 2012; 2012: 751768. DOI: 10.5402/2012/751768
 37. Gazit Y., Jacob G., Grahame R. Ehlers–Danlos Syndrome–Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7(4): e0034. DOI: 10.5041/RMMJ.10261
 38. Forghani I. Updates in Clinical and Genetics Aspects of Hypermobility Ehlers Danlos Syndrome. *Balkan Med J* 2019; 36(1): 12–16. DOI: 10.4274/balkanmedj.2018.1113
 39. Demmler J.C., Atkinson M.D., Reinhold E.J., Choy E., Lyons R.A., Brophy S.T. Diagnosed prevalence of Ehlers–Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder in Wales, UK: a national electronic cohort study and case-control comparison. *BMJ Open* 2019; 9(11): e031365. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031365
 40. Castori M., Dordoni C., Valiante M., Sperduti I., Ritelli M., Morlino S. et al. Nosology and inheritance pattern(s) of joint hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type: a study of intrafamilial and interfamilial variability in 23 Italian pedigrees. *Am J Med Genet A* 2014; 164: 3010–3020. DOI: 10.1002/ajmg.a.36805
 41. Cederlöf M., Larsson H., Lichtenstein P., Almqvist C., Serlachius E., Ludvigsson J.F. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers–Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 207. DOI: 10.1186/s12888-016-0922-6
 42. Cortini F., Villa C. Ehlers–Danlos syndromes and epilepsy: An updated review. *Seizure*. 2018; 57: 1–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.02.013
 43. D'hondt S., Van Damme T., Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers–Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med* 2018; 20(6): 562–573. DOI: 10.1038/gim.2017.138
 44. Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Новиков П.В. Применение Элькара (левокарнитина) при первичной и вторичной митохондриальной недостаточности у детей. *Вопросы практической педиатрии* 2008; 3(3): 31–34. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Novikov P.V. The use of Elkar (levocarnitine) in primary and secondary mitochondrial insufficiency in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2008; 3(3): 31–34. (in Russ.)]
 45. Zhou Z., Rewari A., Shanthanna H. Management of chronic pain in Ehlers–Danlos syndrome. *Medicine* (Baltimore) 2018; 97(45): e13115. DOI: 10.1097/MD.00000000000013115
 46. Bowen C.J., Calderón G., Gadosic J.F., Burger Z., Rykiel G., Davis E.C., Helmers M.R., Benke K., MacFarlane E.G., Dietz H.C. Targetable cellular signaling events mediate vascular pathology in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *J Clin Invest* 2020; 130(2): 686–698. DOI: 10.1172/JCI130730
 47. Frank M., Adham S., Seigle S., Legrand A., Mirault T., Hennenon P., Albuissou J., Denarié N., Mazzella J.M., Mousseaux E. et al. Vascular Ehlers–Danlos Syndrome: Long-Term Observational Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(15):1948–1957. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.058
 48. Dubacher N., Münger J., Gorosabel M.C., Crabb J., Ksiazek A.A., Caspar S.M., Bakker E.N., van Bavel E., Ziegler U., Carrel T. et al. Celiprolol but not losartan improves the biomechanical integrity of the aorta in a mouse model of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Cardiovascular Res* 2020; 116(2): 457–465. DOI: 10.1093/cvr/cvz095

Поступила: 17.11.20

Received on: 2020.11.17

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.

Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости

А.И. Хавкин¹, Н.М. Богданова², В.П. Новикова²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ЗАО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия

Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome

A.I. Khavkin¹, N.M. Bogdanova², V.P. Novikova²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg Russia;

³PROGRESS CJSC, Moscow, Russia

Изменение рациона, а также широкий спектр патологических состояний, обусловленных инфекционным агентом, аллергическим или аутоиммунным воспалительным процессом, влияют на биологические ритмы пищеварительного тракта, что оказывает негативное действие на кишечную микробиоту и приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника. Измененная микробиота потенцирует воспаление и способствует возникновению патологического «замкнутого круга». Фактором, модулирующим плотность межклеточных соединений, является белок зонулин. В обзоре представлены данные о биологической роли зонулина, возможностях коррекции при нарушении его синтеза с помощью функциональных продуктов для детского питания.

Ключевые слова: дети, кишечный барьер, зонулин, проницаемость кишечной стенки, биомаркер, микробиота, метаболизм, воспалительные цитокины, кисломолочные продукты, йогурт, обогащенный пребиотиками и пробиотиками.

Для цитирования: Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 31–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38

Both changes in diet and pathological conditions caused by an infectious agent, allergic or autoimmune inflammatory process, affect the biological rhythms of the digestive tract, which negatively affects the intestinal microbiota and increases the permeability of the intestinal mucosa. The altered microbiota potentiates inflammation and causes a “vicious circle”. The zonulin protein is the agent that modulates the density of intercellular connections. The review presents data on the biological role of zonulin, correction of its synthesis violation with the help of functional products for baby food.

Key words: children, intestinal barrier, zonulin, intestinal wall permeability, biomarker, microbiota, metabolism, inflammatory cytokines, fermented milk products, yoghurt, enriched with prebiotics and probiotics.

For citation: Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 31–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38

Кишечный барьер — комплексная система, которая осуществляет высокоселективную защиту внутренней среды организма от внешних агрессивных факторов окружающей среды с помощью иммунных и неиммунных механизмов. Иммунный

компонент кишечного барьера представлен GALT-системой (ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань), состоящей из дискретных скоплений лимфоидных фолликулов (пейеровых бляшек, солитарных фолликулов), встречающихся на всем протяжении слизистого и подслизистого слоев кишечника, червеобразного отростка, внутриэпителиальных лимфоцитов, плазматических клеток, Т-клеток собственного слоя слизистой оболочки и брыжеечных лимфатических узлов.

Неиммунный компонент, или механический барьер, обуславливается синтезом лизоцима, пропердина, муцина, пепсина, соляной кислоты, панкреатических протеолитических ферментов, секрецией желчи, перистальтикой кишечника, печеночным барьером, стабильностью мембран эпителиоцитов (эпителиальные клетки с плотными соединениями), комменсальной микробиотой и клетками энтеральной нервной системы. Дополнительный кишечно-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280

e-mail: gastropedclin@gmail.com

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Богданова Наталья Михайловна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4516-4194

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0992-1709

сосудистый барьер образуют сосудистые эндотелиальные клетки вместе с кишечными глиальными клетками и перицитами [1, 2].

Компоненты кишечного барьера выполняют ряд жизненно важных физиологических функций — трансмембранный транспорт жидкостей, электролитов, микро- и макроэлементов; предотвращение транслокации токсинов и патогенов из просвета желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма, передачу сигналов другим клеткам и органам (например, через оси мозг—кишечник, легкие—кишечник и печень—кишечник), участвуют в регуляции иммунной и эндокринной систем [1]. Дисбаланс этих функций часто сопровождается усилением проницаемости кишечного барьера [3, 4] и становится причиной развития и/или обострения функциональных и хронических воспалительных заболеваний не только желудочно-кишечного тракта, но и других органов (метаболический синдром, поражения суставов, депрессия и пр.) [5–8].

Показано, что к нарушению структуры и функции кишечного барьера ведут неадекватное питание, диета, богатая насыщенными жирами и простыми углеводами, стресс, гипергликемия, прием лекарственных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы протонной помпы — ИПП), а также острые кишечные и респираторные инфекции [9]. Поэтому большой интерес представляют диагностические методы оценки барьерной функции кишечника, основанные на молекулярном анализе белков, вовлеченных в структуру кишечного барьера, к которым относится зонулин.

Биологическая роль зонулина. Зонулин — аналог холерного токсина (zonula occludens toxin — ZOT), синтезируется в печени, эпителиальных клетках кишечника и может быть выделен из мембранного комплекса claudin-occludin-guanylate kinase-like zonula occludens (ZO) proteins 1, 2 и 3, который образует плотные соединения в апикальной части эндотелия кишечника. Это позволяет считать зонулин одним из основных факторов, реализующих механизм «ворот кишечника» и обратимо влияющих на плотность соединений [10]. Секретируемый в просвет желудочно-кишечного тракта зонулин стимулирует активированные протеазой рецепторы (PAR) и рецепторы эпидермального фактора роста (EGFr), которые в свою очередь индуцируют сложный процесс «открытия» эпителиальных соединений (TJs), вызывая повышенную парацеллюлярную проницаемость и позволяя молекулам с молекулярной массой более 3,5 кДа преодолевать кишечный барьер.

Таким образом, определение зонулина в кале может свидетельствовать о скорости его выработки в энтероцитах, а в крови — о транспорте этого белка из просвета кишечника в подслизистый слой, между клетками кишечного эпителия [10, 11]. Кроме того, зонулин из-за его идентичности предшественнику

гаптоглобина-2 (HP-2) известен и как прегаптоглобин-2, что доказывает роль данного протеина в регуляции проницаемости и внекишечного эпителия, а именно сосудистого эндотелия [12]. Нарушение целостности эпителиального пласта и увеличение его проницаемости способствуют адгезии огромного количества различных антигенов, сенсибилизации организма и неуклонному росту патологии, ассоциированной с изменением плотности межклеточных контактов [13].

Клиническое значение зонулина. В большинстве исследований зонулин определяют в двух биологических средах (кровь и кал) [14–17]. Роль маркера в зависимости от биосреды его определения обусловлена патологией. Зонулин — белок с молекулярной массой более 5 кДа, способен активировать врожденный иммунный ответ и захватываться макрофагами и клетками Браунича—Купфера в печени. Период полураспада зонулина в крови очень вариабелен и колеблется от 4 мин до 4 ч, поэтому возможен значительный разброс концентрации зонулина (от неопределимых до очень высоких) [18, 19].

Анализ стабильности кишечной стенки у больных язвенным колитом показал, что более релевантным индикатором проницаемости кишки служит зонулин сыворотки крови, чем фекальный [18]. У ВИЧ-серопозитивных пациентов с гастроинтестинальными симптомами, наоборот, уровень фекального зонулина значительно превышал плазменный [15]. С учетом супрессорного иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных вполне объяснимо, что фекальные уровни зонулина у них будут преобладать над плазменными. Однако даже при оптимальном иммунном ответе для определения стабильных показателей состояния кишечного барьера одни авторы предлагают измерять вместо самого зонулина уровни его антител — IgA и IgG [19], другие рекомендуют использовать иммунодиагностический набор ELISA, с помощью которого можно идентифицировать различные белки структурно и функционально связанные с зонулином, предполагая существование семейства белков зонулина, а не одного белка, регулирующего проницаемость кишечной стенки [20].

Экспериментальные работы на модели некротизирующего энтероколита показали, что концентрация зонулина в кале повышается одновременно с увеличением пропускной способности кишечника и сохраняется в течение 24 ч, возвращаясь к исходной только через 48 ч [21]. Получены достоверные данные об увеличении концентрации зонулина в плазме крови у детей с нефротическим синдромом, независимо от лечения и уровня протеинурии. Однако вклад данного белка в механизм повреждения клубочкового аппарата почек нуждается в дальнейшем изучении [22].

Клинические исследования у пациентов с низкодифференцированным воспалением (сахарный диабет 2-го типа, целиакия, ожирение), а также

с поражением печени выявили у них повышение концентрации зонулина в крови и кале [1, 21, 23–25]. Аналогичная картина наблюдалась при заболеваниях, в генезе которых основная роль отводится аутоиммунному процессу (болезнь Крона, сахарный диабет 1-го типа) и хроническому воспалению (метаболический синдром, запор) [10, 11, 26, 27]. Анализ полученных результатов показал прямую зависимость между тяжестью заболеваний и концентрацией зонулина. Это позволяет использовать уровень данного протеина в качестве маркера хронического воспаления и нарушения стабильности барьера кишечника [1, 10, 11, 21, 23–27]. В то же время при циррозе печени уменьшение концентрации зонулина в сыворотке крови обусловлено повреждением белковосинтетической функции печени и не отражает повышенную проницаемость кишечной стенки [28].

Использование ряда лекарственных препаратов (антибиотики, ИПП) при лечении хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта дает ряд побочных эффектов, среди которых ассоциированный с ИПП дисбиоз и/или диарея, ассоциированная с антибиотиками. Дисбиоз при данных состояниях сопровождается выраженным воспалением и повышением проницаемости кишечной стенки. Поэтому при длительной пероральной терапии ИПП, как и при приеме антибиотиков, своевременное определение биомаркеров кишечной стабильности, среди которых существенное значение принадлежит неинвазивному методу оценки фекального зонулина, поможет прогнозировать риск развития грозных желудочно-кишечных осложнений [29–31].

Состояние кишечного барьера и кишечная микробиота. Метагеномные исследования способствовали выделению 30 фил из огромного числа микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт, и ряда энтеротипов. Индивидуумы конкретного энтеротипа колонизированы определенными родами, видами, подвидами микробов, которые обладают схожими физико-химическими свойствами, что определяет их метаболизм и, соответственно, влияет на организм хозяина. К основным энтеротипам относят *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Firmicutes* и *Prevotella*.

Например, бактерии рода *Blautia* (род *Blautia* *coccoides*, класс *Clostridia*, фил грамположительные *Firmicutes*). Продуктами жизнедеятельности *Blautia coccoides* являются ацетат, этанол, водород, лактат или сукцинат как конечный метаболит ферментации глюкозы. У пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и у женщин с чрезмерным гестационным увеличением массы тела отмечены избыточный рост данных микроорганизмов и высокая концентрация перечисленных метаболитов [32–34]. Другие побочные продукты микробного метаболизма, такие как формиат, сульфат водорода и токсичные молекулы (например, N-оксид триметиламина — ТМАО), кроме названных заболе-

ваний, индуцируют развитие сердечно-сосудистой патологии [35, 36]. Так, при атеросклерозе снижается численность *Akkermansia muciniphila*, *Roseburia*, *Eubacterium* и *Dorea*. При этом увеличивается представленность *Collinsella* и *Prevotella*. Некоторые бактерии преобразуют фосфатидилхолин, который содержится в яичном желтке, и L-карнитин, получаемый из красного мяса и рыбы, в триметиламин (ТМА). Триметиламин способен синтезировать *Proteus*, *Lachnoclostridium*, *Providencia* и ряд других. В печени триметиламин окисляется в триметиламин-N-оксид, который участвует в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца [35].

Пролиферативный рост бактерий рода *Ruminococcus* представителей рода *Blautia* ассоциирован с сахарным диабетом 2-го типа, гестационным диабетом, повышением артериального давления, дисметаболизмом и повышением уровня таких маркеров воспаления, как интерлейкин IL-6 и липополисахариды [37, 38]. Кроме того, преобладание в пищеварительном тракте микробов рода *Ruminococcus* коррелирует с повышением уровня лептина (адипоцитарного гормона) и трансаминаз. Таким образом, у популяции людей с энтеротипом *Ruminococcus* имеется склонность к нарушению углеводного обмена, ожирению, сахарному диабету 2-го типа, стеатозу печени и метаболическому синдрому [39, 40].

Микроорганизмы рода *Bifidobacterium* (*B. wadsworthia*) и *Fusobacterium* (*F. nucleatum*) за счет производства сероводорода способствуют воспалению в слизистой оболочке кишечника, нарушению кишечного барьера и метаболизма желчных кислот [41]. Большие количества *B. wadsworthia* индуцируют высвобождение липополисахаридов и IL-6 — показателей неблагополучия организма [42]. *F. nucleatum* — один из наиболее распространенных видов бактерий в кишечнике и полости рта, который ассоциирован с широким спектром заболеваний: преждевременными родами и неонатальным сепсисом, колоректальным раком и воспалительными заболеваниями кишечника. Механизмы патогенности *F. nucleatum* включают особенности его колонизации, системную диссеминацию, индукцию воспалительных и опухолевых реакций хозяина [41]. При этом *F. nucleatum* — мощный стимулятор синтеза воспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и фактора альфа некроза опухоли (TNF-α) [43–45].

Faecalibacterium — одна из наиболее распространенных и важных комменсальных бактерий в микробиоте кишечника человека, производит короткоцепочечные жирные кислоты, особенно бутират, который позитивно влияет на иммунную, эпителиальную, нервную системы и функции кровеносных сосудов, тем самым модулируя кровяное давление, укрепляя кишечный барьер, снижая вероятность ожирения, сахарного диабета и воспаления [45–48]. *Akkermansia muciniphila* ассоциируется с низким риском развития сахарного диабета, ожирения и воспа-

ления благодаря уникальной муциндеградирующей способности, что обеспечивает укрепление целостности кишечного барьера [48].

Микробиота и центральная нервная система. Микробиота кишечника играет решающую роль в функционировании центральной нервной системы через ось мозг–кишка–микробиота, особенно при ухудшении стабильности кишечной стенки [49]. Многие исследователи рассматривают диверсификацию в структуре энтеральной микробиоты как один из механизмов развития депрессии. Во-первых, отмечено, что такие метаболиты, как гиппуровая кислота, диметиламин и диметилглицин, содержание которых значительно изменяется у пациентов с депрессией, являются метаболитами интестинальной микробиоты. Во-вторых, основным побочным продуктом грамотрицательных бактерий, ответственным за порозность кишечной стенки и транслокацию микробиоты во внутренние органы, служат липополисахариды (ЛПС) и эндотоксин. К связанным с ЛПС серологическим сурrogатным маркерам проницаемости кишечной стенки и транслокации бактерий относятся ЛПС-связывающий белок, растворимый кластер CD14 дифференцировочного белка из семейства рецепторов распознавания образов и зонулин.

Клиническое и модельное исследования продемонстрировали усиление экспрессии генов, связанных с биосинтезом ЛПС, у пациентов с высоким уровнем тревожности и депрессией по сравнению с контрольной группой [50]. Высказано предположение, что основной механизм формирования нервно-психических симптомов и депрессии обусловлен нарушением стабильности кишечного барьера в результате дислокации микробиома и различных токсинов в кровь, а также ингибированием активности энтерохромаффинных клеток, синтезирующих серотонин [51, 52]. Показано, что при депрессии происходит смещение видового соотношения лактобацилл и клостридий в сторону последних. На фоне микробного дисбиоза повышается уровень воспалительных цитокинов, зонулина и кишечного жирнокислотного связывающего белка I-FABP. Эти изменения свидетельствуют о нарушении целостности энтерального барьера. Кроме того, у пациентов с выраженными депрессивными расстройствами дисбаланс энтеральной микробиоты сопровождается транслокацией бактерий, более высокой продукцией TNF- α , IL-1 β , IL-6 и выраженной экспрессией астроцитов, что характерно для воспалительного процесса в головном мозге [53, 54]. Установлена гендерно-специфическая связь между концентрацией в сыворотке крови зонулина, ТМАО и депрессией. Эксперимент продемонстрировал положительную корреляцию между уровнем ТМАО и депрессивными симптомами у женщин и отрицательную между содержанием зонулина в сыворотке и признаками депрессии у мужчин [55]. У детей

в связи с особенностями лабильности психических процессов повышенный уровень зонулина ассоциируют с гиперактивностью и синдромом дефицита внимания [55–57].

Микробиота в перинатальном периоде. Доказано, что в утробе матери ребенок контактирует с бактериями плодных оболочек, околоплодных вод, плаценты и кишечника. Антенатальная микробная контаминация оказывает воздействие на его общее развитие, состояние кишечного барьера, иммунный ответ и потенциально программирует различные заболевания с вероятным (возможным) дебютом в старшем возрасте, например метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника и пищевую гиперчувствительность [58].

В представленном исследовании впервые рассмотрено влияние перинатальных факторов на состояние барьерной функции кишечника будущего ребенка. В качестве маркера проницаемости кишечной стенки использовали зонулин, определяемый в сыворотке пуповинной крови, меконии и кале младенца на 7-й день жизни [10, 11]. Анализ показал, что применение антибиотиков во время беременности коррелировало с повышением концентрации зонулина в сыворотке пуповинной крови, а антибиотикотерапия во время родов – с увеличением только фекального зонулина. Отмечено, что прием антибиотиков беременной женщиной влияет не только на состав ее микромира, но и на микробиом ее ребенка. Нарушения в структуре микробиома усиливают секрецию зонулина в кишечнике будущего ребенка, снижают стабильность кишечного барьера и, как следствие, могут увеличить концентрацию зонулина в пуповинной крови.

Ученые выявили также, что у детей, извлеченных путем кесарева сечения, к концу раннего неонатального периода концентрация зонулина в кале достоверно выше, чем у детей, родившихся естественным путем (вагинальные роды). При дальнейшем изучении установлено, что кесарево сечение в большей степени влияет на уровень зонулина, чем даже профилактическое назначение антибиотиков в перинатальном периоде. Оперативное родоразрешение подвергает мать и ребенка воздействию многих неблагоприятных факторов (анестезия, оперативное вмешательство, послеоперационная боль, применение анальгетиков, стресс и т.д.), влияющих на проницаемость кишечника в большей степени, чем введение антибиотиков в перинатальный период. По результатам исследования сделан вывод, что такие факторы, как кесарево сечение и антибиотикотерапия как во время беременности, так и в период родов, повышают проницаемость кишечника у новорожденных. Высказано предположение, что повышенная концентрация зонулина в кале у 7-дневного ребенка связана с различиями в микробиоте младенцев, рожденных разными способами. Поскольку естественные роды обеспечивают ранний контакт

младенца с материнским микробиомом, это является решающим для созревания кишечника и гомеостаза в системе микробы–хозяин [10].

Таким образом, зонулин — белок, который регулирует функцию плотных соединений между эпителиальными клетками кишечника, что определяет парациеллярный транспорт в кишечнике.

Физиологическое и патофизиологическое значение «проницаемости кишечника». Процесс транспорта различных веществ между клетками кишечного эпителия иногда называют «проницаемость кишечника». Транспорт между клетками кишечного эпителия плода не только важен для предотвращения транслокации нежелательных молекул из желудочно-кишечного тракта, но и позволяет осуществлять транспорт соединений и молекул, необходимых для развития ребенка и модуляции иммунной системы кишечника. После родов происходит снижение проницаемости кишечника, называемое «закрытием кишечника», которое регулируется внутренними факторами, факторами роста, гормонами и пищей матери. Период, необходимый для «закрытия», точно не установлен. Однако известно, что он продлевается, если задерживается время первого прикладывания к груди, более чем на 30 ч. Процесс «закрытия кишечника» связан с увеличением толщины и плотности слизистой оболочки кишечника, что снижает поглощение лактоглобулинов и макромолекул [10]. Любые отклонения в этом процессе провоцируют сенсибилизацию, сепсис, метаболические и иммунные неполадки.

Проведены два исследования у новорожденных детей, у которых оценивали концентрацию зонулина. В первом обследованы дети в возрасте от 2 до 11 дней жизни. Основную группу составили младенцы с сепсисом, экстремально низкой массой тела при рождении, некротизирующим энтероколитом, ротавирусной инфекцией и дефектами брюшной стенки. В группу контроля вошли здоровые доношенные младенцы. Более высокие уровни зонулина выявлены у младенцев с ротавирусной инфекцией и дефектами брюшной стенки [59]. Во втором исследовании наблюдались новорожденные со сроком гестации менее 28 нед и здоровые дети, рожденные в срок. У детей, рожденных раньше срока, уровни зонулина были ниже, чем в контрольной группе [60].

Диетотерапия и стабилизации проницаемости кишечника. Показано, что у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени проницаемость кишечной стенки можно стабилизировать за счет обогащения рациона пищевыми волокнами [61]. Доказана польза приема докозагексаеновой, эйкозапентаеновой, а также других производных ω -3 жирных кислот у ВИЧ-инфицированных. Так, после 12 нед приема препаратов, содержащих эти кислоты отмечены повышение концентрации противовоспалительных сывороточных биомаркеров (CD14, IL-10, IL-1RA, IFN- α) и существенное уменьшение маркеров воспаления (IL-8, IL-1 β) [14]. Продemonстрирован положительный эффект добавки, полученной из молока крупного рогатого скота, для снижения уровня зонулина, а также негативный опыт приема глиадина как мощного индуктора его высвобождения [62, 63].

Актуальна оценка эффективности кисломолочных продуктов детского питания, обогащенных пробиотиками, как средства профилактики расстройств пищеварительного тракта, влияния на его проницаемость, резистентность к инфекциям. В результате проспективного открытого рандомизированного исследования по оценке эффективности «Йогурта питьевого "ФрутоНяня"», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей 8–18 мес, показано, что ежедневное употребление йогурта с пре- и пробиотиками нормализовало состав микрофлоры после антибактериальной терапии, стимулировало синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима. Авторы исследования рекомендовали включать йогурт «ФрутоНяня» в ежедневное питание здоровых детей старше 8 мес, в рацион детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (запорами) для профилактики нарушений состава микрофлоры кишечника, в острый период респираторных инфекционных заболеваний, а также на этапе реконвалесценции [64].

Заключение. Представленная информация иллюстрирует большое количество заболеваний и функциональных состояний, в генезе которых играет роль синдром повышенной проницаемости кишечной стенки. Одним из важных биологических маркеров в диагностике этого синдрома является белок зонулин. Концентрация данного протеина в биологических средах вариабельна и зависит от вида патологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Salvo Romero E., Alonso Cotoner C., Pardo Camacho C., Casado Bedmar M., Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 686–696. DOI: 10.17235/reed.2015.3846/2015
2. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R., Hot E., Di Sabatino A. et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 2015; 350: 830–834. DOI: 10.1126/science.aad0135
3. Quigley E.M.M. Leaky gut — concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32(2): 74–79. DOI: 10.1126/science.aad0135
4. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: A therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(1): 9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169
5. Talley N.J. Moving Away From Focussing on Gastric Pathophysiology in Functional Dyspepsia: New Insights and Thera-

- peutic Implications. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 141–144. DOI: 10.1038/ajg.2016.519
6. Tran C.D., Grice D.M., Wade B., Kerr C.A., Bauer D.C., Li D., Hannan G.N. Gut permeability, its interaction with gut microflora and effects on metabolic health are mediated by the lymphatics system, liver and bile acid. *Future Microbiol* 2015; 10: 1339–1353. DOI: 10.2217/FMB.15.54
 7. Verwoerd A., Ter Haar N.M., de Roock S., Vastert S.J., Bogaert D. The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 55. DOI: 10.1186/s12969-016-0114-4
 8. Hu E.-D., Chen D.-Z., Wu J.-L., Lu F.-B., Chen L., Zheng M.-H. et al. High fiber dietary and sodium butyrate attenuate experimental autoimmune hepatitis through regulation of immune regulatory cells and intestinal barrier. *Cell Immunol* 2018; 328: 24–32. DOI: 10.1016/j.aninu.2020.10.001
 9. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.-D., Serino M. et al. Intestinal permeability – A new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7
 10. oniewska B., Wgrzyn D., Adamek K., Kaczmarczyk M., Skonieczna-Żydecka K., Adler G. et al. The Influence of Maternal-Foetal Parameters on Concentrations of Zonulin and Calprotectin in the Blood and Stool of Healthy Newborns during the First Seven Days of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med* 2019; 8(4): E47. DOI: 10.3390/jcm8040473
 11. Ohlsson B., Orho-Melander M., Nilsson P.M. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci* 2017; 18(3): E582. DOI: 10.3390/ijms18030582
 12. Krakowiak O., Nowak R. Mikroflora przewodu pokarmowego człowieka – znaczenie, rozwój, modyfikacje. *Post Fitoter* 2015; 3: 193–200.
 13. Хавкин А.И., Ипполитов Ю.А., Алешина Е.О., Комарова О.Н. Микробиота и болезни полости рта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 6(118): 78–81. [Khavkin A.Y., Ippolitov Yu.A., Aleshina E.O., Komarova O.N. Microbiota and diseases of the oral cavity. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2015; 6(118): 78–81. (in Russ.)]
 14. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006; 416. [Khavkin A.I. The microflora of the digestive tract. Moscow: Fond sotsial'noy pediatrii, 2006; 416. (in Russ.)]
 15. Zhang Y.G., Xia Y., Lu R., Sun J. Inflammation and intestinal leakiness in older HIV+ individuals with fish oil treatment. *Genes Dis* 2018; 5(3): 220–225 DOI: 10.1016/j.gendis.2018.07.001
 16. Pastor L., Langhorst J., Schröder D., Casellas A., Ruffer A., Carrillo J. et al. Different pattern of stool and plasma gastrointestinal damage biomarkers during primary and chronic HIV infection. *PLoS One* 2019; 14(6): e0218000. DOI: 10.1371/journal.pone.0218000
 17. Linsalata M., Riezzo G., D'Attoma B., Clemente C., Orlando A., Russo F. Noninvasive biomarkers of gut barrier function identify two subtypes of patients suffering from diarrhoea predominant-IBS: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2018; 18(1): 167. DOI: 10.1186/s12876-018-0888-6
 18. Wegh C.A.M., de Roos N.M., Hovenier R., Meijerink J., Beseling-van der Vaart I. et al. Intestinal Permeability Measured by Urinary Sucrose Excretion Correlates with Serum Zonulin and Faecal Calprotectin Concentrations in UC Patients in Remission. *J Nutr Metab* 2019; 2019: 2472754. DOI: 10.1155/2019/2472754
 19. Ling X., Linglong P., Weixia D., Hong W. Protective Effects of Bifidobacterium on Intestinal Barrier Function in LPS-Induced Enterocyte Barrier Injury of Caco-2 Monolayers and in a Rat NEC Model. *PLoS ONE* 2016; 11: e0161635. DOI: 10.1371/journal.pone.0161635
 20. Vojdani A., Vojdani E., Kharrazian D. Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5669–5679. DOI: 10.3748/wjg.v23.i31.5669
 21. Scheffler L., Crane A., Heyne H.O., Toenjes A., Schleinitz D., Ihling C.H. et al. Widely used commercial ELISA for human Zonulin reacts with Complement C3 rather than pre-Haptoglobin 2. *bioRxiv* 2017:157578. DOI: 10.1101/157578
 22. Wu M., Wu Y., Deng B., Li J., Cao H., Qu Y., Qian X., Zhong G. Isoliquiritigenin decreases the incidence of colitis-associated colorectal cancer by modulating the intestinal microbiota. *Oncotarget* 2016; 7: 85318–85331. DOI: 10.18632/oncotarget.13347
 23. Trachtman H., Gipson D.S., Lemley K.V., Troost J.P., Faul C., Morrison D.J. et al. Plasma Zonulin Levels in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019; 7: 197. DOI: 10.3389/fped.2019.00197
 24. Kim A.S., Ko H.J. Plasma concentrations of zonulin are elevated in obese men with fatty liver disease. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018; 11: 149–157. DOI: 10.2147/DMSO.S163062
 25. Stenman L.K., Lehtinen M.J., Meland N., Christensen J.E., Yeung N. et al. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine* 2016; 13: 190–200. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.10.036
 26. Barengolts E., Green S.J., Chlipala G.E., Layden B.T., Eisenberg Y., Priyadarshini M., Dugas L.R. Predictors of Obesity among Gut Microbiota Biomarkers in African American Men with and without Diabetes. *Microorganisms* 2019; 7(9): E320. DOI: 10.3390/microorganisms7090320
 27. Хавкин А.И., Волынец Г.В., Никитин А.В. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. Вопросы практической педиатрии 2020; 15(1): 53–60. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Nikitin A.V. The relationship of the gut microbiome and metabolism of bile acids. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* (Clinical Practice in Pediatrics) 2020; 15(1): 53–60. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60. (in Russ.)]
 28. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология 2020; 17(1): 18–24. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya* (Pediatric pharmacology) 2020; 17(1): 18–24. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078. (in Russ.)]
 29. Pietrukaniec M., Migacz M., Żak-Golqb A., Olszanekka-Glinianowicz M., Chudek J. et al. Zonulin Family Peptide Levels in Ascites and Serum in Patients with Liver Cirrhosis: A Preliminary Study. *Dis Markers* 2019; 2019: 2804091. DOI: 10.1155/2019/2804091
 30. Guerrant R.L., Leite A.M., Pinkerton R., Medeiros P.H., Cavalcante P.A., DeBoer M. et al. Biomarkers of Environmental Enteropathy, Inflammation, Stunting, and Impaired Growth in Northeast Brazil. *PLoS One* 2016; 11(9): e0158772. DOI: 10.1371/journal.pone.0158772
 31. Horvath A., Rainer F., Bashir M., Leber B., Schmerboeck B., Klymiuk I. et al. Biomarkers for oralization during long-term proton pump inhibitor therapy predict survival in cirrhosis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12000. DOI: 10.1038/s41598-019-48352-5
 32. Kasai C., Sugimoto K., Moritani I., Tanaka J., Oya Y., Inoue H. et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 100. DOI: 10.1186/s12876-015-0330-2
 33. Stanislawski M.A., Dabelea D., Wagner B.D., Sontag M.K., Lozupone C.A., Eggesbo M. Pre-pregnancy weight, gestational weight

- gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome* 2017; 5: 113. DOI: 10.1186/s40168-017-0332-0
34. Egshatyan L., Kashtanova D., Popenko A., Tkacheva O., Tyakht A., Alexeev D. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect* 2016; 5: 1–9. DOI: 10.1530/EC-15-0094
35. Crusell M.K.W., Hansen T.H., Nielsen T., Allin K.H., Rühlemann M.C., Damm P. et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome* 2018; 6: 89. DOI: 10.1186/s40168-018-0472-x
36. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatsuma-Boyle B. et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* 2015; 116: 448–455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
37. Tomasova L., Dobrowolski L., Jurkowska H., Wróbel M., Huc T., Ondrias K. et al. Intracolonic hydrogen sulfide lowers blood pressure in rats. *Nitric Oxide* 2016; 60: 50–58. DOI: 10.1016/j.niox.2016.09.007
38. Zacarias M.F., Collado M.C., Gómez-Gallego C., Flinck H., Aittoniemi J., Isolauri E. et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. *PLoS ONE* 2018; 13: e0200305. DOI: 10.1371/journal.pone.0200305
39. Lv L.-J., Li S.-H., Li S.-C., Zhong Z.-C., Duan H.-L., Tian C. et al. Early-Onset Preeclampsia Is Associated With Gut Microbiota Alterations in Antepartum and Postpartum Women. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
40. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D., Callaway L.K., Morrison M., Dekker Nitert M. et al. Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes* 2016; 65: 2214–2223. DOI: 10.2337/db16-0278
41. Taylor B.D., Ness R.B., Olsen J., Hougaard D.M., Skogstrand K., Roberts J.M. et al. Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women. *Hypertension* 2015; 65: 594–599. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.114.03979
42. Natividad J.M., Lamas B., Pham H.P., Michel M.L., Rainteau D., Bridonneau C. et al. *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice. *Nat Commun* 2018; 9: 2802. DOI: 10.1038/s41467-018-05249-7
43. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015; 16: 448–457. DOI: 10.1038/ni.3153
44. Han Y.W. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol* 2015; 23: 141–147. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.013
45. Krautkramer K.A., Kreznar J.H., Romano K.A., Vivas E.I., Barrett-Wilt G.A., Rabaglia M.E. et al. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues. *Mol Cell* 2016; 64: 982–992. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.025
46. Schiering C., Wincent E., Metidji A., Iseppon A., Li Y., Potocnik A. J. et al. Feedback control of AHR signalling regulates intestinal immunity. *Nature* 2017; 542: 242–245. DOI: 10.1038/nature21080
47. Yan Q., Gu Y., Li X., Yang W., Jia L., Chen C. et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 381. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00381
48. Guo X., Li S., Zhang J., Wu F., Li X., Wu D. et al. Genome sequencing of 39 *Akkermansia muciniphila* isolates reveals its population structure, genomic and functional diversity, and global distribution in mammalian gut microbiotas. *BMC Genomics* 2017; 18: 800. DOI: 10.1186/s12864-017-4195-3
49. Rhee S.H., Potoulakis C., Maye E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 309–314. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35
50. Stevens B.R., Goel R., Seungbum K., Richards E.M., Holbert R.C., Pepine C. J., Raizada M.K. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut* 2018; 67(8): 1555–1557. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314759
51. Bruce-Keller A.J., Salbaum J.M., Luo M., Blanchard E., Taylor C.M., Welsh D.A., Berthoud H.-R. Reply to: High-fat diet-induced dysbiosis as a cause of neuroinflammation. *Biological Psychiatry* 2016; 80(1): E5–E6. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.11.006
52. Yang C., Gao J., Zhang J., Luo A.L. Enterochromaffin cells in the gut: a distant regulator of brain function? *Gut* 2018; 67(8): 1557–1558. DOI: 10.1155/2019/7902874
53. Ganda Mall J.P., Östlund-Lagerström L., Lindqvist C.M., Algilani S., Rasool D., Repsilber D. et al. Are self-reported gastrointestinal symptoms among older adults associated with increased intestinal permeability and psychological distress? *BMC Geriatr* 2018; 18(1): 75. DOI: 10.1186/s12877-018-0767-6
54. Lv W.J., Wu X.L., Chen W.Q., Li Y.F., Zhang G.F., Chao L.M. et al. The Gut Microbiome Modulates the Changes in Liver Metabolism and in Inflammatory Processes in the Brain of Chronic Unpredictable Mild Stress Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 7902874. DOI: 10.1155/2019/7902874
55. Alvarez-Mon M.A., Gómez A.M., Orozco A., Lahera G., Sosa M.D., Diaz D. et al. Abnormal Distribution and Function of Circulating Monocytes and Enhanced Bacterial Translocation in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry* 2019; 10: 812. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00812
56. Meinitzer S., Baranyi A., Holasek S., Schnedl W.J., Zelzer S., Mangge H. et al. Sex-Specific Associations of Trimethylamine-N-Oxide and Zonulin with Signs of Depression in Carbohydrate Malabsorbers and Nonmalabsorbers. *Dis Markers* 2020; 2020: 7897240. DOI: 10.1155/2020/7897240
57. Özyurt G., Öztürk Y., Appak Y.Ç., Arslan F.D., Baran M., Karakoyun . et al. Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Compr Psychiatry* 2018; 87: 138–142. DOI: 10.1016/j.comppsych.2018.10.006
58. Kovo M., Schreiber L., Elyashiv O., Ben-Haroush A., Abraham G., Bar J. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia. *Reprod Sci* 2015; 22: 316–321. DOI: 10.1177/1933719114542024
59. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016; 4: e1251384. DOI: 10.1080/21688370.2016.1251384
60. Tarko A., Suchojad A., Michalec M., Majcherczyk M., Brzozowska A., Maruniak-Chudek I. Zonulin: A Potential Marker of Intestine Injury in Newborns. *Dis Markers* 2017; 2017: 2413437. DOI: 10.1155/2017/2413437
61. Mwape I., Bosomprah S., Mwaba J., Mwila-Kazimbaya K., Laban N.M., Chisenga C.C. et al. Immunogenicity of rotavirus vaccine (Rotarix™) in infants with environmental enteric dysfunction. *PLoS One* 2017; 12(12): e0187761. DOI: 10.1155/2017/2413437
62. Krawczyk M., Maciejewska D., Ryterska K., Czerwińska-Rogowska M., Jamiol-Milc D., Skonieczna-Żydecka K., Milkiewicz P. Gut Permeability Might be Improved by Dietary Fiber in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

- (NAFLD) Undergoing Weight Reduction. *Nutrients* 2018; 10(11): E1793. DOI: 10.3390/nu10111793
63. Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. *Росвестн перинатол и педиатр* 2020; 65(3): 160–168. [Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(3): 160–168. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168. (in Russ.)]
64. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волынец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты про-

спективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. *Вопросы детской диетологии* 2019; 17(1): 29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Voprosy detskoi dietologii* (Pediatric Nutrition) 2019; 17(1): 29–37. (in Russ.)]

Поступила: 08.11.20

Received on: 2020.11.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично?

А.В. Никитин¹, Г.В. Волынец²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: which comes first?

A.V. Nikitin¹, G.V. Volynets²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Склерозирующий холангит — одно из самых частых гепатологических внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Цель данного обзора — обсуждение фенотипа сочетания склерозирующего холангита и воспалительного заболевания кишечника. Представлены теории этиопатогенеза склерозирующего холангита при воспалительных заболеваниях кишечника, а также некоторые особенности фенотипа как смешанных, так и моногенных форм заболеваний.

Склерозирующий холангит в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника обычно ассоциируется с панколитом, однако эндоскопически визуализируемая активность воспалительных заболеваний кишечника в этих случаях значительно ниже, а клинические симптомы менее выражены. Установлено, что существует повышенный риск развития злокачественных новообразований при сочетании склерозирующего холангита с воспалительным заболеванием кишечника. Подчеркивается, что механизмы формирования воспалительного заболевания кишечника в сочетании со склерозирующим холангитом остаются недостаточно изученными, хотя выявлено, что на развитие этой патологии влияют лимфоцитарная перекрестная реактивность, aberrantное распознавание микробиотических эпитопов и дисбаланс микробиоты кишечника. Новые биологические агенты, нацеленные на коррекцию взаимодействия между иммунной системой и органами-мишенями, могут обеспечить новые способы лечения склерозирующего холангита, сочетанного с воспалительным заболеванием кишечника.

Ключевые слова: дети, склерозирующий холангит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит.

Для цитирования: Никитин А.В., Волынец Г.В. Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично? Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-39-46

Sclerosing cholangitis is one of the most common hepatologic extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. The article discusses the phenotype of the combination of sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. The authors present their theories of the etiopathogenesis of sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease, as well as some features of the phenotype of both mixed and monogenic forms of diseases.

Sclerosing cholangitis in combination with inflammatory bowel disease is commonly associated with pancolitis, but the endoscopically visualized activity of inflammatory bowel diseases is significantly lower and clinical symptoms are less pronounced. The authors have established that the patients with the combination of sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease are at the increased risk of developing malignant neoplasms. The formation mechanisms of a combination of inflammatory bowel disease and sclerosing cholangitis remain poorly understood, although this pathology is influenced by lymphocytic cross-reactivity, aberrant recognition of microbiotic epitopes and intestinal microbiota imbalance. New biological agents aimed at correcting the interaction between the immune system and target organs may provide new ways of treatment for sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease.

Key words: children, sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.

For citation: Nikitin A.V., Volynets G.V. Sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: which comes first? Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(1): 39–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-39-46

Склерозирующий холангит — это одно из самых частых гепатологических внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника.

© Никитин А.В., Волынец Г.В., 2021

Адрес для корреспонденции: Никитин Артем Вячеславович — к.м.н., асс. кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ст. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8837-9243

e-mail: artem_i_am@mail.ru

Волынец Галина Васильевна — д.м.н., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5413-9599

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Установлено, что примерно у 70% пациентов со склерозирующим холангитом имеется воспалительное заболевание кишечника, чаще всего язвенный колит [1]. И наоборот, приблизительно у 5% пациентов с язвенным колитом диагностируется склерозирующий холангит [2]. Стоит отметить, что число пациентов со склерозирующим холангитом, у которых имеется воспаление кишечника, в Японии и Сингапуре составляет 20–32% от всех пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в то время как в Северной Америке и Европе достигает 60–80% [3–6].

В настоящее время механизмы развития склерозирующего холангита недостаточно изучены. Лечение

пациентов со склерозирующим холангитом, сочетающимся с воспалительным заболеванием кишечника, отличается от терапевтических стратегий у пациентов с изолированными формами этих заболеваний. Несмотря на практические рекомендации по ведению склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника, для фенотипа, сочетающего указанные заболевания, недостаточно сведений, чтобы дать твердые, основанные на фактических данных, рекомендации по ведению пациентов. Это имеет особое значение в связи с повышенным риском малигнизации у таких больных [6–9].

Цель данного обзора — обсуждение фенотипа склерозирующего холангита при воспалительном заболевании кишечника.

Характерные особенности воспалительных заболеваний кишечника, ассоциированных со склерозирующим холангитом

В 1965 г. M.P. Smith и R.H. Loe [10] впервые описали взаимосвязь между склерозирующим холангитом и воспалительными заболеваниями кишечника. С тех пор в исследованиях популяционных когорт и путем метаанализа были изучены точная распространенность и последствия склерозирующего холангита при воспалительном заболевании кишечника.

Комбинация склерозирующий холангит–воспалительное заболевание кишечника описано как заболевание, характеризующееся повышенным риском развития колоректального рака и относительно спокойным течением колита [11, 12]. В нескольких исследованиях отмечается, что пациентам со склерозирующим холангитом и воспалительным заболеванием кишечника требуется меньше курсов глюкокортикоидов и госпитализаций, чем пациентам с изолированным воспалительным заболеванием кишечника [13, 14].

Эпидемиология

На основе данных о населении из метаанализа 2017 г. распространенность воспалительных заболеваний кишечника в экономически развитых странах оценивается в 0,3% [15]. Всемирная распространенность склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника определяется на уровне 0,024%, в то же время точная оценка остается неизвестной из-за различий диагностических критериев [16]. Первичная заболеваемость склерозирующим холангитом варьирует от 0 до 1,3 на 100 тыс. жителей/год, а распространенность — от 0 до 16,2 на 100 тыс. жителей [17].

Имеются ограниченные данные о распространенности склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника среди населения центральной и южной Европы. Согласно экстраполяции данных распространенность этого заболевания в Венгрии составляет 0,041% [18, 19].

Указывается, что распространенность воспалительных заболеваний кишечника ниже в южной Европе, особенно в Северо-Западной Греции [20]. Показано, что риск развития склерозирующего холангита у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин [21].

Патогенез

В настоящее время в патогенезе склерозирующего холангита рассматривается несколько теорий [22].

1. **Аутоантитела.** Аутоантитела служат классическим биомаркером, связанным как со склерозирующим холангитом, так и с воспалительным заболеванием кишечника. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) — один из таких маркеров, классически связанных с обоими указанными заболеваниями. Частота выявления этих аутоантител в сыворотке пациентов со склерозирующим холангитом в отсутствие воспалительного заболевания кишечника составляет 25–77%, при склерозирующем холангите в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника — 23–88% [23]. Мишенями pANCA при склерозирующем холангите служат как лактоферрин, так и тубулин-бета-изотоп 5, тогда как при язвенном колите мишенью служит ядерный гистон, что указывает на различную роль этого антитела в патогенезе обоих заболеваний [24–26].

Была изучена высота экспрессии определенного изотипа подклассов иммуноглобулина G (IgG) pANCA при склерозирующем холангите и язвенном колите. S.R. Targan и соавт. [27] обнаружили, что при склерозирующем холангите преобладают подтипы pANCA IgG1 и IgG3, в то время как F. Seibold и соавт. [28] отметили, что при язвенном колите преобладает IgG1. Он не является уникальным для склерозирующего холангита и язвенного колита — он экспрессируется и при аутоиммунном гепатите [27]. C. Roozendaal и соавт. [24] обнаружили, что у пациентов со склерозирующим холангитом наличие pANCA было связано со снижением уровня сывороточного альбумина и увеличением активности щелочной фосфатазы; это наводит на мысль о более высокой активности заболевания. Дополнительные исследования демонстрируют более высокую частоту рецидивов у pANCA-положительных пациентов с язвенным колитом по сравнению с контрольной группой, что потенциально указывает на прогностическую роль этих аутоантител [29]. Наличие pANCA при болезни Крона ассоциируется с клиническим фенотипом, напоминающим язвенный колит, и является прогностическим признаком тяжелого заболевания в 5-летний период после установления диагноза [30, 31].

2. **Генетические факторы.** Генетические исследования выявили более 150 участков ДНК, представляющих интерес в локусах, ассоциирующихся с воспалительными заболеваниями кишечника, общих для язвенного колита и болезни Крона, в то время как в других иссле-

дованиях выявлено 9 локусов, связанных с развитием склерозирующего холангита [32, 33].

3. *Желчные кислоты*. Изучен компонент взаимодействия желчных кислот и микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника и показаны данные, свидетельствующие, что некоторые продукты желчных кислот, обнаруживающиеся у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в результате дисбаланса кишечной микробиоты, дают потенциальный про-воспалительный эффект [34]. Вторичные желчные кислоты считаются противовоспалительными по природе, так как в исследованиях *in vitro* показано, что они ингибируют высвобождение фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина (IL)-1B и IL-6 из макрофагов [35, 36]. Было обнаружено, что вторичные желчные кислоты, например литохолевая кислота, оказывают дозозависимый противовоспалительный эффект [34]. Установлено, что концентрация вторичных желчных кислот в кале была обратно пропорциональна активности воспалительных заболеваний кишечника: отмечены их высокие концентрации в кале в контрольной группе и низкие — у пациентов с активным воспалительным заболеванием кишечника [34]. Неизвестно, вызывает ли воспаление желчных протоков дисбаланс кишечной микробиоты, приводящий к снижению образования вторичных желчных кислот, или сами вторичные желчные кислоты дают противовоспалительный эффект *in vivo*. По-видимому, существует сильная связь между концентрацией вторичных желчных кислот и воспалением. Показано, что диета, обогащенная вторичной желчной кислотой (дезоксихолевой), вызывает образование опухоли толстой кишки у мышей [37]. Кроме того, обсуждается мнение о том, что желчные кислоты могут вызывать повреждение ДНК *in vitro* [38].

Появился особый интерес к значению желчных кислот в прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника и склерозирующего холангита, ассоциированного с этими заболеваниями. В 2018 г. исследование у 30 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (15 с сопутствующим склерозирующим холангитом) выявило отрицательную корреляцию между концентрацией в кале вторичных желчных кислот и эндоскопически визуализируемой активностью заболевания. Было показано также, что между концентрациями вторичных желчных кислот в подгруппах с сочетанным склерозирующим холангитом и воспалительным заболеванием кишечника и с воспалительными заболеваниями кишечника значительных различий не было [39].

4. *Теория «самонаведения лимфоцитов»*. Теории, направленные на установление иммунологических связей между двумя заболеваниями, были предложены совсем недавно. Первая из этих гипотез пред-

полагает, что лимфоциты слизистой оболочки кишечника активируются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [40]. Клинически эта теория подтверждается наблюдением, показывающим, что склерозирующий холангит может развиваться после тотальной колэктомии у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника и что степень заболевания печени мало коррелирует с активностью воспалительного процесса в кишечнике [41, 42]. В этом семействе молекул адгезии наиболее широко признан продукт гена *ITGB7* (бета-субъединица интегрин $\alpha 4\beta 7$), также известный как молекула 1 патч-адгезии лимфоцитов островков Лейера. Моноклональное антитело $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб) было одобрено для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Было выдвинуто предположение, что, поскольку лимфоциты $\alpha 4\beta 7+$ проникают в печень при склерозирующем холангите, моноклональное антитело для этой молекулы интегрин может потенциально оказывать противовоспалительное действие в печени. В. Christensen и соавт. [43] обнаружили, что, хотя клиническая активность заболевания кишечника значительно снизилась после лечения ведолизумабом, к сожалению, биохимическая активность заболевания печени и показатель риска склерозирующего холангита по Майо значительно не изменились у пациентов со склерозирующим холангитом, сочетающимся с воспалительным заболеванием кишечника.

5. *Модель «протекающей кишки»*. Хроническое воспаление в кишечнике вызывает повышенную проницаемость слизистой оболочки. Это делает его восприимчивым к транслокации бактерий и бактериальных продуктов, которые проникают в энтерогепатическую циркуляцию и приводят к воспалению печени [44]. На моделях крыс показано, что посредством энтерогепатического кровообращения грамотрицательные и анаэробные бактериальные компоненты, такие как полисахариды пептидогликаны или хемотаксические пептиды вызывают поражение печени, напоминающее склерозирующий холангит [45].

6. *Кишечный дисбиоз*. Исследования, направленные на выявление расхождений между кишечным микробиомом, отметили увеличение родов *Escherichia*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus* и *Megaspora* у пациентов со склерозирующим холангитом и воспалительным заболеванием кишечника. Эти же исследования показали также, что другие микроорганизмы, в том числе *Prevotella*, *Roseburia*, *Dorea*, *Blautia* и *Bacterioides*, были представлены меньшей популяцией [39, 46–48]. Установлено, что увеличение количества *Veillonella* было связано с более тяжелым течением склерозирующего холангита и чаще встречалось у пациентов, которые перенесли ортотопическую трансплантацию печени [47]. Выявлено, что род *Veillonella* также вовлечен в патогенез таких фиброзных состояний, как цирроз и фиброз легких [49–51].

Склерозирующий холангит и язвенный колит

Среди всех пациентов, у которых склерозирующий холангит сочетался с воспалительным заболеванием кишечника, язвенный колит встречается приблизительно у 80%, болезнь Крона и недифференцированный колит – по 10% [12]. Поэтому в большинстве исследований сравниваются клиническое течение и риск развития злокачественных новообразований при сочетании склерозирующего холангита с воспалительными заболеваниями кишечника и при изолированном язвенном колите. Клиническая картина и течение склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника варьируют. Колит в этом случае имеет тенденцию к более мягкому течению, характерно отсутствие эндоскопической активности у пациентов с гистологически активным колитом [1].

Аналогично холангит может протекать бессимптомно у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. По этой причине современные рекомендации включают скрининговое обследование пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника для выявления склерозирующего холангита и требуют проведения функциональных проб печени ежегодно, независимо от наличия или отсутствия симптомов ее поражения. Важно отметить, что этот же интервал между скрининговыми обследованиями для оценки функции печени рекомендуется у пациентов с язвенным колитом, перенесших колэктомию, поскольку они по-прежнему подвержены повышенному риску развития склерозирующего холангита по сравнению с общей популяцией. Если обнаруживаются лабораторные изменения, характерные для холестатического поражения печени, то показано визуализирующие исследования – холангиография [52]. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография предпочтительнее

эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, так как имеет хорошую диагностическую точность и не связана с рисками, которые влечет за собой эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография [53]. Как и при обычном скрининге для выявления патологии печени, проводимом при воспалительных заболеваниях кишечника, пациенты со склерозирующим холангитом должны быть обследованы для исключения воспалительных заболеваний кишечника при первоначальном установлении диагноза, в том числе необходима диагностическая колоноскопия с поэтажной биопсией из подвздошной и всех отделов ободочной кишки [1]. На рисунке представлен алгоритм диагностики и мониторинга пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и склерозирующим холангитом [42, 52–56].

Большинство данных указывает на то, что дебют воспалительного заболевания кишечника обычно опережает клинические проявления склерозирующего холангита на 10 лет [57]. Показано увеличение частоты возникновения склерозирующего холангита после колэктомии у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника [58]. В ряде случаев воспалительное заболевание кишечника появляется через много лет после установления диагноза склерозирующего холангита или даже после ортотопической трансплантации печени [59]. Учитывая эту диссоциацию, клиницисты должны сохранять бдительность в отношении комбинации склерозирующего холангита с воспалительным заболеванием кишечника у пациентов с установленным склерозирующим холангитом или воспалительным заболеванием кишечника.

Многочисленные исследования продемонстрировали повышенную частоту развития панколита у пациентов со склерозирующим холангитом-язвен-

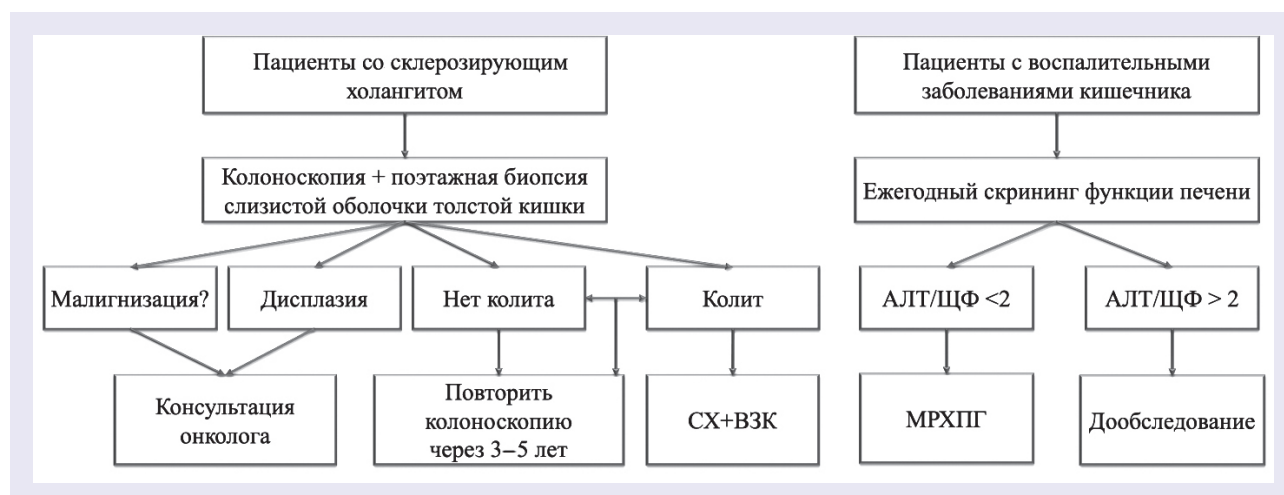


Рисунок. Алгоритм диагностики склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника [42, 52–56]. Составлено авторами.

СХ + ВЗК – склерозирующий холангит с воспалительными заболеваниями кишечника; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Figur. The diagnostic algorithm SC–IBD [42, 52–56].

ным колитом по сравнению с больными, имеющими только язвенный колит [12, 60–63]. В исследовании с участием почти 400 пациентов К. Boonstra и соавт. [61] сообщили, что у 94% таковых со склерозирующим холангитом и язвенным колитом диагностирован панколит по сравнению с 62% в группе страдающих только язвенным колитом ($p < 0,001$).

Склерозирующий холангит и болезнь Крона

Фенотип склерозирующего холангита в сочетании с болезнью Крона значительно отличается от такового при классическом течении болезни Крона. В частности, изолированное вовлечение подвздошной кишки при склерозирующем холангите–болезни Крона встречается редко – в 2–5% случаев по сравнению с 30% при типичном течении болезни Крона [61, 62, 64, 65]. Таким образом, распространенность колита и илеоколита при склерозирующем холангите и болезни Крона выше, чем при изолированной болезни Крона [18].

По сообщениям ряда авторов, имеются данные о распространенности фенотипов воспалительного заболевания кишечника (см. таблицу).

Особенности склерозирующего холангита при воспалительных заболеваниях кишечника

Сочетание со склерозирующим холангитом придает специфику фенотипу воспалительного заболевания кишечника. Морфологическое исследование не выявило существенных различий по степени выраженности перидуктального фиброза, перидуктального воспаления, портального отека или фиброза у пациентов со склерозирующим холангитом и склерозирующим холангитом в сочетании с язвенным колитом [55]. Клинически исходы склерозирующего холангита, включая выживаемость без трансплантата, частоту развития цирроза и смертность, досто-

верно не различаются у пациентов со склерозирующим холангитом с воспалительным заболеванием кишечника и без такового [59]. В ряде исследований получены более высокие показатели заболеваемости и смертности вследствие патологии печени у пациентов со склерозирующим холангитом и язвенным колитом по сравнению с больными склерозирующим холангитом или склерозирующим холангитом с болезнью Крона [59, 60].

Исследования взаимосвязи активности воспалительного заболевания кишечника и исходов склерозирующего холангита показали, что колэктомия, в частности, была вмешательством, которое влияло на активность заболевания печени. С. Nordenvall и соавт. [58] при обследовании более чем 200 пациентов обнаружили, что ранняя колэктомия, даже до установления диагноза склерозирующего холангита, была связана со снижением риска трансплантации печени и смертности. Кроме того, L. Lindström и соавт. [59] обнаружили, что пациенты со склерозирующим холангитом в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника, которым была проведена колэктомия до трансплантации печени, имели меньший риск рецидива склерозирующего холангита.

Заключение

Характеристики фенотипа склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника клинически значимы, поскольку помогают как в диагностике, так и в лечении пациентов. Склерозирующий холангит в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника обычно ассоциируется с панколитом; эндоскопически визуализируемая активность воспалительных заболеваний кишечника значительно ниже, а клинические симптомы менее выражены. Существует повышенный риск развития злокачественных новообразований

Таблица. Особенности фенотипов склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительным заболеванием кишечника, и изолированных язвенного колита и болезни Крона [14, 61, 62, 64]

Table. Features of the phenotypes of sclerosing cholangitis, combined with inflammatory bowel disease, and isolated ulcerative colitis and Crohn's disease [14, 61, 62, 64]

Поражение ЖКТ	Частота выявления, %	
	склерозирующий холангит + язвенный колит	язвенный колит
Панколит	64,7	47,5
Дистальный колит	18,8	39,6
Проктит	1–5,5	5–38
Склерозирующий холангит + болезнь Крона	Болезнь Крона	
Колит	36,8	82,1
Илеоколит	21,8	57,9
Илеит	2	5%
Верхний отдел ЖКТ	Менее 1	Менее 1
Прямая кишка	Менее 1	Менее 1

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

при сочетании склерозирующего холангита с воспалительным заболеванием кишечника. Клиницисты должны сохранять бдительность в отношении злокачественных новообразований у таких пациентов.

Хотя в понимании этого заболевания произошли интересные события, патогенетические звенья остаются недостаточно изученными. В настоящее время считается, что на заболевание влияют лимфоцитар-

ная перекрестная реактивность, аберрантное распознавание микробиотических эпитопов и дисбаланс микробиоты кишечника. Новые биологические агенты, нацеленные на коррекцию взаимодействия между иммунной системой и органами-мишенями, могут обеспечить новые способы лечения склерозирующего холангита, сочетанного с воспалительным заболеванием кишечника.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. de Vries A.B., Janse M., Blokzijl H., Weersma R.K. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(6): 1956–1971. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1956
2. Rasmussen H.H., Fallingborg J.F., Mortensen P.B., Vyberg M., Tage-Jensen U., Rasmussen S.N. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(6): 604–610. DOI: 10.3109/00365529709025107
3. Takikawa H., Takamori Y., Tanaka A., Kurihara H., Nakanuma Y. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* 2004; 29(3): 153–159. DOI: 10.1016/j.hepres.2004.03.006
4. Ang T.L., Fock K.M., Ng T.M., Teo E.K., Chua T.S., Tan J.Y. Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(8): 908–913. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02835.x
5. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K., Sano H., Miyabe K., Shimizu S. et al. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: a distinct entity? *World J Gastroenterol* 2014; 20(12): 3245–3254. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3245
6. Eaton J.E., Talwalkar J.A., Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterol* 2013; 145(3): 521–536. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.052
7. Kornfeld D., Ekblom A., Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population-based study. *Gut* 1997; 41(4): 522–525. DOI: 10.1136/gut.41.4.522
8. Soetikno R.M., Lin O.S., Heidenreich P.A., Young H.S., Blackstone M.O. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(1): 48–54. DOI: 10.1067/mge.2002.125367
9. Zheng H.H., Jiang X.L. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(4): 383–390. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000576
10. Smith M.P., Loe R.H. Sclerosing cholangitis; review of recent case reports and associated diseases and four new cases. *Am J Surg* 1965; 110: 239–246. DOI: 10.1016/0002-9610(65)90018-8
11. Loftus E.V., Sandborn W.J., Tremaine W.J., Mahoney D.W., Zinsmeister A.R., Offord K.P. et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol* 1996; 110(2): 432–440. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566590
12. Loftus E.V. Jr., Harewood G.C., Loftus C.G., Tremaine W.J., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R. et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54(1): 91–96. DOI: 10.1136/gut.2004.046615
13. Shah S.C., Ten Hove J.R., Castaneda D., Palmela C., Mooiweer E., Colombel J.F. et al. High Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(7): 1106–1113.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.023
14. Sano H., Nakazawa T., Ando T., Hayashi K., Naitoh I., Okumura F. et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18(2): 154–161. DOI: 10.1007/s00534-010-0319-8
15. Ngu J.H., Gearry R.B., Wright A.J., Stedman C.A. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(12): 1092–1097; quiz e135. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.027
16. Lunder A.K., Hov J.R., Borthne A., Gleditsch J., Johannesen G., Tveit K. et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol* 2016; 151(4): 660–669.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.021
17. Chapman R., Fevery J., Kalloo A., Nagorney D.M., Boberg K.M., Shneider B. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatol* 2010; 51(2): 660–678. DOI: 10.1002/hep.23294
18. Lakatos L., Kiss L.S., David G., Pandur T., Erdelyi Z., Mester G. et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(12): 2558–2565. DOI: 10.1002/ibd.21607
19. Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L. ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7(4): 322–337. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.010
20. Katsanos K.H., Stamou P., Tatsioni A., Tsianos V.E., Zoumbas S., Kavvadia S. et al. Northwest Greece IBD Study Group. Prevalence of inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in 1500 colonoscopies from a referral center in northwestern Greece. *J Crohns Colitis* 2011; 5(1): 19–23. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.09.001
21. Lazaridis K.N., LaRusso N.F. Primary Sclerosing Cholangitis. *New Engl J Med* 2016; 375(12): 1161–1170. DOI: 10.1056/NEJMr1506330
22. Lazaridis K.N., LaRusso N.F. The Cholangiopathies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(6): 791–800. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.017
23. Hov J.R., Boberg K.M., Karlsen T.H. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(24): 3781–3791. DOI: 10.3748/wjg.14.3781
24. Roozendaal C., de Jong M.A., van den Berg A.P., van Wijk R.T., Limburg P.C., Kallenberg C.G. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32(5): 734–741. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80241-x

25. Terjung B., Spengler U., Sauerbruch T., Worman H.J. Atypical p-ANCA in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterol* 2000; 119(2): 310–322. DOI: 10.1053/gast.2000.9366
26. Mitsuyama K., Niwa M., Takedatsu H., Yamasaki H., Kuwaki K., Yoshioka S. et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22(3): 1304–1310. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1304
27. Targan S.R., Landers C., Vidrich A., Czaja A.J. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-I autoimmune hepatitis. *Gastroenterol* 1995; 108(4): 1159–1166. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90215-5
28. Seibold F., Weber P., Schöning A., Mörk H., Goppel S., Scheurle M. Neutrophil antibodies (pANCA) in chronic liver disease and inflammatory bowel disease: do they react with different antigens? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(11): 1095–1100. DOI: 10.1097/00042737-199611000-00012
29. Høie O., Aamodt G., Vermeire S., Bernklev T., Odes S., Wolters F.L. et al. European Collaborative study group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Serological markers are associated with disease course in ulcerative colitis. A study in an unselected population-based cohort followed for 10 years. *J Crohns Colitis* 2008; 2(2): 114–122. DOI: 10.1016/j.crohns.2007.10.001
30. Ruemmele F.M., Targan S.R., Levy G., Dubinsky M., Braun J., Seidman E.G. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 1998; 115(4): 822–829. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70252-5
31. Loly C., Belaiche J., Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(8): 948–954. DOI: 10.1080/00365520801957149
32. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K., Duerr R.H., McGovern D.P., Hui K.Y. et al. International IBD Genetics Consortium (IIB-DGC) Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491(7422): 119–124. DOI: 10.1038/nature11582
33. Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H., Ng S.C., Alberts R., Takahashi A. et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015; 47(9): 979–986. DOI: 10.1038/ng.3359
34. Duboc H., Rajca S., Rainteau D., Benarous D., Maubert M.A., Quervain E. et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013; 62(4): 531–539. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302578
35. Greve J.W., Gouma D.J., Buurman W.A. Bile acids inhibit endotoxin-induced release of tumor necrosis factor by monocytes: an in vitro study. *Hepatology* 1989; 10(4): 454–458. DOI: 10.1002/hep.1840100409
36. Calmus Y., Guechot J., Podelvin P., Bonnefis M.T., Giboudeau J., Poupon R. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor- α production by monocytes. *Hepatology* 1992; 16(3): 719–723. DOI: 10.1002/hep.1840160317
37. Bernstein C., Holubec H., Bhattacharyya A.K., Nguyen H., Payne C.M., Zaitlin B. et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch Toxicol* 2011; 85(8): 863–871. DOI: 10.1007/s00204-011-0648-7
38. Bernstein H., Bernstein C., Payne C.M., Dvorakova K., Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589(1): 47–65. DOI: 10.1016/j.mrrev.2004.08.001
39. Torres J., Palmela C., Brito H., Bao X., Ruiqi H., Moura-Santos P. et al. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J* 2018; 6(1): 112–122. DOI: 10.1177/2050640617708953
40. Tsaitas C., Semertzidou A., Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol* 2014; 6(4): 178–187. DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.178
41. Chapman R., Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21): 3350–3359. DOI: 10.3748/wjg.14.3350
42. Chapman R., Fevery J., Kalloo A., Nagorney D.M., Boberg K.M., Shneider B. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51(2): 660–678. DOI: 10.1002/hep.23294
43. Christensen B., Micic D., Gibson P.R., Yarur A., Bellaguarda E., Corsello P. et al. Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(6): 753–762. DOI: 10.1111/apt.14525
44. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A., Cariello R., Tuccillo C., Cotticelli G. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011; 43(6): 431–438. DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.015
45. Yamada S., Ishii M., Liang L.S., Yamamoto T., Toyota T. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine in rats. *J Gastroenterol* 1994; 29(5): 631–636. DOI: 10.1007/bf02365447
46. Quraishi M.N., Sergeant M., Kay G., Iqbal T., Chan J., Constantinidou C. et al. The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD. *Gut* 2017; 66(2): 386–388. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311915
47. Kummen M., Holm K., Anmarkrud J.A., Nygrd S., Vesterhus M., Høivik M.L. et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut* 2017; 66(4): 611–619. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310500
48. Palmela C., Peerani F., Castaneda D., Torres J., Itzkowitz S.H. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver* 2018; 12(1): 17–29. DOI: 10.5009/gnl16510
49. Lv L.X., Fang D.Q., Shi D., Chen D.Y., Yan R., Zhu Y.X. et al. Alterations and correlations of the gut microbiome, metabolism and immunity in patients with primary biliary cirrhosis. *Environ Microbiol* 2016; 18(7): 2272–2286. DOI: 10.1111/1462-2920.13401
50. Chen Y., Ji F., Guo J., Shi D., Li L. Dysbiosis of small intestinal microbiota in liver cirrhosis and its association with etiology. *Sci Rep* 2016; 6: 34055. DOI: 10.1038/srep34055
51. Wei X., Yan X., Zou D., Yang Z., Wang X., Liu W. et al. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 175. DOI: 10.1186/1471-230X-13-175
52. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(7): 950–966; quiz 967. DOI: 10.1038/ajg.2014.131
53. Dave M., Elmunzer B.J., Dwamena B.A., Higgins P.D. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiol* 2010; 256(2): 387–396. DOI: 10.1148/radiol.10091953
54. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K.M. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(3): 239–254. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213

55. Aabakken L., Karlsen T.H., Albert J., Arvanitakis M., Chazouilleres O., Dumonceau J.M. et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49(6): 588–608. DOI: 10.1055/s-0043-107029
56. Lindor K.D., Kowdley K.V., Harrison M.E. American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(5): 646–659; quiz 660. DOI: 10.1038/ajg.2015.112
57. Sørensen J., Nielsen O.H., Andersson M., Ainsworth M.A., Ytting H., Bèlard E. et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977–2011. *Liver Int* 2018; 38(3): 532–541. DOI: 10.1111/liv.13548
58. Nordenvall C., Olén O., Nilsson P.J., von Seth E., Ekblom A., Bottai M. et al. Colectomy prior to diagnosis of primary sclerosing cholangitis is associated with improved prognosis in a nationwide cohort study of 2594 PSC-IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(2): 238–245. DOI: 10.1111/apt.14393
59. Riley T.R., Schoen R.E., Lee R.G., Rakela J. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(2): 279–282.
60. Joo M., Abreu-e-Lima P., Farraye F., Smith T., Swaroop P., Gardner L. et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(6): 854–862. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318196d018
61. Boonstra K., van Erpecum K.J., van Nieuwkerk K.M., Drenth J.P., Poen A.C., Witteman B.J. et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(12): 2270–2276. DOI: 10.1002/ibd.22938
62. Lindström L., Lapidus A., Ost A., Bergquist A. Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn's colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(11): 1392–1397. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31822bbcc1
63. Shah S.C., Ten Hove J.R., Castaneda D., Palmela C., Mooiweer E., Colombel J.F. et al. High Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(7): 1106–1113.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.023
64. Halliday J.S., Djordjevic J., Lust M., Culver E.L., Braden B., Travis S.P. et al. A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6(2): 174–181. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.07.015
65. Freeman H.J. Application of the Montreal classification for Crohn's disease to a single clinician database of 1015 patients. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(6): 363–366. DOI: 10.1155/2007/951526

Поступила: 05.06.20

Received on: 2020.06.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Renal oligohydramnios and Potter sequence with cystic kidney disease

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Впервые в 1946 г. Е.Л. Поттер (1901–1993) описала характерный внешний вид у мертворожденных и умерших новорожденных с двусторонней агенезией почек. Дальнейшие наблюдения позволили выделить Поттер-синдром (Potter syndrome, Q60.6) – совокупность характерных внешних признаков, которые формируются вследствие крайней степени маловодия и внутриутробного сдавления плода маткой. Классический Поттер-синдром диагностируют при отсутствии функции обеих почек у плода (например, при двусторонней агенезии), что приводит к летальному исходу. Широкое клиническое применение получил термин «Поттер-последовательность» (Potter sequence), или «последовательность маловодия» (oligohydramnios sequence), причины которой разнообразны. Для обозначения маловодия, развившегося в результате снижения или отсутствия функции почек плода, используют термин «почечное (ренальное) маловодие» (renal oligohydramnios, ROH). В представленном обзоре показано, что при кистозах почек у плода с формированием кист в паренхиме обеих почек (аутосомно-рецессивный поликистоз почек, аутосомно-доминантный поликистоз почек, гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями гена *HNF1β/TCF2*, колобому-ренальный синдром, или renal-coloboma синдром, кистозная гипоплазия почек, кистозная дисплазия почек при мутациях гена *CEP55*) существует риск развития ренального маловодия и рождения ребенка с Поттер-последовательностью.

Ключевые слова: новорожденные, Поттер-фенотип, Поттер-последовательность, ренальное маловодие, кистозы почек.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(1): 47–51. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–47–51

For the first time in 1946 E.L. Potter (1901–1993) described the characteristic appearance of stillborns and deceased newborns with bilateral renal agenesis. Due to the further observations Potter distinguished the syndrome (Q60.6) – a set of characteristic external signs that are formed due to the extreme degree of oligohydramnios and intrauterine compression of the fetus. Classical Potter syndrome is diagnosed by the disfunction of both kidneys in the fetus (for example, bilateral agenesis), which leads to death. The term «Potter sequence» or oligohydramnios sequence with diverse causes has received the wide clinical use. The term «renal oligohydramnios» (ROH) is used to describe oligohydramnios resulting from a decrease or absence of fetal kidney function. The authors state that renal oligohydramnios and Potter sequence often develop in the fetus with cystic kidney disease with the formation of cysts in the parenchyma of both kidneys (autosomal recessive polycystic kidney disease, autosomal dominant polycystic kidney disease, glomerulocystic kidney disease associated with *HNF1β/TCF2* gene mutations, renal-coloboma syndrome, cystic renal hypoplasia, cystic renal dysplasia with mutations of the *CEP55* gene).

Key words: newborns, Potter phenotype, Potter sequence, renal oligohydramnios, cystic kidney disease.

For citation: Andreeva E.F., Savenkova N.D. Renal oligohydramnios and Potter sequence with cystic kidney disease. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66(1): 47–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–47–51

Актуальность проблемы Поттер-синдрома обусловлена существующей терминологической путаницей в определении Поттер-синдрома и Поттер-последовательности.

Поттер-синдром (Potter syndrome, Q60.6) – врожденная патология развития плода, проявляющаяся совокупностью характерных внешних признаков, которые формируются вследствие маловодия и внутриутробного сдавления плода маткой [1, 2]. Поттер-синдром

диагностируют в неонатальном периоде. Внешними признаками POTTER-синдрома являются: Р (pulmonary hypoplasia) гипоплазия легких, О (oligohydramnios) маловодие, Т (twisted face) деформации лица, Т (twisted skin) дряблая складчатая (морщинистая, «старческая») кожа, Е (extremity defects) деформации конечностей, R (renal failure) почечная недостаточность [1, 3].

Акроним POTTER повторяет фамилию патологоанатома Е.Л. Поттер, которая в 1946 г. описала характерный внешний вид мертворожденных и умерших новорожденных; причиной формирования патологии служило маловодие при двусторонней агенезии почек [1]. В зарубежной и отечественной литературе используется следующая терминология: Potter syndrome (Поттер-синдром, лицевая почечная дисплазия, синдром Поттер с агенезией почек), Potter sequence (Поттер-последовательность), oligohydramnios sequence (последовательность

© Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., 2021

Адрес для корреспонденции: Андреева Эльвира Фаатовна – к.м.н., асс. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-8753-1415

e-mail: A-Elvira@yandex.ru

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9415-4785

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

маловодия), renal oligohydramnios (ренальное маловодие, почечное маловодие), Potter oligohydramnios (Поттер-маловодие), Potter face (лицо Поттер).

Классический Поттер-синдром диагностируют при наличии характерных внешних признаков, развившихся в результате крайней степени маловодия из-за отсутствия функции обеих почек у плода (например, при двусторонней агенезии), что приводит к летальному исходу [4–6]. Схема патогенеза Поттер-синдрома при двусторонней агенезии почек включает: отсутствие зачатков мюллеровых и вольфовых протоков; маловодие, гипоплазию или отсутствие мочевого пузыря; замедление роста плода; избыток, сухость, складчатость кожи; деформацию конечностей, носа, ушей, лица; гипоплазию легких [7].

Маловодие занимает центральное место в патогенезе Поттер-синдрома и всегда сопровождается резким уменьшением количества околоплодных вод. Выделяют почечные и внепочечные причины маловодия (разрыв плодных оболочек, хронические потери из-за подтекания околоплодных вод, обезвоживание матери, подострый дистресс плода, плацентарная недостаточность, переносимость плода, прием лекарственных препаратов, например индометацина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) [2, 7–11]. Ввиду разнообразия причин, приводящих к формированию Поттер-фенотипа, при едином патогенезе, связанном с маловодием, широкое клиническое применение в зарубежной литературе получили термины «Potter sequence», или «oligohydramnios sequence», которые отражают каскад первичных и вторичных событий, развивающихся на фоне внутриутробной компрессии плода [7]. Эти термины не заменяют основной диагноз (причину), а определяют тяжесть состояния новорожденного [2, 4, 5, 9, 10, 12, 13]. Поттер-последовательность описана при трисомиях хромосом 7, 8, 9, 12, 13, 18, 21, дупликации хромосомы 20, делеции 4p (синдром Вольфа–Хиршхорна) и 5p (синдром «кошачьего крика»), мозаичной моносомии хромосомы 16, тетрасомии или частичной трисомии хромосомы 22 (синдром «кошачьего глаза»), трисомии ХУУ (синдром Якобса), моносомии хромосомы X (синдром Шерешевского–Тернера или Ульриха–Тернера), колобому-ренальном синдроме, или renal-coloboma-синдроме [12, 14, 15].

На ранних сроках гестации амниотическая жидкость секретируется амнионом, во второй половине беременности объем околоплодных вод зависит от состояния функции почек плода [8]. Маловодие, развившееся в результате снижения или отсутствия функции почек плода (двусторонние кистозы почек, двусторонние дисплазии и гипоплазии почек, обструктивные нефропатии и уропатии) обозначают термином «почечное (ренальное) маловодие» / renal oligohydramnios (ROH) [4, 5]. По данным OMIM, причинами ренального маловодия с формированием

Поттер-последовательности являются гиподисплазия/аплазия почек, включающая двустороннюю почечную аплазию, одностороннюю почечную агенезию с контралатеральной дисплазией почки и обструктивной уропатией (OMIM 191830), аутосомно-рецессивный дисгенез почечных канальцев (OMIM 267430), бранхиоторенальный (Fraser) синдром (OMIM 113650), поликистоз почек 4 с поликистозом печени или без него (OMIM 263200), Holzgreve-синдром (OMIM 236110), акроренальный нижнечелюстной синдром (OMIM 236110), инфантильный нефронофтиз (OMIM 602088), поликистоз почек 1 с поликистозом печени или без него (OMIM 173900), почечно-печеночно-панкреатическая дисплазия (OMIM 615415), тимико-почечно-анально-легочная дисплазия (OMIM 274265), гидранэнцефалия с аплазией (дисплазией) почек (OMIM 236500), дисплазия почек при мутации гена *CEP55* (OMIM 610000) [14]. После подтверждения ренального маловодия 2/3 родителей решают сохранить беременность. Решение о прерывании беременности зависит от ее срока на момент диагностики почечного маловодия и наличия сопутствующих экстраренальных проявлений в большей степени, чем от результатов амниоцентеза и лабораторных тестов (уровень фетальных мочевых и сывороточных электролитов, β_2 -микроглобулина, цистатина С), играющих большую роль при определении постнатального прогноза маловодия [16]. Важным критерием прогноза Поттер-последовательности служит гестационный срок плода на момент формирования ренального маловодия. Развитие маловодия на поздних сроках гестации (28–32-я неделя) повышает выживаемость после рождения [5, 9, 16–18].

Клинические проявления Поттер-фенотипа

Гипоплазия легких развивается вторично из-за сдавления грудной клетки при маловодии и определяет прогноз Поттер-последовательности. При ренальном маловодии 30–60% летальных исходов в период новорожденности и в грудном возрасте связано с гипоплазией легких плода и развитием дыхательной недостаточности после рождения [6, 10, 16, 17, 19–22]. Описаны масса правого и левого легкого в зависимости от возраста и пола плода, приведены критерии диагностики гипоплазии легких. В норме масса легких по отношению к массе тела ребенка составляет не менее 1,2% [23]. По данным E.L. Potter, при двусторонней агенезии почек все дети имеют гипоплазию легких [1]. В 58% случаев гипоплазия легких диагностируется при синдроме сливообразного живота (Q79.4, prune belly syndrome/ синдром Eagle–Barrett) [24]. Гипоплазия легких при Поттер-последовательности характеризуется снижением бронхиол-альвеолярного радиального счета, альвеолярные перегородки утолщены или разрушены, выстланы столбчатыми эпителиоцитами [6].

Деформации лица, или «лицо Поттер» (Potter face), встречаются у 82% детей с двусторонней аге-

незией почек. Формирование Potter face связано с маловодием и относится к специфичным внешним признакам, его выявление E.L. Potter считала достаточным для диагностики двусторонней агенезии почек, другие авторы объясняют эти изменения общим нарушением морфогенеза, встречаются описания лица Поттер при кистозах почек [1, 2, 8]. Характерны асимметрия лица с выступающим лбом и запавшей переносицей; нижняя микрогения и микрогнатия, ретрогнатия; уши мягкие большие, аномальной формы с большой мочкой, недоразвитыми завитками и козелком, низко посаженные, прижатые к голове; имеются уплощение и расширение корня носа; гипертелоризм, двусторонний эпикант, узкие глазные щели, борозда под нижним веком; «старческое» выражение лица [6, 8, 20, 21].

Кожа дряблая, морщинистая, складчатая (как при обезвоживании), со лба на внутренний край глаза переходит кожная складка, продолжающаяся на щеку, характерна глубокая складка и впадина под нижней губой [1, 11].

Деформации конечностей включают лопатообразные руки с крупными кистями и короткими пальцами; из-за фиксированного положения в матке в связи с маловодием ноги согнуты, стопы подвернуты внутрь (косолапость), эквино-варусные деформации нижних конечностей; диагностируют вывих бедра, артрогрипоз; характерны синдактилии и симподии (сращение), другие пороки развития стоп; сиреномелия — *symelia arpus*: «аномалия русалки», или полное сращение костей, мягких тканей нижних конечностей, наличие одной или двух рудиментарных стоп, отсутствие стоп; *symelia unipus*: сращение мягких тканей в одну нижнюю конечность в отсутствие сращения бедренных, большеберцовых, малоберцовых костей; *symelia dipus*: две нижние конечности с неправильным вращением («плавники») [6, 8, 11, 25, 26]. Подвижность при маловодии ограничена, плод чаще имеет ягодичное предлежание.

Острое повреждение почек в неонатальном периоде является осложнением Поттер-последовательности, определяющим исход.

В 1964 г. E.L. Potter и V. Osathanondh опубликовали классификацию почечных кист, основанную на гистологической картине: кисты почек типа Поттер I — расширение собирательных трубок обеих почек; кисты почек типа Поттер II — ампулы собирательных трубок значительно изменены, что нарушает функционирование нефронов; кисты почек типа Поттер III — кисты собирательных трубок или любого сегмента нефрона, почти всегда двусторонний процесс; кисты почек типа Поттер IV — имеются с рождения, образуются путем растяжения терминальной части нефрона [6, 27]. Поликистоз почек служит абсолютным противопоказанием к чреспочечной пункционной биопсии почек. Однако четыре гистологических типа почечных кист включены

в клинические классификации кистозных нарушений почек K. Zerres (1996), R.M.A. Naved и соавт. (1998), их принято считать синонимами клинических диагнозов [28–30]. В соответствии с классификацией почечных кист (R.M.A. Naved и соавт., 1998) выделяют инфантильную поликистозную болезнь (аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, Поттер I типа), кистозную дисплазию почек (мультикистозная дисплазия почек, Поттер IIA типа — почка увеличена), Поттер IIB типа (почка уменьшена), взрослый тип поликистозной болезни (аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, Поттер III типа), кистозную болезнь с внутриутробной мочеточниковой обструкцией (Поттер IV типа) [28].

Развитие ренального маловодия и формирование Поттер-последовательности при кистозах почек у плода (аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями гена *HNFIβ/TCF2*, renal-coloboma синдроме, кистозная гипоплазия почек, кистозная дисплазия почек при мутациях гена *CEP55*) свидетельствуют о резком снижении или отсутствии функции почек, что служит критерием тяжести основного заболевания и определяет прогноз выживаемости [2, 8, 10, 13, 21, 22, 31]. При аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек (OMIM 263200, ORPHA:731) 30–50% новорожденных имеют проявления Поттер-последовательности в результате ренального маловодия, которое диагностируют на 20–35-й неделе гестации [2, 16]. Продолжительность жизни младенцев с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек зависит от клинической формы заболевания [32]. Выраженная нефромегалия при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек и маловодие приводят к вторичной гипоплазии легких, проявляющейся асфиксией, спонтанным пневмотораксом, что требует проведения искусственной вентиляции легких [10, 13, 17, 18, 20, 21]. Высокая частота мертворождений, летальных исходов при рождении, в грудном и раннем возрасте при тяжелом течении аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек обусловлена дыхательной недостаточностью и нефункционирующими почками в структуре Поттер-последовательности [3, 10].

Около 1/3 выживших новорожденных при Поттер-последовательности нуждаются в продолжении заместительной терапии методом диализа в течение 4–6 нед [3, 5, 16, 18]. Выхаживание новорожденного в отделении интенсивной терапии с IV уровнем оказания медицинской помощи повышает выживаемость при Поттер-последовательности [9, 12, 24]. Описаны случаи успешной терапии недоношенного новорожденного с Поттер-последовательностью при дисгенезе почечных канальцев, ассоциированных с мутациями гена *ACE* (*C.5303 + IG > A* и *C.5303 + IG > A*), недоношенного новорожденного

с очень низкой массой тела при рождении, Поттер-последовательностью при VACTERL-ассоциации и новорожденного с Поттер-последовательностью при renal-coloboma синдроме [5, 9, 12].

Заключение

Таким образом, термины «Поттер-последовательность» и «последовательность маловодия» имеют широкое клиническое применение в международной литературе. Описаны разнообразные (почечные и внепочечные) причины маловодия и формирования Поттер-последовательности у плода. Для обозначения маловодия, развившегося в результате снижения или отсутствия функции почек плода, используют термин «почечное (ренальное) маловодие». При кистозах почек с формированием кист в паренхиме обеих почек

у плода существует риск развития ренального маловодия и формирования Поттер-последовательности. Выявление Поттер-последовательности у плода и новорожденного является общеклинической проблемой и требует системного подхода акушеров, неонатологов, педиатров-нефрологов. Прогноз Поттер-последовательности при ренальном маловодии зависит от выраженности гипоплазии легких, степени нарушения функции почек, доношенности и зрелости новорожденного.

Термин «Поттер-синдром» в международной литературе применяют при наличии характерных внешних признаков (Поттер-фенотип), развившихся из-за крайней степени маловодия в результате отсутствия функции обеих почек у плода, что определяет высокий риск мертворождения и летального исхода у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Potter E.L. Bilateral renal agenesis. *J Pediatr* 1946; 29(1): 68–76. DOI: 10.1016/S0022-3476(46)80241-5
2. Husain A.N., Pysher Th.J. The kidney and lower urinary tract. In: A.N. Husain, J.Th. Stocker, L.P. Dehner (eds.). *Stocker and Dehner's pediatric pathology*. 4th ed. Wolters Kluwer/LWW, 2016: 780–836.
3. Sweeney Jr.W.E., Gunay-Aygun M., Patil A., Avner E.D. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein (eds.). *Pediatric Nephrology*. 7nd ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 1103–1153. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-07
4. Aulbert W., Kemper M.J. Severe antenatally diagnosed renal disorders: background, prognosis and practical approach. *Pediatr Nephrol* 2015; 31(4): 563–574. DOI: 10.1007/s00467-015-3140-4
5. Miyahara J., Yamamoto M., Motoshige K., Fujita N., Ohki S. Survival of a very low-birthweight infant with Potter sequence on long-term hemodialysis. *Pediatrics International* 2016; 58(7): 604–606. DOI: 10.1111/ped.128484
6. Sarkar S., DasGupta S., Barua M., Ghosh R., Mondal K., Chatterjee U. et al. Potter's sequence: a story of the rare, rarer and the rarest. *Indian J Pathol Microbiol* 2015; 58(1):102–104. DOI: 10.4103 / 0377-4929. 151202
7. Gilbert-Barness E. Potter's pathology of the fetus, infant and child, 2nd ed. Mosby, Elsevier Inc, 2007: 69–72.
8. Vogt B.A., Springel T. The kidney and urinary tract of the neonate. In: R.J. Martin, A.A. Fanaroff, M.C. Walsh (eds.). *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant*. 11th ed. Elsevier, 2019; 1871–1895.
9. Ruf K., Wirbelauer J., Beissert A., Frieauff E. Successful treatment of severe arterial hypotension and anuria in a preterm infant with renal tubular dysgenesis – a case report. *Maternal Health, neonatology and perinatology* 2018; 4(1): 27. DOI: 10.1186/s40748-018-0095-z
10. Bergmann C. Early and severe polycystic kidney disease and related ciliopathies: an emerging field of interest. *Nephron* 2019; 141(1): 50–60. DOI: 10.1159/000493532
11. Hall J.G. Oligohydramnios sequence revisited in relationship to arthrogryposis, with distinctive skin changes. *Am J Med Genet* 2014; 164A(11): 2775–2792. DOI: 10.1002 / ajmg.a.36731
12. Fujioka K., Morioka I., Nozu K., Nishimoto M., Amano M., Tagami M. et al. A surviving case of papillorenal syndrome with the phenotype of Potter sequence. *Pediatr Int* 2011; 53(3): 406–408. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2010.03261.x
13. Gall E.C.-L., Harris P.C. Classical polycystic kidney disease: gene structures and mutations and protein structures and functions. In: B.D. Cowley, J.J. Bissler (eds). *Polycystic kidney disease. Translating mechanisms into therapy*. Springer, USA, 2018; 3–26. DOI: 10.1007/978-1-4939-7784-0
14. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. An online catalog of human genes and genetic disorders. <https://omim.org>. Ссылка активна на 21.02.2020.
15. Roberts W., Zurada A., Zurada-Zielińska A., Gielecki J., Loukas M. Anatomy of trisomy 12. *Clinical Anatomy* 2016; 29(5): 633–637. DOI:10.1002/ca.22726
16. Mehler K., Gottschalk I., Burgmaier K., Volland R., Büscher A.K., Feldkötter M. et al. Prenatal parental decision-making and postnatal outcome in renal oligohydramnios. *Pediatr Nephrol* 2017; 33(4): 651–659. DOI:10.1007/s00467-017-3812-3
17. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Тилуш М.А., Наточина Н.Ю., Дюг И.В. Особенности течения аутосомно-рецессивного поликистоза почек у детей. *Педиатр* 2016; 7(4): 45–49. [Andreeva E.F., Savenkova N.D., Tilouche M.A., Natochina N.Yu., Dug I.V. Features of the course of autosomal recessive polycystic kidney disease in children. *Pediatr* 2016; 7(4): 45–49. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED7445-49
18. Bolaji O., Erinomo O., Adebare O., Okolugbo J., Onumajuru B., Akanni T. et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in a Nigerian newborn: a case report. *Pan Afr Med J* 2018; 30: 172. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.172.15202
19. Hartung E.A., Guay-Woodford L.M. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics* 2014; 134: e833–e847. DOI: 10.1542/peds.2013-3646
20. Савенкова Н.Д., Андреева Э.Ф. Особенности течения и исхода аутосомно-рецессивного поликистоза почек у 17 детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(4): 225. [Savenkova N.D., Andreeva E.F. Features of the course and outcome of autosomal recessive polycystic kidney disease in 17 children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(4): 225. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018
21. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Частота встречаемости ренального маловодия и его исходы в неонатальном периоде при аутосомно-рецессивном поликистозе почек (АРПП). *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(4): 234. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. The frequency of renal oligohydramnios and its outcomes in the neonatal period

- with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2019; 64(4): 234. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4
22. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(1): 15–30. DOI: 10.1007/s00467-013-2706-2
23. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Гипоплазия легких: причины развития и патологоанатомическая характеристика. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2017; 4: 530–534. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M. Pulmonary hypoplasia: causes of development and pathological anatomical characteristic. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy* 2017; 4: 530–534. (In Russ.)]
24. Pomajzl A.J., Sankararaman S. Prune belly syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31334968> (Ссылка активна на 21.02.2020.)
25. Al-Haggag M., Yahia S., Abdel-Hadi D., Grill F., Al Kaissi A. Sirenomelia (symelia apus) with Potter's syndrome in connection with gestational diabetes mellitus: a case report and literature review. *Afr Health Sci* 2010; 10(4): 395–9.
26. Rawlins L.E., Jones H., Wenger O., Aye M., Fasham J., Harlalka G.V. et al. An Amish founder variant consolidates disruption EP55 as a cause of hydranencephaly and renal dysplasia. *Eur J Human Genet* 2019; 27(4):657–662. DOI: 10.1038/s41431-018-0306-0
27. Osathanondh V., Potter E.L. Pathogenesis of polycystic kidneys. *Arch Pathol* 1964; 77: 466–512.
28. Hamed R.M.A., Tamimi S., Al-Shamayleh A., Kamal M.F., Tarawneh M., Amr S. et al. Renal cysts and associated malformations in pediatric autopsy material. *Ann Saudi Med* 1998; 18(5): 451–453. DOI: 10.5144/0256-4947.1998.451
29. Bonsib S.M. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(4): 554–567. DOI: 10.1043 / 1543-2165-134.4.554
30. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012; 16(3/2): 34–47. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Cystic kidney disease in childhood (review of literature). *Nefrologiya* 2012; 16(3/2): 34–47. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47
31. Özkaya H., Akcan A.B., Aydemir G., Aydınöz S., Kul M., Karademir F. et al. Bilateral renal hypoplasia and cystic dysplasia: a new phenotype of Thomas syndrome or a new syndrome? *Renal Failure* 2011; 33(6): 635–638. DOI: 10.3109/0886022x.2011.585414
32. Игнатова М.С., Длин В.В., Новиков П.В. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: руководство для врачей. М.: Оверлей, 2014; 348. [Ignatova M.S., Dlin V.V., Novikov P.V. Hereditary diseases of the urinary system in children: a guide for doctors. Moscow: Overlej, 2014; 348. (In Russ.)]

Поступила: 05.06.20

Received on: 2020.06.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови

Е.А. Зелянина¹, О.В. Хорошкеева¹, К.В. Костюков¹, Р.М. Гасанова^{1,2}, Д.М. Белоусов¹,
О.А. Быстрых¹, Н.К. Тетруашвили¹, Е.Л. Бокерия^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Перинатальный кардиологический центр ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Features of the cardiovascular system of fetuses and newborns after intrauterine intravascular blood transfusion

E.A. Zelyanina¹, O.V. Khoroshkeeva¹, K.V. Kostyukov¹, R.M. Gasanova^{1,2}, D.M. Belousov¹,
O.A. Bystrykh¹, N.K. Tetruashvili¹, E.L. Bokeriya^{1,3}

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Perinatal Cardiological Center of National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Внутриутробное внутрисосудистое переливание крови — эффективный и относительно безопасный метод лечения тяжелой анемии у плода. Несмотря на более чем 30-летний опыт использования данной методики, систематические работы, посвященные особенностям сердечно-сосудистой системы у плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, отсутствуют, что и послужило целью данного исследования. Было проведено проспективное исследование плодов и детей ($n=34$) с гемолитической анемией, перенесших внутриутробное переливание крови. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы проводилось ультразвуковое исследование сердца, по результатам которого выявлены патологические изменения: дилатация полостей сердца, гипертрофия миокарда, гидроперикард, кардиомегалия, сохранявшиеся в постнатальном периоде. При выявлении данных патологий осуществлялась фетальная и неонатальная терапия. В случае поздней коррекции тяжелой фетальной анемии отмечалось прогрессивное ухудшение состояния плода и ремоделирование сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о необходимости проведения своевременной диагностики. По результатам исследования были разработаны протоколы ультразвуковой диагностики плодов и новорожденных со среднетяжелой и тяжелой анемией.

Ключевые слова: дети, гемолитическая болезнь плода и новорожденного, внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, фетальная медицина, гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца

Для цитирования: Зелянина Е.А., Хорошкеева О.В., Костюков К.В., Гасанова Р.М., Белоусов Д.М., Быстрых О.А., Тетруашвили Н.К., Бокерия Е.Л. Особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 52–58. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–52–58

Intrauterine intravascular blood transfusion is an effective and relatively safe treatment method for severe fetal anemia. This technique has been used for more than 30 years already, however, there are no systematic works devoted to the features of the cardiovascular system in fetuses and newborns after intrauterine intravascular blood transfusion. The authors have decided to study this problem and have conducted a prospective trial of fetuses and children ($n=34$) with hemolytic anemia who underwent intrauterine blood transfusion. To assess the condition of the cardiovascular system, the scientists have carried out an ultrasound examination of the heart, which results have revealed pathological changes: dilatation of the cardiac cavities, myocardial hypertrophy, hydropericardium, cardiomegaly still present in the postnatal period. The scientists have used fetal and neonatal therapy for the patients with these pathologies. In the case of late correction of severe fetal anemia, there was a progressive deterioration in the condition of the fetus and remodeling of the cardiovascular system, which indicates the need for timely diagnosis. Based on the results of the study, the scientists have developed the protocols for ultrasound diagnostics of fetuses and newborns with moderate and severe anemia.

Key words: children, hemolytic disease of the fetus and newborn, intrauterine intravascular blood transfusion, fetal medicine, myocardial hypertrophy, dilation of the heart cavities

For citation: Zelyanina E.A., Khoroshkeeva O.V., Kostyukov K.V., Gasanova R.M., Belousov D.M., Bystrykh O.A., Tetruashvili N.K., Bokeriya E.L. Features of the cardiovascular system of fetuses and newborns after intrauterine intravascular blood transfusion. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 52–58 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–52–58

Вопрос гемолитической болезни плода и новорожденного остается актуальным в настоящее время. При поздней диагностике и несвоевременно начатом лечении развивается сердечная недостаточность, иммунная водянка плода, что может привести к гибели плода

или новорожденного [1]. Перинатальная смертность при гемолитической болезни плода в Российской Федерации остается высокой и составляет 15–16% [2]. Активно развивается фетальная медицина, которая включает как диагностические, так и лечебные мероприятия.

С 2000-х годов повсеместно стала применяться неинвазивная пренатальная диагностика анемии плода — доплерометрия пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии у плода [1–3]. Однако данная методика имеет ограничения — доплерография позволяет диагностировать умеренную или тяжелую фетальную анемию, а после 35 нед беременности диагностическая значимость данного метода снижается [2, 4].

В 1981 г. С.Н. Rodeck [5] провел первое внутриутробное внутрисосудистое переливание крови. Эта операция является относительно безопасной и позволила значительно снизить количество перинатальных потерь. Несмотря на более чем 30-летний опыт использования указанной методики, систематические работы, посвященные особенностям сердечно-сосудистой системы у плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, отсутствуют.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Зелянина Елена Алексеевна — асп. кафедры неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных №2, ORCID: 0000-0002-6348-7579
e-mail: e-zelyanina@mail.ru

Хорошкеева Ольга Владимировна — науч. сотр. Института акушерства Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-5153-5422

Костюков Кирилл Витальевич — к.м.н., ст. науч. сотр. Института акушерства Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-3094-4013

Белоусов Дмитрий Михайлович — к.м.н., зав. по клинической работе отделением ультразвуковой и функциональной диагностики Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-3809-0748

Быстрых Оксана Анатольевна — к.м.н., зав. отделением трансфузионной иммунологии и заготовки компонентов крови Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-7472-4683

Тетруашвили Нана Картлосовна — д.м.н., зам. директора Института акушерства (отдел медицины плода), зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-9201-2281

Бокерия Екатерина Леонидовна — д.м.н., проф., советник директора, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей №2 Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-8898-9612

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Гасанова Рена Мамедовна — д.м.н., зав. перинатальным кардиологическим центром Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, ORCID: 0000-0003-3318-1074

121552 Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Характеристика детей и методы исследования

В проспективное исследование плодов и детей с гемолитической болезнью, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, были включены 34 плода/новорожденных у 33 беременных женщин (в 1 случае дихориальная диамниотическая двойня), которые проходили лечение в период с января 2017 г. по декабрь 2019 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова». Критерии исключения: фетальная анемия негемолитического генеза, внутриутробная гибель плода.

Анемию у плода диагностировали по данным ультразвукового исследования на аппарате GEVolutionE8 — определяли пиковую систолическую скорость кровотока в средней мозговой артерии с распределением значений в множествах от медиан (MoM) и подтверждали при выполнении кордоцентеза. Для оценки сердечно-сосудистой системы плодов и детей осуществляли ультразвуковое исследование сердца на аппаратах GEVolutionE8 и GEVividq соответственно.

Обработку полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программах Excel 2010 и Statistica 10 с расчетом среднего значения, стандартного отклонения, минимума и максимума, *t*-критерия Стьюдента, χ^2 Мак-Немара. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимым результатом теста.

Результаты

Впервые тяжелая анемия у плода, требующая внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, была диагностирована на 27,1±2,9-й неделе беременности (от 22 до 33 нед). В 75% случаев требовалось выполнение повторной гемотрансфузии плоду — 34 плодам проведено 96 внутриутробных внутрисосудистых переливаний крови. Объем переливаемой крови рассчитывали по формуле J.M. Bowman; в среднем объем составил 54,4±19,9 мл (от 10 до 105 мл) [2]. Как указано в табл. 1, проводимое внутриутробное внутрисосудистое переливание крови было эффективно, что подтверждают уровни гемоглобина и гематокрита перед повторными гемотрансфузиями ($p < 0,05$). Однако по данным доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии у плода клинически значимой разницы между первым и последующими переливаниями не было.

По данным ультразвукового исследования, у 5 беременных женщин отмечалось многоводие, потребовавшее амниоредукции в 1 случае, у 3 — маловодие; у плодов выявлялись гепатомегалия ($n=15$), спленомегалия ($n=11$), асцит ($n=17$),

Таблица 1. Оценка степени тяжести анемии по данным пренатальной диагностики
Table 1. Assessment of the severity of anemia according to prenatal diagnosis

Показатель	Перед первым в/у переливанием (n=34)	Перед последующими в/у переливаниями (n=62)	Статистика
Пиковая скорость кровотока в СМА, см/с	39,1±11,7	39,9±4,2	t=0,22; p=0,826
МоМ	1,65±0,2	1,6±0,2	t=0,86; p=0,396
Гематокрит, %	16,3±6,7	21,4±7,6	t=3,26; p=0,001
Гемоглобин, г/л	54,2±22,9	72,8±25,7	t=3,36; p=0,001

Примечание. в/у – внутривенное; СМА – средняя мозговая артерия; МоМ – множества от медиан; t – критерий Стьюдента.

гидроторакс (n=7), гидроперикард (n=13), отек подкожной жировой клетчатки (n=6). Водянка плода диагностирована в 12 случаях. При выявлении патологических изменений сердечно-сосудистой системы плода (в 52,9% случаев) проводилось экспертное ультразвуковое исследование сердца (n=18) на 22–34-й неделе беременности, по данным которого были выявлены дилатация полостей сердца (n=9); гипертрофия миокарда левого и/или правого желудочка (n=18); гидроперикард (n=10); кардиомегалия (n=14). Согласно результатам последнего внутривенного ультразвукового исследования сердца, проведенного на 31,7±2,1-й неделе беременности, конечный диастолический размер левого желудочка составил 10,6±1,3 мм, правого желудочка – 11,8±2,2 мм. Кардиоторакальный индекс у плода – 0,4±0,01, что соответствует незначительному увеличению. Проводилось измерение толщины задней стенки левого и передней стенки правого желудочков (4,3±0,8 мм и 4,7±0,9 мм соответственно), а также межжелудочковой перегородки (5,5±1,1 мм). В большинстве случаев отмечалась симметричная гипертрофия миокарда (n=14), в 3 случаях – изолированно правого желудочка, у 1 плода – левого.

В 9 из 18 случаев на фоне гипертрофии миокарда развивалась дилатация полостей сердца, в оставшихся 9 случаях гипертрофия миокарда была без изменения размеров полостей сердца. Статистически значимых различий по количеству переливаний и степени тяжести анемии в данных группах не выявлено. У плодов с гипертрофией миокарда и дилатацией полостей сердца отмечалась меньшая разница между сроками диагностики анемии и проведением первого внутривенного переливания крови по сравнению с плодами, у которых была только гипертрофия миокарда (p<0,05).

В 3 случаях внутривенно отмечалась недостаточность митрального клапана I степени и в 10 – недостаточность трикуспидального клапана I–III степени. На основании перечисленных ультразвуковых данных терапия недостаточности кровообращения дигоксином в дозировке 0,75 мг/сут в 3 приема перорально осуществлялась в 4 случаях, с положительной динамикой. Необходимо отметить, что развитие дилатации полостей сердца сопровождалось в 7 случаях гидроперикардом, в 6 – водянкой плода и в 9 – кардиомегалией. В то же время при развитии гипертрофии миокарда без дилатации полостей сердца гидроперикард и водянка встречались в 2 случаях, кардиомегалия – в 4.

В связи с ухудшением состояния плода выполняли досрочное родоразрешение беременных путем кесарева сечения. Дети (n=34) были рождены на 32,3±2,4-й неделе гестации с массой тела 2193,7±533,9 г; с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 5,9±1,6 балла (от 1 до 8 баллов), на 5-й минуте – 7,2±0,9 балла (от 4 до 9 баллов).

Детям в 1-е сутки жизни проводили эхокардиографию (n=34), по данным которой отмечались дилатация полостей сердца (n=26), гипертрофия миокарда (n=12), гидроперикард (n=8). У 7 из 9 детей сохранялась дилатация полостей сердца, выявленная внутривенно, в 2 случаях размеры сердца нормализовались к рождению; у 19 детей дилатация была впервые диагностирована. Увеличение правых отделов сердца отмечалось в 19 случаях, а в 7 – и правых, и левых. Конечный диастолический размер левого желудочка в 1-е сутки жизни составил 14,1±2,5 мм, конечно-систолический размер левого желудочка – 8,7±1,5 мм. Гипертрофия миокарда левого и/или правого желудочка без обструкции кровотока после рождения сохранялась в 7 из 18 случаев, в 11 разрешилась; впер-

Таблица 2. Сравнение полученных данных пре- и постнатальной диагностики
Table 2. Comparison of obtained data pre- and postnatal diagnosis

Изменения сердечно-сосудистой системы	χ^2 Мак-Немара	p
Дилатация полостей сердца	13,7	<0,001
Гипертрофия миокарда	2,3	0,134
Гидроперикард	1,9	0,166

вые была диагностирована после рождения в 5 случаях. Толщина задней стенки левого желудочка составила $3,6 \pm 0,9$ мм, толщина передней стенки правого желудочка $4,6 \pm 0,8$ мм, толщина межжелудочковой перегородки $4,6 \pm 0,9$ мм. Гидроперикард разрешился к моменту рождения в 9 из 13 случаев; у 4 детей был впервые диагностирован.

С учетом полученных ультразвуковых данных проведен сравнительный анализ результатов пре- и постнатальной диагностики (табл. 2). Статистически значимые различия выявлены при диагностике дилатации пре- и постнатально, что может быть связано с особенностями гемодинамики после рождения, ремоделированием сердца (разрешение гипертрофии миокарда и развитие дилатации полостей сердца в 3 случаях), а также со сложностями внутриутробной диагностики, что свидетельствует о необходимости ультразвукового исследования сердца плода при выявлении тяжелой анемии.

Статистически значимых различий при измерении гипертрофии миокарда и гидроперикарда до и после родов выявлено не было. Описанные различия могут быть обусловлены регрессом сердечно-сосудистых изменений после внутриутробной терапии, которая включала компенсацию анемии и терапию недостаточности кровообращения. При этом вновь выявленные случаи могут объясняться тем, что внутриутробно пациентам данной группы не проводилось экспертное ультразвуковое исследование сердца.

Сократительная способность миокарда в 87% случаев была не изменена, и фракция выброса составляла $71,6 \pm 7,5\%$ (от 53 до 91%), фракция укорочения — $38,0 \pm 7,3\%$ (от 24 до 59%). В постнатальном периоде гемодинамически значимой регургитации (более II степени) на атриовентрикулярных клапанах выявлено не было.

В 4 случаях дети умерли в раннем неонатальном периоде на 1–6-е сутки жизни, в связи с чем оценить динамику сердечно-сосудистых изменений не представлялось возможным. В период пребывания в стационаре 30 детям проводили неоднократно ультразвуковое исследование сердца. В 16 случаях отмечалась нормализация размеров сердца на $19,9 \pm 9,5$ -е сутки жизни. У 1 ребенка на 16-е сутки жизни впервые появилась дилатация левых отделов. На момент выписки у 3 детей сохранялась изолированная дилатация левых отделов сердца со средним конечным диастолическим размером левого желудочка 18,3 мм, в 6 случаях — дилатация правых отделов, у 2 детей отмечалось увеличение всех отделов сердца. Среди умерших детей в 3 случаях дилатация полостей сердца была с рождения, у 1 — диагностирована на 4-е сутки жизни.

В 5 случаях гипертрофия миокарда была диагностирована на $11,6 \pm 2,3$ -е сутки жизни. Разрешение гипертрофии миокарда к моменту выписки отмечено

у 12 детей на $26,4 \pm 12,3$ -е сутки жизни, в том числе у 3 детей с впервые диагностированной гипертрофией миокарда в постнатальном периоде. На момент выписки гипертрофия миокарда без обструкции кровотока сохранялась у 4 детей, в 3 случаях гипертрофия была диагностирована еще внутриутробно, причем в 2 случаях осуществлялась фетальная медикаментозная терапия недостаточности кровообращения. По данным эхокардиографии, проведенной перед выпиской, средняя толщина стенок желудочков у детей с гипертрофией миокарда составляла: задней стенки левого желудочка 3,6 мм, передней стенки правого желудочка 3,9 мм, межжелудочковой перегородки 5,1 мм. У 2 из 4 умерших детей была диагностирована гипертрофия миокарда — в одном случае с рождения.

Гидроперикард ($n=5$) разрешился на 2–13-е сутки жизни. Во всех случаях у умерших детей отмечался гидроперикард по данным эхокардиографии. Сократительная способность миокарда у детей на момент выписки была в пределах возрастной нормы и составляла $71,2 \pm 3,5\%$, фракция укорочения — $36,2 \pm 3,7\%$. Гемодинамически значимой регургитации (более II степени) на атриовентрикулярных клапанах выявлено не было.

Учитывая данные ультразвуковой диагностики, в постнатальном периоде 2 детям с гипертрофией миокарда проводили медикаментозную терапию атенололом в дозе $0,5–1,0$ мг/кг/сут перорально с положительным эффектом. В остальных 7 случаях гипертрофия миокарда носила транзиторный характер после перенесенной анемии и не влияла на прогноз для жизни. В 4 случаях, учитывая появление недостаточности кровообращения I степени, назначали диуретическую терапию спиронолактоном в дозе 4 мг/кг/сут перорально с положительным эффектом. Необходимо отметить, что длительность пребывания в стационаре детей, которым внутриутробно была проведена медикаментозная терапия, меньше, чем у детей, нуждавшихся в терапии гипертрофии миокарда или с недостаточностью кровообращения после рождения ($38,3 \pm 8,1$ и $51,6 \pm 21,7$ дня соответственно). Выписаны домой 30 (88,2%) детей в удовлетворительном состоянии на $32,7 \pm 16,8$ -е сутки жизни (от 12 до 82 сут жизни).

Обсуждение и заключение

При длительно существующей анемии развивается гемическая гипоксия, которая приводит к компенсаторным изменениям — увеличению частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, снижению постнагрузки и увеличению преднагрузки на сердце. Компенсаторные механизмы миокарда плода ограничены, так как существует ряд особенностей фетального миокарда по сравнению с миокардом новорожденных: меньшая сократительная способность и жесткость миокарда, более низкая



Рис. 1. Протокол ведения плодов со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести анемии.

КТИ – кардиоторакальный индекс; AV – атриовентрикулярный; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЭхоКГ – эхокардиография. Составлено авторами.

Fig. 1. Protocol for the management of fetuses with moderate to severe anemia.

частота сокращения и замедленное расслабление сердечной мышцы, минимальный ответ миокарда на снижение постнагрузки, ограничение возможности повышения преднагрузки за счет увеличения венозного возврата, что приводит к относительно быстрому срыву механизмов адаптации и стремительному ремоделированию сердечно-сосудистой системы [6]. По нашим данным, у плодов с длительно текущей некомпенсированной анемией выявлялись следующие патологические изменения сердечно-сосудистой системы: гипертрофия миокарда (52,9%), дилатация полостей сердца (26,5%), гидроперикард (38,2%), кардиомегалия (35,3%), недостаточность митрального клапана I степени (8,8%) и недостаточность трикуспидального клапана I–III степени (29,4%).

Установлено, что у плодов с гипертрофией миокарда, сопровождающейся дилатацией полостей сердца, диагностика тяжелой анемии осуществлялась на 2,2 нед позже (в среднем на 26,4-й неделе беременности), чем у плодов с гипертрофией миокарда и без дилатации полостей сердца. При этом уровень гемоглобина в крови плодов данных двух подгрупп статистически значимо не различался

и в среднем составлял 54,4 г/л и 52,1 г/л у плодов с дилатацией полостей сердца и без таковой. Дилатация полостей сердца часто сопровождалась гидроперикардом или водянкой плода и кардиомегалией. Кроме того, 2 из 9 плодов с гипертрофией миокарда и дилатацией полостей сердца умерли в ранний неонатальный период.

При сохранении или нарастании признаков недостаточности кровообращения на фоне коррекции анемии в 4 случаях требовалось назначение медикаментозной терапии дигоксином на $28,0 \pm 2,9$ -й неделе беременности. Внутритрубно лечение было эффективно, отмечался регресс признаков недостаточности кровообращения. В постнатальном периоде только у 1 ребенка из данной подгруппы отмечались признаки недостаточности кровообращения I степени, обусловившие необходимость диуретической терапии. Гипертрофия миокарда с риском обструкции кровотока у детей с проводимой внутритрубно медикаментозной терапией не диагностировалась. Среди детей, которым медикаментозная терапия внутритрубно не требовалась, а осуществлялось только внутритрубно внутрисосудистое переливание крови, 3 нуждались в про-



Рис. 2. Протокол ведения детей, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови.

КТИ – кардиоторакальный индекс; АВ– атриовентрикулярный; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЭхоКГ – эхокардиография; НК – недостаточность кровообращения. Составлено авторами.

Fig. 2. Protocol for the management of newborns undergoing intrauterine intravascular blood transfusion.

ведении терапии недостаточности кровообращения I степени после рождения, а 2 – в терапии гипертрофии миокарда в связи с угрозой обструкции выводящих отделов желудочков. В остальных случаях выявленные изменения сердечно-сосудистой системы можно расценивать как транзиторные, купировавшиеся после коррекции анемии, гемодинамически незначимые.

С целью оптимизации тактики ведения пациентов данной группы по результатам проведенного исследования были разработаны протоколы ультразвуковой диагностики плодов и новорожденных со средне-

тяжелой и тяжелой анемией, при которых требуется внутриутробное внутрисосудистое переливание крови (рис. 1, 2).

Таким образом, при подозрении на среднетяжелое и тяжелое течение анемии у плода рекомендовано экспертное ультразвуковое исследование сердца до внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, а также в динамике с целью своевременной фетальной терапии (внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, терапия сердечной недостаточности), что может улучшить исходы у новорожденных детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Delaney M., Matthews D.C. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015: 146–151. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.146
2. Савельева Г.М., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Конопляников А.Г., Оленев А.С. и др. Резус-сенситизация. Гемолитическая болезнь плода: диагностика, лечение, профилактика. Пути снижения младенческой заболеваемости и смертности. Методические рекомендации. М., 2019; 6–18. [Savel'eva G.M., Kurcer M.A., Sichinava L.G., Panina O.B., Konopljannikov A.G., Olenov A.S. et al. RH-sensitization. Hemolytic disease of the fetus: diagnosis, treatment, prevention. Ways to reduce infant morbidity and mortality. Methodical recommendations. Moscow, 2019; 6–18. (in Russ.)]
3. Dodd J.M., Andersen C., Dickinson J.E., Louise J., Deussen A., Grivell R.M. et al. Fetal middle cerebral artery Doppler to time intrauterine transfusion in red-cell alloimmunization: a randomized trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51(3): 306–312. DOI: 10.1002/uog.18807

4. *Brennand J.* Middle cerebral artery Doppler. *Australas J Ultrasound Med* 2009;12(3):35–38. DOI: 10.1002/j.2205-0140.2009.tb00058.x
5. *Rodeck C.H., Kemp J.R., Holman C.A., Whitmore D.N., Karnicki J., Austin M.A.* Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. *Lancet* 1981; 1(8221): 625–627.
6. *Бокерия Е.Л., Беспалова Е.Д., Суратова О.Г.* Характер изменений морфометрических показателей сердца при различных видах фетальных нарушений ритма сердца и проводимости на сроке 22–29 недель гестации. Вопросы диагностики в педиатрии 2011; 3(6): 33–39. [*Bokeria E.L., Bepalova E.D., Suratova O.G.* Morphometric heart indices in various fetal rhythm and conduction disturbances on week 22–29 of gestation. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2011; 3(6): 33–39. (in Russ.)]

Поступила: 15.06.20

Received on: 2020.06.15

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования госзадания «Разработка протоколов проведения фетальных хирургических вмешательств и контроля их эффективности» АААА-А18-118053190025-9

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Development of protocols for carrying out fetal surgical interventions and monitoring their effectiveness» АААА-А18-118053190025-9

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.

Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела

А.К. Миронова¹, М.Г. Самигулина¹, И.М. Османов¹, О.А. Милованова², Д.Ю. Амирханова², О.А. Комиссарова³

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Features of the neuropsychic development of premature babies born with very low and extremely low body weight

A.K. Mironova¹, M.G. Samigulina¹, I.M. Osmanov¹, O.A. Milovanova², D.Yu. Amirkhanova², O.A. Komissarova³

¹Bashlyaeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

В статье представлены данные литературы и результаты собственных наблюдений за недоношенными детьми в постнатальном периоде, родившимися с экстремально низкой и очень низкой массой тела, с определением ведущих психоневрологических нарушений, которые в дальнейшем становятся основными причинами инвалидирующих состояний у данного контингента пациентов. В работе освещены трудности прогнозирования нервно-психического развития глубоконедоношенных и экстремально недоношенных детей. Отмечена важность комплексной оценки состояния их здоровья. Обоснована необходимость совершенствования системы медицинского сопровождения таких детей на всех этапах выхаживания, реабилитации и внедрения в клиническую практику персонализированного подхода с разработкой дифференцированных программ медицинского наблюдения и абилитации.

Ключевые слова: недоношенные дети, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, детский церебральный паралич, эпилепсия.

Для цитирования: Миронова А.К., Самигулина М.Г., Османов И.М., Милованова О.А., Амирханова Д.Ю., Комиссарова О.А. Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 59–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-59-65

The article presents the literature data and the results of the authors' observations of preterm children in the postnatal period, born with extremely low and very low body weight, with the definition of the leading psycho-neurological disorders, which cause disabling conditions in this group of patients. The authors highlight the difficulties of predicting the neuropsychological development of deeply premature and extremely premature children. The scientists note the importance of a comprehensive assessment of their health status. They justify the necessity of improving the system of medical support for such children at all stages of nursing, rehabilitation and the introduction of a personalized approach to clinical practice with the development of differentiated programs of medical supervision and habilitation.

Key words: premature babies, very low body weight, extreme low body weight, cerebral palsy, epilepsy.

For citation: Mironova A.K., Samigulina M.G., Osmanov I.M., Milovanova O.A., Amirkhanova D.Yu., Komissarova O.A. Features of the neuropsychic development of premature babies born with very low and extremely low body weight. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2021; 66:(1): 59–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-59-65

Внедрение современных технологий в неонатологии привело к увеличению выживаемости детей из групп высокого риска, в том числе родившихся экстремально недоношенными (<28 нед), глубоко недоношенными (29–31 нед), умеренно

недоношенными (32–35 нед) с очень низкой массой тела — 1000–1499 г и экстремально низкой массой тела — 500–999 г [1, 2]. У большинства в дальнейшем формируются те или иные патологические состояния, которые включают двигательные нару-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Миронова Алена Константиновна — к.м.н., зав. Центром восстановительного лечения детей до 3 лет Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-7864-5090 e-mail: lyona_85@mail.ru

Самигулина Маргарита Геннадьевна — врач-невролог Центра восстановительного лечения детей до 3 лет Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Милованова Ольга Андреевна — д.м.н., проф. кафедры неврологии детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Амирханова Дженнета Юнусовна — врач-невролог, соискатель кафедры неврологии детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Комиссарова Ольга Андреевна — магистр I курса кафедры социально-дифференциальной психологии Российского университета дружбы народов 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

шения, расстройства зрения и/или слуха, отставание в предречевом, речевом развитии и расстройстве поведения [1–5].

Ежегодно в Российской Федерации 7–10% детей рождаются недоношенными [6]. На долю детей с очень низкой массой тела (1000–1499 г) приходится 1–1,8%, детей с экстремально низкой массой тела (500–999 г) – 0,4–0,5% [7, 8]. Максимальная выживаемость детей данных групп наблюдается в крупных мировых перинатальных центрах с высоким уровнем оказания медицинской помощи [9]. В частности, в Японии, по данным S. Kusuda и соавт. [10], выживает около 90% детей при сроке гестации 26 нед и более; выживаемость детей до выписки из стационара в США при сроке гестации 26 нед и более составляет 70%, при сроке гестации 22–24 нед – 13% [11]. В Великобритании на сроке гестации 22, 23, 24 и 25 нед выживают соответственно 1, 11, 26 и 44% детей [12]. В Италии выживаемость новорожденных с экстремально низкой массой тела при сроке гестации 26 нед составляет 76% [13].

В Российской Федерации, по данным Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАН за 2005 г., выживаемость недоношенных детей с массой тела 500–749 г составила 12,5%, с массой 750–999 г – 66,7%, с массой 1000–1249 г – 84,6%, с массой 1250–1499 г – 92,7% [14]. Как известно, экстремально и глубоко недоношенные дети недостаточно хорошо адаптируются к внеутробному существованию [5]. У большинства из них наблюдаются поражения ЦНС гипоксически-ишемического и/или геморрагического генеза в виде внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени тяжести, стойких ишемических очагов, перивентрикулярной лейкомаляции, которые могут приводить к глубокой инвалидизации в дальнейшем.

Многочисленные клинические исследования, проведенные в 1990–2019 г. в нашей клинике, свидетельствуют, что наиболее частыми неврологическими заболеваниями недоношенных детей являются детский церебральный паралич (ДЦП), нарушения зрения, расстройства слуха, задержка умственного развития, гидроцефалия, эпилепсия и др.

В исследованиях Ю.В. Курносова и соавт. [15] при длительном наблюдении за детьми в возрасте от 12 мес до 11 лет, родившимися до 26 нед гестации с очень низкой и экстремально низкой массой тела ($n=67$), были выявлены следующие неврологические осложнения: ДЦП – у 53 (79,1%), ретинопатия тяжелой степени – у 9 (12,5%), эпилепсия – у 3 (4,2%) и нейросенсорная тугоухость – у 3 (4,2%). Среди остальных детей у 64,2% имелись морфофункциональные изменения внутренних органов, у 67,4% – негрубые функциональные нарушения ЦНС в виде задержки становления статико-моторных и речевых функций; возможно их сочетание [15].

В связи с модернизацией московского здравоохранения в августе 2011 г. был издан приказ №724 о создании Центров восстановительного лечения для детей от 0 до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В рамках данного приказа на базе многопрофильной больницы ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» был организован Центр восстановительного лечения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, оказывающий экстренную, плановую и консультативно-диагностическую медицинскую помощь недоношенным детям на III этапе выхаживания [16].

Цель исследования: оценка нервно-психического развития и частоты формирования психоневрологических нарушений у экстремально и глубоко недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Характеристика детей и методы исследования

В работе осуществляли сбор и анализ анамнестических данных, соматический и неврологический осмотр, оценку неврологического статуса по группам в декретированные сроки. Использовали методы инструментального обследования: нейросонографию (НСГ), рентгеновскую мультиспиральную компьютерную томографию (РМСКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ); методы нейрофизиологического обследования (электроэнцефалография), статистический анализ полученных данных.

В ходе динамического наблюдения за период 2017–2019 г. нами проведена оценка физического и нервно-психического развития 163 недоношенных детей путем анализа перинатального периода и наблюдения до 18 мес скорректированного возраста жизни. Были выделены 3 группы: 1-я группа – 78 (47,9%) экстремально недоношенных детей, 2-я группа – 74 (45,4%) глубоко недоношенных ребенка и 3-я группа – 11 (6,7%) умеренно недоношенных. В 1-ю группу вошли дети с гестационным возрастом менее 28 нед, во 2-ю группу – дети с гестационным возрастом от 28 до 31 нед, с массой тела при рождении от 560 до 1500 г. Третью группу составили дети с гестационным возрастом 32–35 нед, имевшие массу тела более 1500 г (рожденные преимущественно от многоплодной беременности, при которой второй ребенок имел массу тела менее 1500 г). По гендерному признаку отмечено небольшое преобладание мальчиков – 84 (52%). Распределение по гендерному составу (мальчики: девочки) среди экстремально недоношенных, глубоко недоношенных и умеренно недоношенных было следующим: 43:35 (55,1%:44,9%), 35:39 (46,3%:53,7%) и 6:5 (54,5%:45,5%) соответственно.

Результаты и обсуждение

Сроки постановки на учет в Центр восстановительного лечения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» статистически значимо различались,

зависели напрямую от срока гестации и длительности пребывания ребенка в стационаре на II этапе выхаживания и в среднем составляли 4 ± 2 мес. Анализ антенатального развития детей показал, что средний возраст матерей был 30 ± 11 лет, у всех матерей имелось осложненное течение беременности и родов. Наиболее частым осложнением беременности были фетоплацентарная недостаточность, наследственные тромбофилии, гестозы, истмико-цервикальная недостаточность, угроза преждевременных родов, отслойка нормально расположенной плаценты, заболевания, передающиеся половым путем, острые вирусные инфекции, токсикоз. Кроме перечисленных факторов в менее 3% случаях встречались гестационный сахарный диабет, гипотиреоз, хронический пиелонефрит, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эпилепсия или их сочетание.

При анализе ante- и интранатального периода установлено, что 120 (73,6%) детей были извлечены путем кесарева сечения в тяжелом состоянии, 57 (34,9%) – рождены при применении технологий экстракорпорального оплодотворения, 18 (11,04%) – в результате многоплодной беременности. В асфиксии разной степени тяжести родились 157 (96%) детей. Оценка по шкале Апгар при рождении на 1-й и 5-й минутах жизни составляла 4 ± 3 балла. Легкая гипоксия отмечалась у 3,8% детей 1-й группы со сроком гестации менее 28 нед и у 27,3% детей 3-й группы со сроком гестации более 32 нед, у детей 2-й группы гипоксии легкой степени не выявлено; гипоксия средней тяжести констатирована у 66,6% в 1-й группе, у 89,6% во 2-й группе и 72,6% в 3-й группе (данные недо-

верны вследствие маленькой выборки пациентов этой группы); тяжелая гипоксия имела у 29,5 % детей 1-й группы, в 9,4% во 2-й группе и в 3-й группе отсутствовала.

На искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находились 140 (85,9%) детей, эндотрахеальное введение сурфактанта выполнено 155 (95,1%) детям, продолжительность ИВЛ в среднем составила $18(15,3\pm 2,9)$ дней. Как показано в табл. 1 после проведения ИВЛ большинство детей были переведены на СРАР – 74,4% в группе детей, родившихся экстремально недоношенными и 46% в группе глубоко недоношенных.

В неврологическом статусе детей в периоде новорожденности доминировал синдром общего угнетения ЦНС (церебральной депрессии), проявляющийся общим снижением мышечного тонуса, гипо- или арефлексией, общей гиподинамией, отсутствием или резким снижением безусловных рефлексов. Характер поражения ЦНС нами был расценен как гипоксически-ишемический, реже гипоксически-геморрагический (табл. 2). Полученные данные не противоречат результатам ранее проведенных исследований, представленным в медицинской литературе [1, 2, 4, 5]. По сообщениям авторов [9, 17, 18], у 100% детей, рожденных на ранних сроках гестации, выявлено поражение ЦНС той или иной степени выраженности. Поражению нервной системы в структуре патологии новорожденных массой менее 1500 г и сроком гестации менее 31 нед уступали расстройства дыхания, в частности респираторный дистресс-синдром (РДС) и бронхолегочная дисплазия (БЛД), что наиболее характерно для детей

Таблица 1. Продолжительность искусственной вентиляции легких у обследованных больных
Table 1. Duration of artificial lung ventilation in the examined patients

Срок гестации, число детей	Длительность нахождения на ИВЛ, сут				СРАР-терапия
	не проводилась	1–7	8–30	более 30	
<28 нед (ЭН; n=78)	6 (7,7%)	10 (12,8%)	32 (41,0%)	30 (38,5%)	58 (74,4%)
28–31 нед (ГН; n=74)	14 (18,9%)	30 (40,5%)	24 (32,4%)	6 (8,1%)	46 (62,1%)
32–35 нед (УН; n=11)	3 (27,2%)	5 (45,5%)	3 (27,2%)	—	—

Примечание. После ИВЛ большинство детей были переведены на СРАР-терапию (continuous positive airway pressure (англ.) – постоянное положительное давление в дыхательных путях). ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭН – экстремально недоношенные; ГН – глубоко недоношенные; УН – умеренно недоношенные.

Таблица 2. Тяжесть поражения ЦНС по данным нейросонографии у обследованных детей, n (%)
Table 2. Severity of CNS damage according to neurosonography data in the examined children, n (%)

Срок гестации	Изменения по данным НСГ			Всего
	гипоксически-ишемические изменения	гипоксически-ишемические изменения и/или ВЖК I–II степени	гипоксически-ишемические изменения и/или ВЖК III степени	
<28 (ЭН)	34 (43,5)	40 (51,4)	4 (5,1)	78 (100)
28–31 (ГН)	23 (31)	41 (55)	7 (10,8)	74 (100)
32–35 (УН)	4 (36,4)	6 (54,6)	1 (9)	11 (100)

Примечание. ЭН – экстремально недоношенные; ГН – глубоко недоношенные; УН – умеренно недоношенные.

с экстремально низкой массой тела (РДС – у 37,5%, БЛД – у 13,5%) [9, 19, 20].

При динамическом проведении нейросонографии (НСГ) у всех детей с экстремальной, глубокой и умеренной недоношенностью выявлены характерные признаки незрелости мозговых структур: обеднение рисунка борозд и извилин, наличие полости прозрачной перегородки; повышение васкуляризации в перивентрикулярных областях над передними, затылочными рогами и телом боковых желудочков в виде повышения эхогенности; широкие субарханоидальное пространство и силвиева борозда за счет недостаточно сформированных структур мозга (см. табл. 2). Чаще гипоксически-геморрагические поражения ЦНС I–III степени имели дети, родившиеся глубоконедоношенными (65,8%), в меньшем проценте случаев – экстремально недоношенные (56,5%). Таким образом, глубоконедоношенные дети с осложнениями периода новорожденности относятся к основной группе риска развития инвалидизирующих состояний.

Помимо неврологических, нами были выявлены сопутствующие заболевания, отягощающие состояние детей и ухудшающие прогноз восстановления функций нервной системы. Наиболее часто встречались РДС и БЛД, ретинопатия новорожденных, анемия средней степени тяжести, гнойно-воспалительные заболевания (менингит, сепсис, пневмония и др.), неонатальные судороги и др. В табл. 3 представлены данные о частоте сопутствующей патологии. Как видно из этой таблицы, в группе экстремально недоношенных детей преобладали тяжелые расстройства дыхания, способствующие формированию БЛД, ретинопатия новорожденных, которая

регрессировала к 8–9 мес жизни, и анемия средней степени тяжести, требующая длительной заместительной терапии. Во 2-й группе глубоконедошенных детей на первом месте были расстройства дыхания и ретинопатии новорожденных, в меньшей степени – проявления анемии. В группе детей с умеренной недоношенностью соматические осложнения встречались значительно реже. Как показало катамнестическое наблюдение пациентов, наличие соматических осложнений ограничивало возможности проведения реабилитации, что усугубляло дальнейшее прогрессирование неврологических нарушений.

В нашем исследовании при анализе сроков формирования психомоторных навыков в первом полугодии жизни выявлено, что у детей с экстремальной, глубокой и умеренной недоношенностью существенных отклонений в моторном и психическом развитии не было: у 140 (85,9%) детей зарегистрировано нормальное (физиологическое) развитие с учетом скорректированного возраста жизни. Однако в последующем, ближе к 9 и 12 мес, обращает внимание увеличение числа детей с отставанием в психомоторном развитии (отмечалась задержка формирования как моторных функций, так и психоэмоционального развития). Задержка психомоторного развития средней степени тяжести в 12 мес скорректированного возраста отмечалась у каждого пятого ребенка (33 ребенка – 20,2%). В табл. 4 и 5 представлены данные о формировании ДЦП, эпилепсии и окклюзионной гидроцефалии в зависимости от срока гестации на момент рождения и от массы тела при рождении.

Динамическое наблюдение детей выявило различие в оценке рисков формирования неврологической патологии, при которой срок гестации имел боль-

Таблица 3. Частота сопутствующей патологии у обследованных детей
Table 3. Frequency of concomitant pathology in the examined children

Сопутствующие заболевания	Группа, число детей, срок гестации		
	1-я (ЭН; n=78) <28 нед	2-я (ГН; n=74) 28–31 нед	3-я (УН; n=11) 32–35 нед
Респираторный дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия	76 (97,4%)	59 (79,9%)	4 (36,4%)
Ретинопатия недоношенных	44 (56,4%)	49 (66,2%)	3 (27,2%)
Анемия недоношенных (ранняя и поздняя)	70 (89,7)	46 (62,1)	3 (27,2%)
Гнойно-воспалительные заболевания	27 (34,6%)	20 (27,0%)	4 (36,4%)
Открытый артериальный проток (гемодинамически значимый)	27 (34,6%)	19 (25,7%)	4 (36,4%)
Грыжа (паховая и/или пупочная)	18 (23,0%)	6 (8,1%)	–
Нарушения питания	8 (10,3%)	8 (10,6%)	–
Врожденные пороки развития (кроме ЦНС)	2 (2,6%)	5 (6,7%)	1 (9,0%)
Риск ретинопатии	–	11 (14,9%)	3 (27,2%)
Неонатальные судороги	32 (41,0%)	22 (29,8%)	–

Примечание. В 99% случаев отмечалось сочетание сопутствующих заболеваний. ЭН – экстремально недоношенные; ГН – глубоко недоношенные; УН – умеренно недоношенные; ЦНС – центральная нервная система.

шее значение, чем масса тела при рождении. У недоношенных детей, родившихся ранее 28 нед гестации, в 12 мес скорректированного возраста частота сформировавшихся инвалидизирующих заболеваний была выше, чем в группе детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. В частности, ДЦП к 12 мес скорректированного возраста сформировалось у 20 (12,3%) детей, среди которых 8 — с экстремальной недоношенностью, 10 — с глубокой недоношенностью и 2 — с умеренной недоношенностью. Полученные нами результаты не противоречат сведениям литературы [17, 18].

По нашим данным, дети с ДЦП имели отклонения в нервно-психическом развитии, начиная с 5–6-месячного скорректированного возраста. В неврологическом статусе у всех детей с ДЦП отмечались нарушение мышечного тонуса, задержка редукции врожденных рефлексов (лабиринтно-тонических), изменения сухожильных рефлексов, расторможенные стартл-реакции. При этом изолированное нарушение мышечного тонуса, отмечавшееся у 98% (160) обследованных нами недоношенных детей до 8–10 мес скорректированного возраста, не привело в дальнейшем к формированию синдрома двигательных нарушений, в связи с чем не должно рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак.

В 10 случаях ДЦП развился у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ) в анамнезе: у 3 детей из группы с экстремальной недоношенностью, у 5 — из группы с глубокой недоношенностью, у 2 — из группы с умеренной недоношенностью. В 6 случаях ДЦП развился у детей, перенесших ПВЛ и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) II–III степени: у 2 детей с экстремальной недоношенностью, 4 — с глубокой недоношенностью. В 3 случаях ДЦП развился у детей, перенесших в неонатальном периоде ВЖК III степени с паренхиматозным кровоизлиянием, что привело к формированию окклюзионной гидроцефалии, потребовавшей нейрохирургического вмешательства — установки вентрикулоперитонеального шунта. Все 3 случая отмечались в группе экстремально недоношенных детей. В единственном случае ДЦП развился у ребенка, имевшего ПВЛ и в анамнезе гнойный менингит, вентрикулит (группа экстремально недоношенных).

У 5 (3%) детей в нашем исследовании помимо ДЦП была диагностирована структурная фокальная эпилепсия: у 3 экстремально недоношенных детей, перенесших ВЖК III степени, у 2 — с глубокой недоношенностью, перенесших ПВЛ. Неонатальные судороги отмечались у 54 (33,1%) детей — у 32 (41,0%) экстремально недоношенных и у 22 (29,8%) глубоко недоношенных. Как известно по данным литературы, риск развития неонатальных судорог у преждевременно родившихся детей значительно выше, чем у доношенных, и обратно пропорционален гестационному возрасту и массе тела при рождении [21].

Согласно полученным результатам во всех случаях эпилепсия дебютировала в первые 6 мес жизни, обуславливая необходимость длительного подбора противоэпилептической терапии. Все дети получали от 2 до 3 противоэпилептических препаратов, при этом у 2 детей имелась фармакорезистентность.

Таким образом, проведенное исследование еще раз подтвердило зависимость частоты неблагоприятного неврологического исхода от тяжести повреждения головного мозга в ante-, intra- и постнатальном периодах. У детей, перенесших тяжелые геморрагические поражения головного мозга и ПВЛ, постнатально сформировались ДЦП в 12,3% случаях, структурная эпилепсия — в 3,9%, окклюзионная гидроцефалия — в 3,9%. Для прогнозирования формирования неврологического дефицита большее значение имеет оценка срока гестации новорожденного по сравнению с его массой тела при рождении. Так, только у 5,3% детей с экстремально низкой массой тела из исследуемой группы сформировался ДЦП, тогда как экстремально недоношенные дети составили 10,3% (см. табл. 4, 5).

Полученные нами частоты несколько ниже описанных в литературе. Так, по одним источникам,

Таблица 4. Частота формирования ДЦП, эпилепсии, гидроцефалии в зависимости от срока гестации у обследованных детей к 2-летнему возрасту

Table 4. The frequency of formation of cerebral palsy, epilepsy, hydrocephalus, depending on the gestational age in the examined children by the age of 2 years

Группа, число детей, срок гестации	Неврологические осложнения		
	ДЦП	эпилепсия	гидроцефалия
ЭН (n=78; менее 28 нед)	8 (10,3%)	3 (3,9%)	3 (3,9%)
ГН (n=74; 28–31 нед)	10 (13,5%)	2 (2,7%)	—
УН (n=11; 32–35 нед)	2 (18,2%)	—	—

Примечание. ЭН — экстремально недоношенные; ГН — глубоко недоношенные; УН — умеренно недоношенные.

Таблица 5. Частота формирования ДЦП, эпилепсии, гидроцефалии в зависимости от срока массы при рождении у обследованных детей к 2-летнему возрасту

Table 5. Frequency of formation of cerebral palsy, epilepsy, hydrocephalus depending on the term birth weight of the examined children by the age of 2 years

Масса тела при рождении	Неврологические осложнения		
	ДЦП	эпилепсия	гидроцефалия
ЭНМТ (n=76)	4 (5,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
ОНМТ (n=77)	15 (19,5%)	4 (5,2%)	2 (2,6%)
НМТ (n=10)	1 (10%)	—	—

Примечание. ЭНМТ — экстремально низкая масса тела; ОНМТ — очень низкая масса тела.

частота неблагоприятного неврологического исхода при тяжелых геморрагиях и ПВЛ у выживших детей составляет от 38 до 74% [17, 22, 23]. По другим источникам, общая частота неврологической патологии, включая ДЦП, окклюзионную гидроцефалию, вторичную микроцефалию, слепоту, нейросенсорную тугоухость и структурную эпилепсию, составляют около 20% среди детей с массой тела при рождении менее 1000 г; 14% — среди детей с массой от 1000 до 1500 г; 6% — с массой от 1500 до 2500 г; ниже 5% — среди доношенных детей [12, 24–26]. Риск развития ДЦП у ребенка, родившегося недоношенным с массой тела менее 1500 г, в 20–30 раз превышает таковой в общей популяции новорожденных детей [12, 24].

Заключение

Таким образом, по результатам нашего исследования при оценке неврологического статуса у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, с гестационным возрастом менее 31 нед первостепенное значение имели сроки редукции безусловных рефлексов (лабиринтно-тонических) по сравнению с изменением мышечного тонуса.

При оценке рисков формирования неврологической патологии у недоношенных детей необходимо учитывать сроки гестации на момент рождения, имеющие большое значение в формировании тех или иных неврологических осложнений в дальней-

шем. У каждого пятого ребенка, родившегося с экстремально и глубокой недоношенностью, в 12 мес скорректированного возраста была выявлена задержка нервно-психического развития средней степени тяжести; ДЦП у 20 (12,3%) детей, неонатальные судороги, трансформировавшиеся в структурную фокальную эпилепсию, — у 5 (3,1%), окклюзионная гидроцефалия, требующая в дальнейшем нейрохирургического вмешательства, — у 3 (1,8%).

Проблема неврологической гиподиагностики состоит в том, что в первые 2–3 мес постнатальной жизни ребенка из группы риска невролог не всегда может с определенной долей вероятности прогнозировать неврологический исход заболевания, так как развитие болезни определяется несколькими ведущими факторами — сочетанным анте/интра/постнатальным поражением головного мозга ребенка, уникальной пластичностью мозга младенца и своевременной адекватной медицинской помощью, включая комплексные абилитационно-реабилитационные мероприятия, проведенные в ранние сроки жизни и последующего наблюдения в общей амбулаторно-поликлинической сети. Изучение состояния здоровья детей, родившихся экстремально и глубоко недоношенными, на первом году жизни является крайне важным, так как именно среди этого контингента детей выявлены максимальные показатели младенческой смертности и инвалидизации в раннем детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс-информ, 2014; 376. [Palchik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Neurology of premature babies. Moscow: MEDpress-inform, 2014; 376. (in Russ.)]
2. Сахарова Е.С., Кешисьян Е.С. Принципы оказания помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(1): 40–45. [Sakharov E.S., Keshishyan E.S. Principles of assistance to preterm children in the post-neonatal period. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(1): 40–45. (in Russ.)]
3. Stephens B.E., Vohr B.R. Neurodevelopmental Outcome of the Premature Infant. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56(3): 631–646. DOI: 10.1016/j.pcl.2009.03.005
4. Давыдова Л.А., Заваденко Н.Н. Формирование психоневрологических нарушений у детей, родившихся недоношенными с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2018; 1: 111–116. [Davydova L.A., Zavadenko N.N. Formation of psychoneurological disorders in children born prematurely with very low and extremely low body weight. *Consilium Medicum. Pediatriya* 2018; 1: 111–116. (in Russ.)] DOI: 10.26442/2413-8460_2018.1.111-116
5. Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(4): 43–51. [Zavadenko N.N., Davydova L.A. Prematurity and low birth weight as risk factors for neuropsychiatric disorders in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 43–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-43-51
6. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. *Педиатрия* 2012; 91(3): 9–14. [Baranov A.A. the State of children's health in the Russian Federation. *Pediatriya* 2012; 91(3): 9–14. (in Russ.)]
7. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Ленюшкина А.А. Клинические рекомендации по уходу за новорожденными с экстремально низкой массой тела при рождении. Вопросы практической педиатрии 2006; 1(4): 96–100. [Baibarina E.N., Antonov A.G., Lenyushkina A.A. Clinical recommendations for the care of newborns with extremely low birth weight. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2006; 1(4): 96–100. (in Russ.)]
8. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии 2011; 10(1): 17–20. [Baibarina E.N., Sorokina Z.H. pregnancy Outcomes at 22–27 weeks in medical institutions of the Russian Federation. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2011; 10(1): 17–20. (in Russ.)]
9. Хмелевская С.А., Зрячкин Н.И., Щербатюк Е.С., Ермолаева Е.И., Реброва А.А. Современное состояние проблемы выхаживания глубоко недоношенных детей. *Педиатр* 2017; 8(2): 81–88. [Khmelevskaya S.A., Zryachkin N.I., Shcherbatyuk E.S., Ermolaeva E.I., Rebrova A.A. Current state of the problem of nursing of preterm infants. *Pediatr* 2017; 8(2): 81–88. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED8281-88
10. Kusuda S., Fujimura M., Sakuma I., Aotani H., Kabe K., Itani Y. et al. Morbidity and Mortality of Infants With Very

- Low Birth Weight in Japan: Center Variation. *Pediatrics* 2006; 118: 1130–1138. DOI: 10.1542/peds.2005-2724
11. Nakhla T., Imaizumi S., Saslow J., Aghai Z., Razi N., Stahl G. The time to death for extremely low birth weight infants in the neonatal intensive care Unit. *Internet J Pediatr Neonatol* 2006; 6(2). <https://ispub.com/IJPN/6/2/5963>
 12. Валиуллина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. *Вестник современной клинической медицины* 2013; 1(6): 34–41. [Valiullina A.Ya., Akhmadeeva E.N., Kryvkina N.N. Problems and prospects of successful nursing and rehabilitation of children born with low and extremely low body weight. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2013; 1(6): 34–41. (in Russ.)]
 13. Latini G., De Felice C., Giannuzzi R., Del Vecchio A. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2013; 8(1): 69–73. DOI: 10.1016/S0378-3782(13)70020-3
 14. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г. Современные подходы к парентеральному питанию новорожденных. Лекция для практикующих врачей. *Вестник интенсивной терапии* 2006; 2: 52–55. [Baibarina E.N., Antonov A.G. Modern approaches to parenteral nutrition of newborns. Lecture for medical practitioners. *Vestnik intensivnoi terapii* 2006; 2: 52–55. (in Russ.)]
 15. Курносоев Ю.В., Мерзлова Н.Б., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья глубоко недоношенных детей. *Детская больница* 2013; 2: 3–5. [Kurnosov Yu.V., Merzlova N.B., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Results of remote observations of the health status of deeply premature children. *Detskaya bol'nitsa* 2013; 2: 3–5. (in Russ.)]
 16. Османов И.М., Миронова А.К., Заплатников А.Л. Современные подходы к повышению качества оказания медицинской помощи недоношенным детям в Московском здравоохранении. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(1): 5–10. [Osmanov I.M., Mironova A.K., Zaplatnikov A.L. Modern approaches to improving the quality of medical care for premature children in Moscow health care. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020; 65(1): 5–10. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-5-10
 17. Виноградова И.В., Краснов М.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни. *Вестник современной клинической медицины* 2013; 6(1): 20–25. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V. Health Status of children with extremely low birth weight in remote periods of life. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2013; 6(1): 20–25. (in Russ.)]
 18. Виноградова И.В., Краснов М.В., Ногтева Л.Г. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении. *Практическая медицина* 2008; 31: 67–69. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V., Nogteva L.G. Catamnestic observation of children with extremely low birth weight. *Prakticheskaya meditsina* 2008; 31: 67–69. (in Russ.)]
 19. Мерзлова Н.Б., Курносоев Ю.В., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Фундаментальные исследования* 2013; 3: 121–125. [Merzlova N.B., Kurnosov Yu.V., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Catamnesis of children born with very low and extremely low body weight. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 3: 121–125. (in Russ.)]
 20. Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А., Синевиц О.Ю. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2012; 91(2): 23–29. [Pavlinova E.B., Krivtsova L.A., Sinevich O.Yu. Predicting the risk of developing bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2012; 91(2): 23–29. (in Russ.)]
 21. Заваденко Н.Н., Ефимов М.С., Заваденко А.Н., Шедеркина И.О., Давыдова Л.А., Дороничева М.М. Нарушение нервно-психического развития у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015; 94(5): 142–146. [Zavadenko N.N., Efimov M.S., Zavadenko A.N., Shchederkina I.O., Davydova L.A., Doronicheva M.M. Disorders of neuropsychiatric development in premature infants with low and extremely low birth weight. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2015; 94(5): 142–146. (in Russ.)]
 22. Клестова Е.О., Стронина С.Н., Башкатова С.А. Выживаемость и нарушение неврологического развития у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. *Молодой ученый* 2016; 4(108): 283–285. [Klestova E.O., Stronina S.N., Bashkatova S.A. Survival and impaired neurological development in children born with extremely low body weight. *Molodoi uchenyi* 2016; 4(108): 283–285. (in Russ.)]
 23. Нечаев В.Н., Черненко Ю.В., Аверьянов А.П., Утц И.А. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных по данным Клинического перинатального центра Саратовской области. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14(4): 639–645. [Nechaev V.N., Chernenkov Yu.V., Averianov A.P., Utts I.A. Perinatal lesions of the central nervous system in newborns according to the data of Clinical perinatal center of the Saratov region. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* 2018; 14(4): 639–645. (in Russ.)]
 24. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 270. [Kulakov V.I., Barashnev Yu.I. High-risk newborns: new diagnostic and therapeutic technologies. Moscow: GEOTAR-Media, 2006; 270. (in Russ.)]
 25. Фатыхова Н.Р., Прусаков В.Ф. Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела. *Практическая медицина* 2010; 7(46): 136. [Fatykhova N.R., Prusakov V.F. Neurological problems of children born with extremely low body weight. *Prakticheskaya meditsina* 2010; 7(46): 136. (in Russ.)]
 26. Matur A.M., Neil J.J., Inder T.E. Understanding brain injury and neurodevelopmental disabilities in preterm infant: the involving role of advanced magnetic resonance imaging. *Semin Perinatol* 2010; 34(1): 57–66.
 27. Филькина О.М., Андреюк О.Г., Долотова Н.В., Воробьева Е.А. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни. *Детская медицина Северо-Запада* 2011; 2(3): 18–21. [Filkina O.M., Andreyuk O.G., Dolotova N.V., Vorobyova E.A. Features of the health status of children born with very low and extremely low body weight in the first year of life. *Detskaya meditsina Severo-Zapada* 2011; 2(3): 18–21. (in Russ.)]

Поступила: 20.06.20

Received on: 2020.06.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении

О.К. Кирилочев¹, Д.Ф. Сергиенко¹, А.И. Кибирова²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

²ГБУЗАО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, Россия

Clinical features of the TORCH syndrome in newborns with congenital cytomegalovirus infection depending on birth body weight

O.K. Kirilochev¹, D.F. Sergienko¹, A.I. Kibirova²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

Цель исследования: изучить клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных в зависимости от массы тела при рождении.

Характеристика детей и методы исследования. Под наблюдением находились 70 пациентов (43 недоношенных, 27 доношенных) с врожденной острой цитомегаловирусной инфекцией, манифестной формой. Характеристика пациентов: 1-я группа – 21 недоношенный ребенок с экстремально и очень низкой массой тела при рождении; 2-я группа – 22 недоношенных с низкой массой тела; 3-я группа – 27 доношенных детей с массой тела более 2500 г. Диагноз врожденной цитомегаловирусной инфекции устанавливался на основании наличия TORCH-синдрома и этиологической верификации в первые 3 нед жизни.

Результаты. Выявлено, что у детей с экстремально и очень низкой массой тела достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у детей с низкой массой тела, встречались гидроцефалия и интерстициальная пневмония. Показано, что у доношенных пациентов с массой тела более 2500 г статистически значимо чаще, чем у недоношенных, наблюдались гемолитическая анемия, кальцификаты головного мозга и врожденные пороки сердца ($p < 0,05$). Уменьшение продолжительности беременности при преждевременных родах способствует редкому возникновению у недоношенных гемолитической анемии и кальцификатов в головном мозге. Для доношенных детей характерна перивентрикулярная локализация кальцификатов. У новорожденных с врожденными пороками сердца и наличием других клинических проявлений TORCH-синдрома необходимо исключать врожденную цитомегаловирусную инфекцию.

Заключение. Результаты исследования можно использовать для диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей в зависимости от массы тела при рождении.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные дети, врожденная цитомегаловирусная инфекция, TORCH-синдром.

Для цитирования: Кирилочев О.К., Сергиенко Д.Ф., Кибирова А.И. Клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 66–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-66-72

Objective: to study the clinical features of TORCH syndrome in newborns with congenital cytomegalovirus infection depending on body weight at birth

Characteristics of children and research methods. The study included 70 patients (43 premature, 27 full-term) with with congenital acute cytomegalovirus infection, manifested form. Patient characteristics: Group 1: 21 premature children with extremely and very low body weight at birth; Group 2: 22 premature children with very low body weight; Group 3: 27 full-term children with body weight more than 2,500 g. The congenital cytomegalovirus infection was diagnosed on the presence of TORCH syndrome and etiological verification in the first 3 weeks of life.

Results. The authors found that children with extremely and very low body weight significantly more often ($p < 0.05$) had hydrocephalus and interstitial pneumonia than children with low body weight. The full-term patients weighing more than 2,500 g suffered from hemolytic anemia, brain calcifications and congenital heart defects ($p < 0.05$) statistically significantly more often than preterm patients. Reduced duration of pregnancy in preterm labor contributes to the rare occurrence of hemolytic anemia and calcifications in the brain of premature babies. Periventricular localization of calcifications is characteristic of full-term infants. It is necessary to exclude congenital cytomegalovirus infection in newborns with congenital heart defects and other clinical manifestations of TORCH syndrome.

Conclusion. The results of the study can be used to diagnose cytomegalovirus infection in children, depending on the birth weight.

Key words: newborns, premature infants, congenital cytomegalovirus infection, TORCH syndrome.

For citation: Kirilochev O.K., Sergienko D.F., Kibirova A.I. Clinical features of the TORCH syndrome in newborns with congenital cytomegalovirus infection depending on birth body weight. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 66–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-66-72

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Кирилочев Олег Константинович – д.м.н., доц., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2821-78961.

e-mail: kirilochevoleg@gmail.com

Сергиенко Диана Фикретовна – д.м.н., доц., проф. кафедры факультетской педиатрии Астраханского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-0875-6780.

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Кибирова Алевтина Игоревна – врач анестезиолог-реаниматолог Перинатального центра Александро-Мариинской областной клинической больницы

414056 Астрахань, ул. Татищева, д. 2

Актуальность изучения цитомегаловирусной инфекции обусловлена широкой циркуляцией цитомегаловируса в популяции и высокой частотой передачи его от матери ребенку [1, 2]. Цитомегаловирусная инфекция — одна из наиболее распространенных внутриутробных инфекций, вызывающих тяжелые заболевания, вплоть до гибели ребенка [3, 4]. Все внутриутробные инфекции, в том числе цитомегаловирусная, имеют сходную клиническую картину, поэтому их объединяют в одну группу TORCH-инфекций: Т — токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), R — краснуха (*Rubeolla*), С — цитомегалия (*Cytomegalia*), Н — герпес (*Herpes simplex*) и О — другие (*Other*). Для клинической диагностики используется термин «TORCH-синдром» — совокупность клинических, лабораторных и инструментальных данных, на основании которых можно предположить или поставить диагноз внутриутробной инфекции. Общие симптомы внутриутробной инфекции из группы TORCH следующие: врожденная гипотрофия, желтуха, гепатоспленомегалия, микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты или кисты в головном мозге, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, кожные сыпи, врожденный порок сердца, миокардит, интерстициальная пневмония, хориоретинит, катаракта, глаукома, кератоконъюнктивит, неиммунная водянка [5, 6].

Клиническая картина врожденной цитомегаловирусной инфекции может быть в виде манифестной и субклинической формы, при этом последний вариант встречается чаще (85–90% случаев) [7, 8]. Классическая симптоматика манифестной цитомегаловирусной инфекции чаще всего проявляется следующими компонентами TORCH-синдрома: гепатоспленомегалией, гемолитической анемией и желтухой, микроцефалией, хориоретинитом, кальцификатами в головном мозге [5]. По некоторым данным, у 70–80% пациентов с врожденной манифестной цитомегаловирусной инфекцией встречается более одного из следующих симптомов: низкая для своего гестационного возраста масса тела при рождении, желтуха, тромбоцитопения [9]. Трудности клинической диагностики цитомегаловирусной инфекции могут быть связаны как с мультиорганный симптоматикой поражения, так и с субклинической (латентной) формой заболевания [10, 11]. Патология центральной нервной системы, особенно при антенатальном инфицировании плода, может встречаться в 30% случаев и обуславливать инвалидность ребенка [12]. Цитомегаловирусная инфекция в этих случаях может протекать под маской перинатального поражения центральной нервной системы, что затрудняет диагностику. Осложнения после перенесенной манифестной цитомегаловирусной инфекции встречаются у 40–90% пациентов [7, 10].

Адаптация новорожденных к внеутробной жизни зависит от степени функциональной зрелости их

органов и систем. Поэтому группу высокого риска развития цитомегаловирусной инфекции представляют недоношенные дети. У детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении в связи с иммунологическими особенностями, незрелостью специфические проявления цитомегаловирусной инфекции могут отсутствовать или претерпевать клинические изменения [13]. У недоношенных детей, начиная с внутриутробного периода, вполне возможны инфекционные процессы смешанной этиологии (цитомегаловирусная инфекция + бактериальная флора), что может иметь многообразные клинические проявления [14]. У недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г выше риск развития отдаленных последствий [7]. Дети, перенесшие врожденную цитомегаловирусную инфекцию, отстают в физическом и психомоторном развитии [15]. Врожденная цитомегаловирусная инфекция может иметь клинические «маски» или характер «скрытого» цитомегаловирусного синдрома, что приводит к поздней диагностике [16].

Цель исследования: изучить клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 70 новорожденных детей с диагнозом «врожденная цитомегаловирусная инфекция». Все пациенты были разбиты на 3 группы. В 1-ю группу включили 21 недоношенного ребенка (10 мальчиков, 11 девочек) с экстремально низкой (до 1000 г) и очень низкой массой тела (до 1500 г), во 2-ю группу — 22 недоношенных ребенка (13 мальчиков, 9 девочек) с низкой массой тела (до 2500 г) при рождении. Таким образом, всего среди обследованных было 43 недоношенных ребенка. В 3-ю группу вошли 27 доношенных детей (18 мальчиков, 9 девочек) с массой тела при рождении более 2500 г. В 1, 2 и 3-й группах средний гестационный возраст детей был $28 \pm 1,8$, $33 \pm 1,5$ и $39 \pm 0,8$ нед соответственно, средняя масса тела при рождении — 1066 ± 262 , 2027 ± 314 и 3326 ± 448 г.

Дети наблюдались с 3-х суток жизни до момента выписки из стационара (максимум 54 нед постконцептуального возраста). Проводилось динамическое наблюдение с ежедневной оценкой клинических, лабораторных и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии TORCH-синдрома у детей. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции основывалась на обнаружении в крови больных ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в первые 3 нед жизни и наличии специфических антител (IgM) к цитомегаловирусу с помощью иммуноферментного анализа [17, 18]. В связи с возможными ложноположительными результатами при определении специфических

IgM учитывали только те из них, которые сочетались с обнаружением ДНК методом ПЦР [19]. Таким образом, у всех детей одновременно определяли положительный результат ПЦР и специфические IgM к цитомегаловирусу при иммуноферментном анализе. Исследование биохимических показателей осуществляли с помощью биохимического анализатора селективной загрузки по пациентам – Аппарат Verpo (Hospitex Diagnostics S.r.l., Италия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга выполняли на аппарате Aloka SSD 4000 (ALOKA, Япония). Для оценки взаимосвязи между группами пациентов с различной массой тела при рождении и соответствующими им качественными показателями TORCH-синдрома была проведена статистическая обработка с помощью программы MedCalc Version 18.11.6 (MedCalc Software bvba, Бельгия). Фактические значения указаны в абсолютных числах и процентах. Сравнение осуществляли с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании наличия TORCH-синдрома (2 компонента и более) и этиологической верификации (ПЦР + иммуноферментный анализ) всем новорожденным ($n=70$) был выставлен основной клинический диагноз: «врожденная острая цитомегаловирусная инфекция, манифестная форма» (МКБ-10; P35.1) [6].

На первом этапе исследования была проведена оценка взаимосвязи клинических проявлений TORCH-синдрома у недоношенных детей 1-й и 2-й группы (рис. 1). Из наиболее характерных для цитомегаловирусной инфекции классических

клинических проявлений TORCH-синдрома у недоношенных пациентов первых двух групп встречались желтуха (соответственно 52,4 и 63,6% случаев), гепатоспленомегалия (42,9 и 27,2%), тромбоцитопения (47,6 и 27,2%), внутриутробная гипотрофия (19 и 40,9%). При этом статистически значимых различий по этим критериям TORCH-синдрома между группами не обнаружено ($p > 0,05$) [5, 9].

Следует отметить, что такие клинические проявления, характерные для цитомегаловирусной инфекции, как гемолитическая анемия и кальцификаты, в головном мозге встречались крайне редко, а микроцефалия и хориоретинит у пациентов не регистрировались (см. рис. 1). Обычно хориоретинит является отдаленным офтальмологическим осложнением, а признаки микроцефалии могут оставаться скрытыми в течение нескольких месяцев жизни [9, 20].

Выявлено, что у детей 1-й группы статистически значимо чаще, чем во 2-й группе, встречалась гидроцефалия и интерстициальная пневмония. Эта значимая связь между факторным и результативными признаками (табл. 1) требует более детального обсуждения.

В 1-й группе гидроцефалия была диагностирована у 13 (61,9%) пациентов. По данным УЗИ головного мозга в 10 случаях отмечалась внутренняя гидроцефалия в виде дилатации боковых желудочков, в 3 случаях – наружная гидроцефалия в виде расширения межполушарной щели. У 4 пациентов по данным исследования спинномозговой жидкости (высокий плеоцитоз и белок) диагностирован менингоэнцефалит. Гидроцефалия у этих пациентов как компонент TORCH-синдрома была обусловлена менингоэнцефалитом.

Таблица 1. Частота клинических проявлений TORCH-синдрома при цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела (1-я группа) и низкой массой тела (2-я группа) при рождении
Table 1. Frequency of clinical manifestations of TORCH syndrome in cytomegalovirus infection in premature infants with extremely low and very low body weight (group 1) and low body weight (group 2) at birth

Клинические проявления TORCH-синдрома	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=22)	Критерий χ^2
Желтуха	11 (52,4%)	14 (63,6%)	0,559
Гепатоспленомегалия	9 (42,9%)	6 (27,2%)	1,149
Тромбоцитопения	10 (47,6%)	6 (27,2%)	1,904
Внутриутробная гипотрофия	4 (19,0%)	9 (40,9%)	2,434
Прямая гипербилирубинемия	9 (42,9%)	5 (22,7%)	1,983
Петехии, экхимозы	8 (38,1%)	3 (13,8%)	3,376
Гидроцефалия	13 (61,9%)*	4 (18,1%)	8,592
Интерстициальная пневмония	12 (57,1%)*	4 (18,1%)	6,981
Отечный синдром	4 (19,0%)	1 (4,5%)	2,199
Врожденный порок сердца	3 (14,3%)	0	3,379
Гемолитическая анемия	1 (4,8%)	0	1,073
Кисты головного мозга	4 (19,0%)	1 (4,5%)	2,199
Кальцификаты головного мозга	0	1 (4,5%)	0,977

Примечание. *— связь между факторным и результативными признаками статистически значима ($p < 0,05$).

У 9 пациентов отсутствовали воспалительные изменения в ликворе. При этом в 6 случаях выявлялись внутрижелудочковые кровоизлияния. Известно, что внутрижелудочковые кровоизлияния возникают исключительно у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, имеют гипоксический генез и связаны с незрелостью, особенностями васкуляризации головного мозга, потерей автономности мозгового кровотока при критических состояниях. В неонатологии чаще используется 3-степенная классификация внутрижелудочковых кровоизлияний J. Volpe [21]. У обследованных пациентов в 5 случаях отмечались внутрижелудочковые кровоизлияния II степени, в 1 случае — III степени. При внутрижелудочковых кровоизлияниях II и III степеней возникает дилатация боковых желудочков мозга, т.е. внутренняя гидроцефалия. Поэтому при наличии внутрижелудочковых кровоизлияний II и III степеней у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела невозможно сделать однозначный вывод о генезе гидроцефалии как клиническом проявлении TORCH-синдрома у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией.

У 3 пациентов в отсутствие воспалительных изменений в спинномозговой жидкости отмечались косвенные признаки инфекционного поражения головного мозга по данным УЗИ (повышение эхогенности борозд по конвекситальным отделам, сглаженность и/или пониженная плотность паренхимы головного мозга). Не исключено, что эти дети внутриутробно перенесли инфекционное поражение головного мозга или его оболочек.

Во 2-й группе гидроцефалия была выявлена у 4 (18,1%) пациентов и встречалась статистически значимо реже ($p < 0,05$), чем в 1-й группе. У одного пациента 2-й группы с наружной гидроцефалией был

диагностирован энцефалит (высокий уровень белка в ликворе, незначительный преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз). У 3 детей при УЗИ головного мозга были выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния II степени, которые сопровождаются дилатацией боковых желудочков.

Интерстициальная пневмония в 1-й группе встречалась достоверно чаще ($p < 0,05$), чем во 2-й: 12 (57,1%) детей против 4 (18,1%). На рентгенограмме легких при интерстициальной пневмонии обычно отмечаются изменения легочного рисунка (сетчатый, ячеистый, пятнистый с участками ателектазов). Характерными для цитомегаловирусной инфекции изменениями считаются уплотнение легочной ткани, эмфизема/вздутие и интерстициальный отек [8]. Морфологическая основа интерстициальной пневмонии связана с проникновением возбудителя в межтканевую ткань легких (чаще в антенатальном периоде) гематогенным путем, что может совпадать с инфицированием плода цитомегаловирусом, но при этом невозможно полностью исключить бактериальную этиологию пневмонии.

Таким образом, однозначно расценивать гидроцефалию и интерстициальную пневмонию как статистически значимый критерий TORCH-синдрома у детей 1-й группы по сравнению со 2-й группой некорректно.

На втором этапе исследования была проведена сравнительная оценка взаимосвязи клинических проявлений TORCH-синдрома у недоношенных и доношенных детей (рис. 2). Общее число обследованных недоношенных (1-я и 2-я группы) составило 43 (экстремально низкая, очень низкая и низкая масса тела), доношенных (3-я группа) — 27.

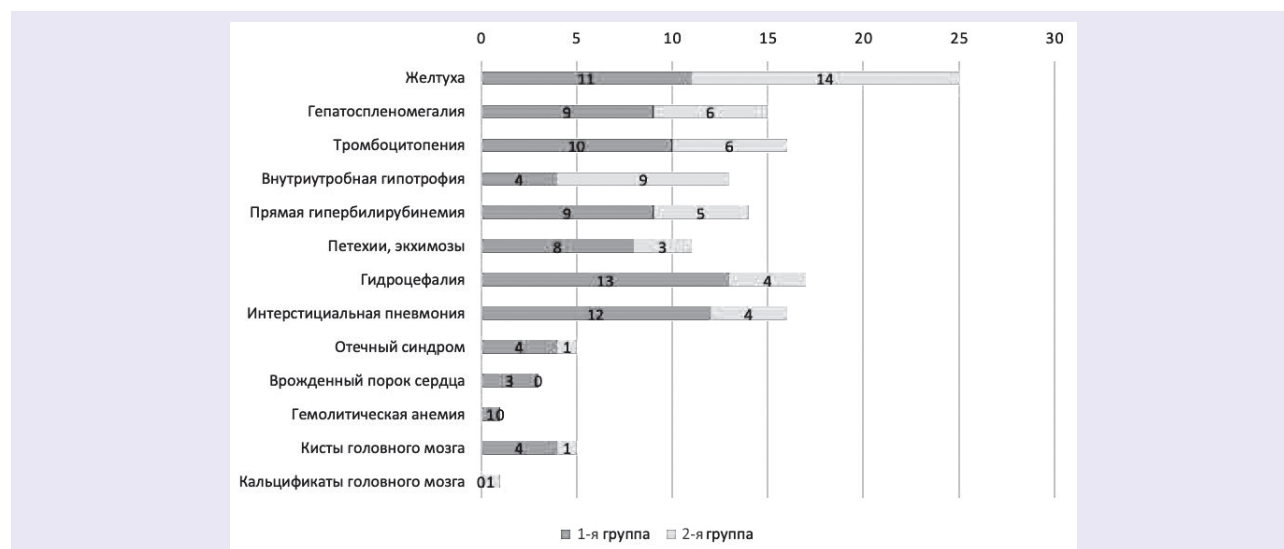


Рис. 1. Клинические проявления TORCH-синдрома у недоношенных с цитомегаловирусной инфекцией в зависимости от массы тела при рождении. Составлено авторами.

Fig. 1. Clinical manifestations of TORCH syndrome in premature infants with CMVI, depending on body weight at birth. Composed by the authors.

Выявлено, что у доношенных пациентов статистически значимо чаще, чем у недоношенных, встречалась гемолитическая анемия, кальцификаты головного мозга и врожденные пороки сердца (табл. 2). Гемолитическая анемия как проявление TORCH-синдрома на фоне цитомегаловирусной инфекции обнаруживалась у 14 (51,8%) доношенных. Иммунный ответ организма на инфекцию возникает в присутствии вирусной репликации при цитомегаловирусной инфекции еще внутриутробно и у доношенных детей оказывается более продолжительным, чем у преждевременно родившихся детей. В результате формируются иммунные комплексы, которые воздействуют на мембрану эритроцитов, обуславливая внутрисосудистый гемолиз. По-видимому, в силу уменьшения продолжительности беременности при рождении недоношенного ребенка этот процесс наименее выражен, поэтому гемолитическая анемия встречается статистически значимо реже. Для гемолитической анемии у пациентов было характерно наличие анемии и желтухи с увеличением уровня неконъюгированного билирубина.

Кальцификаты головного мозга были выявлены у 11 (40,7%) доношенных по данным УЗИ. У 9 пациентов отмечена преимущественно перивентрикулярная локализация кальцификатов в головном мозге. Значительно реже кальцификаты обнаруживались более диффузно в других областях мозга (таламус – 1 пациент, рейлевые островки – 1). Причина возникновения кальцификатов обусловлена следующими обстоятельствами. Известно, что при цитомегаловирусной инфекции поражаются клетки серого, белого вещества и сосудистого (хориоидального) сплетения. При внутриклеточной локализации вируса возникает инфильтративно-пролиферативный процесс в головном мозге. По-видимому, в некоторых случаях пациенты внутриутробно перенесли фокальный энцефалит и периепендиматит. Обратное развитие внутриутробно перенесенного энцефалита у некоторых детей сопро-

вождалось формированием кальцификатов в головном мозге. Другим возможным патогенетическим фактором для возникновения кальцификатов мог быть перенесенный и текущий васкулит. Выявленные патологические изменения у пациентов в некоторых случаях ассоциировались с такими выраженными клиническими расстройствами, как гидроцефалия (4 пациента) и микроцефалия (1 пациент).

Статистически значимо чаще у доношенных детей встречались врожденные пороки сердца (37%) как клинический критерий TORCH-синдрома. Эти пороки относятся к заболеваниям мультифакториальной этиологии, однако в настоящее время имеются изменения в рейтинге факторов риска их развития. В частности, среди тератогенных причин одно из ведущих мест занимают вирусные инфекции, перенесенные во время беременности. При этом наибольшее влияние на формирование врожденных пороков сердца оказывает врожденная цитомегаловирусная инфекция [22]. У обследованных доношенных пациентов с врожденными пороками сердца чаще всего отмечались дефекты межжелудочковой перегородки (8 детей), значительно реже – дефект межпредсердной перегородки (1) и открытый артериальный проток (1). В любом случае при наличии врожденного порока сердца в сочетании с другими клиническими проявлениями TORCH-синдрома необходимо проводить дополнительное исследование для исключения врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных.

Заключение

Выявлены клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной острой цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении. У детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у детей с низкой массой тела, встреча-

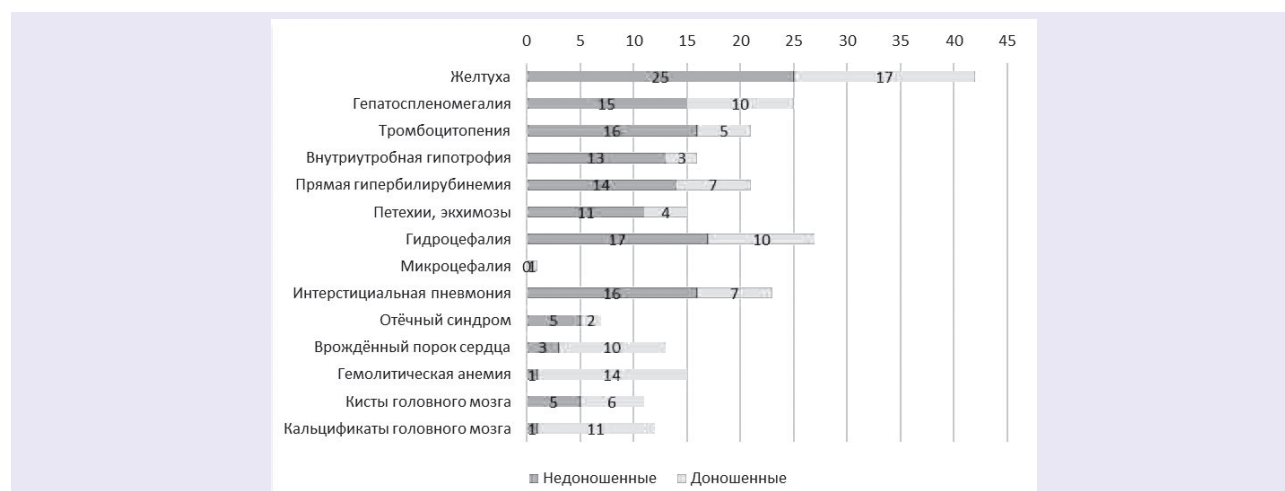


Рис. 2. Клинические проявления TORCH-синдрома у недоношенных и доношенных новорожденных с ЦМВИ. Составлено авторами.

Fig. 2. Clinical manifestations of TORCH syndrome in premature and full-term infants with CMVI. Composed by the authors.

Таблица 2. Частота клинических проявлений TORCH-синдрома при цитомегаловирусной инфекции у недоношенных и доношенных детей

Table 2. Frequency of clinical manifestations of TORCH syndrome in cytomegalovirus infection in premature and full-term infants

Клинические проявления TORCH-синдрома	Недоношенные (n=43)	Доношенные (n=27)	Критерий χ^2
Желтуха	25 (58,1%)	17 (62,9%)	0,161
Гепатоспленомегалия	15 (34,8%)	10 (37%)	0,033
Тромбоцитопения	16 (37,2%)	5 (18,5%)	2,759
Внутриутробная гипотрофия	13 (30,2%)	3 (11,1%)	3,439
Прямая гипербилирубинемия	14 (32,5%)	7 (25,9%)	0,347
Петехии, экхимозы	11 (25,5%)	4 (14,8%)	1,142
Гидроцефалия	17 (39,5%)	10 (37%)	0,044
Микроцефалия	0	1 (3,7)	1,616
Интерстициальная пневмония	16 (37,2%)	7 (25,9%)	0,957
Отечный синдром	5 (11,6%)	2 (7,4%)	0,328
Врожденный порок сердца	3 (6,9%)	10 (37%)*	9,911
Гемолитическая анемия	1 (2,3%)	14 (51,8%)*	24,163
Кисты головного мозга	5 (11,6%)	6 (22,2%)	1,406
Кальцификаты головного мозга	1 (2,3%)	11 (40,7%)*	17,232

Примечание. * — связь между факторным и результативным признаками статистически значима ($p < 0,05$).

лись гидроцефалия и интерстициальная пневмония. При этом следует учитывать, что в некоторых случаях причиной гидроцефалии могут быть внутрижелудочковые кровоизлияния II и III степени, которые сопровождаются дилатацией боковых желудочков. Необходимо принимать во внимание, что в случае диагностики интерстициальной пневмонии не исключается ее бактериальная этиология.

У доношенных пациентов с массой тела более 2500 г. статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у недоношенных, встречались гемолитическая анемия, кальцификаты головного мозга и врожденные пороки сердца. Гемолитическая анемия регистрировалась у 51,8% доношенных детей в результате внутрисосудистого гемолиза эритроцитов.

Для доношенных (40,7%) по сравнению с недоношенными (2,3%) детьми при врожденной цитомегаловирусной инфекции характерно образование и перивентрикулярное расположение кальцификатов в головном мозге. По-видимому, некоторые пациенты внутриутробно перенесли энцефалит и в дальнейшем в результате пролиферативных процессов в головном мозге возникли участки обызвествления.

Статистически значимо чаще у доношенных по сравнению с недоношенными детьми встречались врожденные пороки сердца. Поэтому у новорожденных с врожденными пороками сердца и наличием других клинических проявлений TORCH-синдрома необходимо исключать врожденную цитомегаловирусную инфекцию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bialas K.M., Swamy G.K., Permar S.R. Perinatal Cytomegalovirus Infections: Epidemiology, Prevention, and Treatment. NeoReviews 2015; 16 (4): e231–e235. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.16-4-e231>.

2. Reider F., Steininger C. Cytomegalovirus vaccine: phase II clinical trial results. Clin Microbiol Infect 2014; 20(5): 95–102. DOI: 10.1111/1469-0691.12449

3. James S.H., Kimberlin D.W. Advances in the Prevention and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection. Curr Opin Pediatr 2016; 28(1): 81–85. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000305

4. Walker S.P., Palma-Dias R., Wood E.M., Shekleton P., Giles M.L. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13: 96: DOI: 10.1186/1471-2393-13-96

5. Pooz P. Неонатология. Практические рекомендации, пер. с нем. М.: Медицинская литература, 2011; 592. [Roos R. Neonatology. Practical recommendations, trans. from German. Moscow: Meditsinskaya literatura, 2011; 592. (in Russ.)]

6. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. М.: ГУО ВУНМЦ Минздрава РФ, 2002; 100. [Protocols for the diagnosis, treatment and prevention of intrauterine infections in newborns. Moscow, 2002; 100. (in Russ.)]

7. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(1): 10–18. [Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Yu. Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment and prevention. Rossiyskiy vestnik

- perinatologii i pediatrii 2017; 62(1): 10–18. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18.
8. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Детские инфекции 2004; 1: 49–55. [Orekhov K.V., Golubeva M.V., Barycheva L.Yu. Congenital cytomegalovirus infection. Detskie infektsii 2004; 1: 49–55. (in Russ.)]
 9. Неонатология. Т. 2. Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингама, Ф.Г. Эяля; пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015; 864. [Neonatology. Vol. 2. T.L. Gomell, M.D. Cunningham, F.G. Eyal (eds); trans. From English. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2015; 864. (in Russ.)]
 10. Холоднова Н.В., Мазанкова Л.Н., Вольтер А.А., Турина И.Е. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции. Детские инфекции 2019; 18(3): 46–52. [Kholodnova N.V., Mazankova L.N., Voltaire A.A., Turina I.E. A modern view of the problem of congenital cytomegalovirus infection. Detskie infektsii 2019; 18(3): 46–52. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52
 11. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Потехина Т.В., Гурская А.С. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи). Педиатрическая фармакология 2018; 15(2): 168–174. [Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Potekhina T.V., Gurskaya A.S. Cytomegalovirus infection in children of the first months of life: course options, modern approaches to therapy (clinical cases). Pediatricheskaya farmakologiya 2018; 15(2): 168–174. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v15i2.1873.
 12. Шахильдян В.И. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучения 2017; 3: 70–82. [Shahgildyan V.I. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniya 2017; 3: 70–82. (in Russ.)]
 13. Кирилочев О.К., Кибирова А.И., Каширская Е.И. Современное состояние проблемы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных. Астраханский медицинский журнал 2015; 2: 6–17. [Kirilochev O.K., Kibirova A.I., Kashirskaya E.I. Current status of the problem of cytomegalovirus infection in newborns. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2015; 2: 6–17. (in Russ.)]
 14. Вайнштейн Н.П., Британишская Е.А., Кривова Н.А., Митина Ю.Ю., Матвеева Т.В. Клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенного ребенка. Неонатология: новости, мнения, обучения 2017; 2: 99–106. [Weinstein N.P., Britanishskaya E.A., Krivova N.A., Mitina Yu.Yu., Matveeva T.V. A clinical case of congenital cytomegalovirus infection in a premature baby. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniya 2017; 2: 99–106. (in Russ.)]
 15. Джумагазиев А.А., Джальмухамедова Э.И., Райский Д.В. Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста. Астраханский медицинский журнал 2014; 9(1): 8–23. [Dzhumagaziev A.A., Dzhal'mukhamedova E.I., Raysky D.V. Cytomegalovirus infection: effects on the health of young children. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2014; 9(1): 8–23. (in Russ.)]
 16. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей. Вестник современной клинической медицины 2013; 6(1): 31–33. [Kochkina S.S., Sitnikova E.P. Clinical “masks” of congenital cytomegalovirus infection in children. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2013; 6(1): 31–33. (in Russ.)]
 17. Swanson E.C., Schleiss M.R. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. Pediatr Clin North Am 2013; 60(2): 335–349. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.008
 18. Williams E.J., Kadambari S., Berrington J.E., Luck S., Atkinson C., Walter S. et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014; 99(3): F230–236. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305276.
 19. Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2011; 622. [Polin R.A., Spitzer A.R. Secrets of Neonatology and Perinatology. Transl from English. Moscow: BINOM, 2011; 622. (in Russ.)]
 20. Руководство по педиатрии. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ. Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. Пер. с англ. М.: Медицина, 1987; 504. [Guide to pediatrics. Diseases of the fetus and newborn, congenital metabolic disorders. R.E. Berman, V.K. Vogan (eds). Trans. from English. Moscow: Meditsina, 1987; 504. (in Russ.)]
 21. Volpe J.J. Neurology of the newborn. Philadelphia: W.B. Saunders, 2008; 1094.
 22. Кашуба Э.А., Чехова Ю.С., Горбатилов К.В., Дроздова Т.Г., Тотолин И.С., Антонова М.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция и врожденная патология сердца у детей. Журнал инфектологии 2019; 11(2): 71–79. [Kashuba E.A., Chekhova Yu.S., Gorbatikov K.V., Drozdova T.G., Totolin I.S., Antonova M.V. et al. Cytomegalovirus infection and congenital heart disease in children. Zhurnal infektologii 2019; 11(2): 71–79. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-71-79.

Поступила: 03.08.20

Received on: 2020.08.03

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Эффективность препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината при ингаляционном лечении детей с риносинуситом

М.Р. Богомильский¹, Е.Ю. Радциг¹, Н.Д. Пивнева², В.Е. Куянова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Effectiveness of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in inhalation treatment of children with rhinosinusitis

M.R. Bogomilskiy¹, E.Yu. Radtsig¹, N.D. Pivneva², V.E. Kuyanov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В статье оценена эффективность ингаляционного способа введения комплексного препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината по сравнению с перорально назначенным системным антибиотиком в комплексном лечении при неосложненном риносинусите в амбулаторных условиях.

Характеристика детей и методы исследования. В проспективное одноцентровое рандомизированное пилотное открытое сравнительное исследование включили пациентов (61 ребенок в возрасте от 3 до 9 лет) с острым риносинуситом, соответствующих критериям включения. Детям 1-й группы назначали тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (0,125 мг на ингаляцию 2 раза в день), а пациенты 2-й группы получали амоксициллина клавуланат в возрастной дозировке из расчета 40–45 мг/кг перорально 2 или 3 раза в день. На каждом из визитов (день 0 и день 7–8) оценивали такие симптомы, как состояние носового дыхания и данные риноскопии (отек, гиперемия слизистой оболочки и выделения в полости носа) по 10-балльной визуальной аналоговой шкале. При повторном осмотре (день 7–8) оценивали эффективность проведенного лечения (выздоровление/улучшение/излечение), длительность лечения (в днях) и число принимаемых одномоментно препаратов, а также переносимость лечения по наличию/отсутствию нежелательных или побочных явлений на фоне их применения. Статистическую обработку полученных данных выполняли средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модуля Scipy. Результаты. На момент включения в исследование (день 0) состояние пациентов в обеих группах было сопоставимо ($p>0,05$). Сравнение различий по оценке состояния пациентов в день 0 и день 7–8 выявило лечебный эффект в обеих группах по всем изучаемым симптомам ($p<0,01$) и по длительности курса лечения ($p=0,2302$). Прием тиамфеникола глицината ацетилцистеината сокращал потребность в применении других препаратов в комплексном лечении синусита ($p<0,001$). Оценка эффективности проведенного лечения показала, что результат в большинстве случаев был оценен как выздоровление. Ни у одного из наблюдаемых пациентов на фоне лечения не отмечено нежелательных побочных эффектов.

Выводы. Применение препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината (Флуимуцил-антибиотик ИТ) в виде ингаляций эффективно также, как и прием амоксициллина клавуланата, в лечении детей с острым неосложненным риносинуситом. Преимуществом назначения препарата в комплексном лечении при неосложненном риносинусите можно считать уменьшение необходимости приема дополнительных лекарственных средств ($p<0,001$).

Ключевые слова: дети, острый риносинусит, острый синусит, антибактериальная терапия, ингаляции, Флуимуцил-антибиотик ИТ.

Для цитирования: Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Куянова В.Е. Эффективность препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината при ингаляционном лечении детей с риносинуситом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 73–79. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-73-79

Синусит — довольно частая патология у детей и взрослых, как в стационарах, так и в амбулаторном звене. С 90-х годов XX века термин «риносинусит» прочно вошел в медицинскую лексику, закрепившись в европейских согласительных документах [1, 2], хотя по МКБ-10 воспали-

ние различных околоносовых пазух кодировалось и кодируется как «синусит» (верхнечелюстной, этмоидальный, фронтальный, сфеноидальный). Алгоритм ведения пациента с синуситом/риносинуситом описан в специализированных монографиях, учебниках, согласительных документах

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Богомильский Михаил Рафаилович — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-3581-1044 e-mail: mirabo1934@mail.ru

Радциг Елена Юрьевна — д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4613-922X

Куянова Вероника Евгеньевна — студентка VI курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8543-4745 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Пивнева Наталья Дмитриевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клини-

ческого института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-3673-9272 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2021; 66:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2021; 66:(1)

The article evaluates the effectiveness of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for inhalation versus systemic antibiotic for oral administration in complex treatment of uncomplicated rhinosinusitis in the outpatient conditions.

Characteristics of children and research methods. The prospective, single-center, randomized, pilot, open-label comparative study included 61 patients from 3 to 9 years old with acute rhinosinusitis meeting the inclusion criteria. Group 1: children were prescribed thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (0.125 mg per inhalation twice a day), Group 2: patients received amoxicillin clavulanate at an age-specific dosage of 40–45 mg/kg orally 2 or 3 times a day. At each visit (Day 0 and Day 7–8) the scientists assessed such symptoms as nasal breathing and rhinoscopy findings (edema, hyperemia of the mucous membrane and nasal discharge) on a 10-point visual analogue scale. At the repeated examination (Day 7–8), they assessed the effectiveness of the treatment (recovery/improvement/cure), the duration of treatment (in days) and the number of drugs taken simultaneously, as well as the tolerability of treatment by the presence/absence of undesirable or side effects. The Python language (Python 3.8.) was used for statistical processing of the obtained data. They used the built-in functions from the Scipy module for calculation.

Results. At the time of inclusion in the study (Day 0), the condition of the patients in both groups was comparable ($p > 0.05$). When comparing condition of the patients on Day 0 and Day 7–8 there was a therapeutic effect in both groups for all studied symptoms ($p < 0.01$) and for the duration of the treatment course ($p = 0.2302$). Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate reduced the need for other drugs in the complex treatment of sinusitis ($p < 0.001$). In most cases the result of treatment was assessed as recovery. None of the observed patients had undesirable side effects.

Conclusion. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (Fluimucil-antibiotic IT) in the form of inhalation is as effective as amoxicillin clavulanate for the treatment of children with acute uncomplicated rhinosinusitis. A decrease in the need to take additional drugs ($p < 0.001$) can be considered as the advantage of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in complex treatment for uncomplicated rhinosinusitis.

Key words: children, acute rhinosinusitis, acute sinusitis, antibacterial drugs, inhalation, Fluimucil – antibiotic IT.

For citation: Bogomilskiy M.R., Radtsig E.Yu., Pivneva N.D., Kuyanov V.E. Effectiveness of thiamphenicol glycinate acetylcyesteinate in inhalation treatment of children with rhinosinusitis. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2021; 66:(1): 73–79 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–73–79

[1–6], но в последнее время в отечественном здравоохранении основным регламентирующим лечебный процесс документом становятся клинические рекомендации профессиональных сообществ [7], выполненные по заказу и утвержденные Министерством здравоохранения РФ.

Одним из основных вопросов тактики ведения пациента с синуситом/риносинуситом является целесообразность назначения антибактериального препарата: данная патология входит в пятерку заболеваний, лидирующих по назначению антибактериальной терапии [1, 2, 7]. Европейские согласительные документы [1, 2] приводят сведения о первичном назначении антибактериальных препаратов врачами общей практики 85% пациентов и призывают отличать обычную острую респираторную инфекцию от острого поствирусного риносинусита. «Водоразделом» этих двух заболеваний считается усиление симптомов

через 5 дней от начала их появления или сохранение (без положительной динамики, несмотря на лечение) более 10 дней [1, 2]. EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) 2020 [2] приводит данные и о бактериальном риносинусите, который в том числе может служить показанием к назначению системной антибактериальной терапии (рис. 1).

Признаками потенциального бактериального синусита считают наличие по меньшей мере трех из следующих признаков: температура выше 38 °C, усиление симптомов («вторая волна»), односторонний характер поражения, сильные боли, повышение в крови уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [2].

Частота назначений антибиотиков зависит от степени тяжести (выраженности [1, 2]) симптомов заболевания. По данным EPOS 2020 [2], врачами общей практики, оториноларингологами и педиатрами

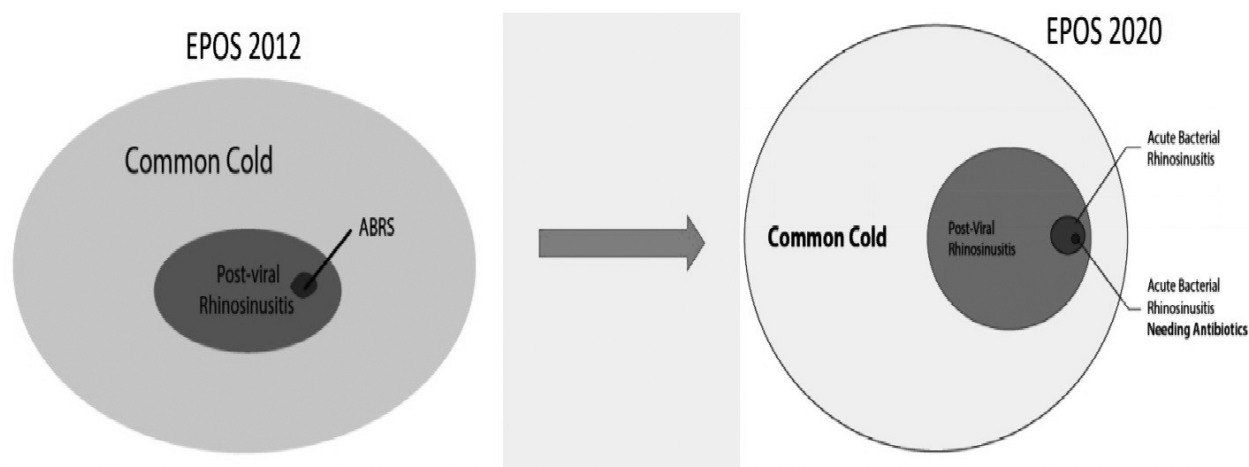


Рис. 1. Место острого бактериального риносинусита (по [2]).

Fig. 1. Acute bacterial sinusitis position (according [2]).

Таблица 1. Степени тяжести течения острого синусита (по [7])
Table 1. Acute sinusitis severity (according [7])

Степень тяжести	Симптомы
Легкая	Умеренно выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), не влияющие или незначительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Отсутствие головных болей в проекции околоносовых пазух. Отсутствие осложнений. Отсутствие лихорадочной реакции
Среднетяжелая	Температура не выше 38 °С. Выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Ощущение тяжести в области проекции околоносовых пазух, возникающее при движении головой или наклоне головы. Наличие осложнений в области среднего уха (острый средний отит). Отсутствие внутричерепных или орбитальных осложнений.
Тяжелая	Температура выше 38 °С. Выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Периодическая или постоянная боль в области проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении головой или наклоне головы. Наличие внутричерепных или орбитальных осложнений

антибиотики назначаются в 29,5% случае при легком течении риносинусита, в 39,2% – при умеренно выраженном и в 60,3% при сильно выраженных симптомах [2]. Для определения степени выраженности симптомов заболевания европейский согласительный документ продолжает использовать 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), где легкими считаются симптомы от 0 до 3 баллов, умеренными – более 3 до 7, а выраженными (тяжелыми) – более 7 баллов. Клинические рекомендации НМАО [7] приводят следующую градацию тяжести течения синусита (табл. 1).

Антибактериальная терапия показана при среднетяжелой или тяжелой форме острого синусита с учетом предполагаемого возбудителя или их комбинации, а при легкой форме – только в случае рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей и клинической симптоматики длительностью более 5–7 дней, а также при наличии тяжелой сопутствующей соматической патологии и у иммунокомпрометированных пациентов [7]. Рекомендуется также назначение местной (топической) антибактериальной терапии как в комплексе с системным применением антибиотиков, так и в качестве альтернативного метода лечения острых синуситов (при любой степени тяжести течения синусита). Важный аспект в выборе препарата для топической терапии заключается в возможности его использования в полости носа (интраназально) или введения в околоносовые пазухи (при пункции). Один из таких препаратов – комбинация тиамфеникола и ацетилцистеина (Флуимуцил-антибиотик ИТ), разрешенная также для ингаляционной терапии

острого синусита, в том числе в качестве монотерапии [7]. В состав препарата входит тиамфеникол, активный в отношении наиболее значимых в этиологии синусита бактериальных патогенов (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*), в том числе резистентных/полирезистентных к природным и полусинтетическим пенициллинам. Оригинальный N-ацетилцистеин (NAC), входящий в состав препарата, за счет свободной сульфгидрильной группы разрушает дисульфидные связи между молекулами гликопротеидов, снижая вязкость секрета и облегчая его эвакуацию. Данное муколитическое действие не требует дополнительного назначения мукоактивных лекарственных средств. Важным практическим аспектом для педиатра и детского оториноларинголога является отсутствие возрастных ограничений к применению препарата.

Ингаляционный способ введения лекарственных средств считается одним из наиболее физиологичных, широко применяется в педиатрической практике в лечении различных заболеваний дыхательных путей. Насколько эффективна ингаляционная терапия острого неосложненного риносинусита у детей? В целом ряде работ оценивали это в сравнении с внутривоздушным введением антибиотиков [8, 9], с использованием специальных технологий (парисинус) для ингаляционной подачи лекарственных препаратов [10], с топическим антибактериальным препаратом (фузафунгин) в амбулаторной практике [11]. Данных о сравнении эффективности ингаляционной терапии флуимуцил-антибиотиком и приемом системного антибиотика в комплексном

лечении риносинусита в детской амбулаторной практике мы не нашли.

Поэтому целью данной работы была оценка эффективности ингаляционного способа введения комплексного препарата тиаμφеникола глицинат ацетилцистеината в сравнении с перорально назначенным системным антибиотиком в комплексном лечении детей с острым неосложненным риносинуситом в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое рандомизированное пилотное открытое сравнительное исследование, выполненное на клинических базах кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова в период с марта по октябрь 2020 г., включали пациентов, соответствующих следующим критериям:

- возраст пациентов с рождения до 17 лет 11 мес 29 дней;
- обращение к оториноларингологу на амбулаторном приеме с жалобами на заложенность/выделения из носа (более 7 дней и менее 12 нед) и наличие клинических и рентгенологических признаков синусита;
- отсутствие показаний к госпитализации в профильное ЛОР-отделение стационара;
- согласие пациентов и/или их родителей/законных представителей с назначенным врачом медицинским вмешательством (в том числе лекарственными средствами);
- отсутствие данных о непереносимости основных и вспомогательных компонентов, входящих в состав назначенных препаратов.

Критерии исключения:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- обращение к оториноларингологу на амбулаторном приеме с жалобами на заложенность/выделения из носа (менее 7 дней или более 12 нед) и отсутствие клинических и рентгенологических признаков синусита;
- наличие показаний к госпитализации в профильное ЛОР-отделение стационара;
- отказ пациентов и/или их родителей/законных представителей от назначенного врачом медицинского вмешательства (в том числе лекарственными средствами);
- сведения о непереносимости основных или вспомогательных компонентов, входящих в состав назначенных препаратов

Всем, включенным в исследование, проводили обычный ЛОР-осмотр и рентгенографию околоносовых пазух. После этого пациенты с клиническими и рентгенологическими признаками синусита случайным образом были распределены на 2 группы наблюдения: детям 1-й группы назначали тиаμφеникола глицинат ацетилцистеинат (0,125 мг на ингаляцию 2 раза в день), а пациенты 2-й группы получали

амоксциллина клавуланат в возрастной дозировке из расчета 40–45 мг/кг перорально 2 или 3 раза в день. Дети обеих групп могли принимать топический деконгестант и раствор морской воды для интраназального применения, а пациенты 2-й группы еще и мукоактивный препарат (или препарат комплексного действия с мукоактивным эффектом).

На каждом из визитов (день 0 и день 7–8) оценивали следующие симптомы:

- состояние носового дыхания – по 10-балльной ВАШ;
- данные риноскопической картины (наличие отека, гиперемии слизистой оболочки и выделений в полости носа) – по 10-балльной ВАШ.

При повторном осмотре (день 7–8) оценивали эффективность проведенного лечения (выздоровление–улучшение–излечение), длительность лечения (в днях) и число принимаемых одномоментно препаратов, а также переносимость лечения, оцениваемую по наличию/отсутствию нежелательных или побочных явлений на фоне лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модуля Scipy. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка. Проверка показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

Номинальные данные описывали с указанием абсолютных и относительных (%) значений. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение номинальных данных осуществляли при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для сравнения несвязанных выборок в отсутствие признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся W-критерий Вилкоксона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Под наблюдением находился 61 пациент (33 мальчика и 28 девочек) в возрасте от 3 до 9 лет, соответствующий условиям включения. Медиана возраста в 1-й группе (флуимуцил-ИТ) составляла 9 [7; 11] лет, во 2-й группе (амоксциллина

клавуланат) – 10 [8; 12] лет. Статистически значимых возрастных ($p=0,0776$) и гендерных ($p=0,3741$) различий в группах не выявлено.

На момент включения в исследование (день 0) состояние пациентов в обеих группах было сопоставимо: статистически значимого различия не было обнаружено ($p>0,05$) (табл. 2). Исключение составил симптом «Отделяемое в среднем носовом ходе» ($p=0,0296$); его оценка статистически значимо выше у пациентов, которым был назначен системный антибиотик амоксициллина клавуланат (2-я группа). Сравнение различий по оценке состояния пациентов в день 0 и день 7–8 (см. табл. 2) показало, что лечение, назначенное пациентам обеих групп, дало лечебный эффект: статистически значимое различие ($p<0,01$) отмечено по всем изучаемым симптомам у всех пациентов (рис. 2).

Сравнение длительности курса лечения показало, что медиана данного показателя составляла 7 дней в обеих группах (в 1-й группе [5,5; 8,0] дня, во 2-й группе – [6,0; 7,0] дня). Таким образом, статисти-

чески значимых различий не выявлено (критерий Манна–Уитни; $p=0,2302$).

В 1-й группе (Флуимуцил-антибиотик ИТ) суммарное число принимаемых препаратов колебалось от 2 до 3 (медиана 3,0), во 2-й группе – от 3 до 4 (медиана 4,0), различие статистически значимо (критерий Манна–Уитни; $p<0,001$). Пациенты 1-й группы принимали дополнительно топический деконгестант и/или раствор морской воды для интраназального применения, а пациенты 2-й группы – топический деконгестант, раствор морской воды для интраназального применения и мукоактивный препарат (или препарат комплексного действия с мукоактивным эффектом).

Оценка эффективности проведенного лечения пациентами/их родителями/законными представителями и врачами совпала и показала, что результат в большинстве случаев был оценен как «выздоровление» (рис. 3). Ни у одного из наблюдаемых пациентов на фоне лечения не было отмечено нежелательных побочных эффектов.

Таблица 2. Сравнение эффективности лечения по оценке состояния пациентов в День 0 и День 7–8 в группах сравнения, баллы ВАШ

Table 2. Comparison of the effectiveness of treatment by assessing the condition of patients on Day 0 and Day 7–8 in the comparison groups, points VAS

Оцениваемый симптом	День 0	Критерий	p (группы друг к другу по состоянию в день 0)	День 7–8	Критерий		p (по каждому показателю в группе для дней 0 и 7)	
	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=30)			1-я группа (n=31)	2-я группа (n=30)		
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]			Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]		
Заложенность носа	8,0 [8,0; 9,0]	8,0 [8,0; 9,0]	Манна–Уитни	0,3616	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	Вилкоксона	<0,001
Выделения из носа	8,0 [7,5; 9,0]	8,0 [7,0; 9,0]	Манна–Уитни	0,4302	1,0 [0,5; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	Вилкоксона	<0,001
Храп	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [5,0; 7,75]	Манна–Уитни	0,2521	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	Вилкоксона	<0,001
Кашель	5,0 [4,5; 6,0]	5,0 [4,25; 5,75]	Манна–Уитни	0,4482	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	Вилкоксона	<0,001
Гиперемия слизистой оболочки полости носа	8,0 [7,5; 9,0]	8,0 [7,25; 9,0]	Манна–Уитни	0,4878	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	Вилкоксона	<0,001
Наличие выделений	8,0 [7,5; 9,0]	8,0 [7,0; 9,0]	Манна–Уитни	0,3892	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	Вилкоксона	<0,001
В среднем носовом ходе	6,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,25; 8,75]	Манна–Уитни	0,0296*	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	Вилкоксона	<0,001
В общем носовом ходе	5,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 6,0]	Манна–Уитни	0,2652	1,0 [0,5; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	Вилкоксона	<0,001
Отек слизистой оболочки полости носа	8,0 [8,0; 9,0]	8,0 [7,0; 9,0]	Манна–Уитни	0,4006	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	Вилкоксона	<0,001

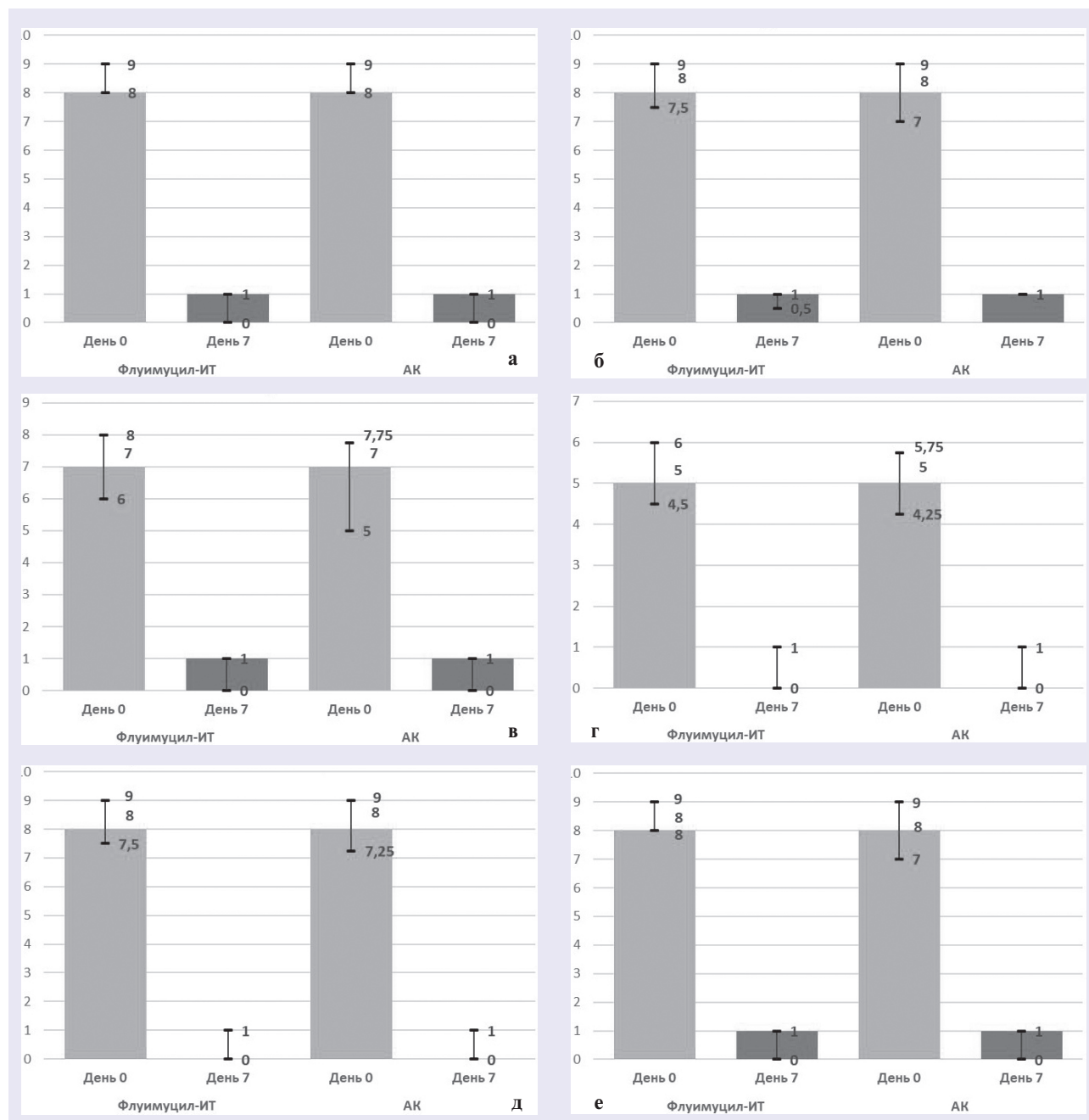


Рис. 2. Динамика симптомов острого синусита у пациентов в группах сравнения.

а – заложенность носа; б – выделения из носа; в – храп; г – кашель; д – гиперемия слизистой оболочки полости носа; е – отек слизистой оболочки полости носа. АК – амоксициллин клавуланат.

Fig. 2. Acute sinusitis symptoms reduction in comparison groups.

а – nasal congestion (stiffness); б – nasal discharge (rhinorrhea); в – snoring; г cough; д – nasal mucosa hyperemia; е – nasal mucosa swelling. АК – amoxicillin clavulanate.

Выводы

1. Применение препарата тиамфеникола глицината цистеината в виде ингаляций эффективно так же, как и прием амоксициллина клавуланата в лечении детей с острым неосложненным риносинуситом. В сравниваемых группах статистически значимое различие отмечено по всем изучаемым симптомам до и после лечения ($p < 0,01$). Оценка эффективности лечения не имеет статистически

значимого различия между группами ($p = 0,9695$) при сопоставимой ($p = 0,2302$) длительности курсового лечения.

2. Преимуществом назначения препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината (Флуимуцил-антибиотик ИТ) в комплексном лечении неосложненного риносинусита у детей можно считать уменьшение необходимости приема дополнительных лекарственных средств ($p < 0,001$).

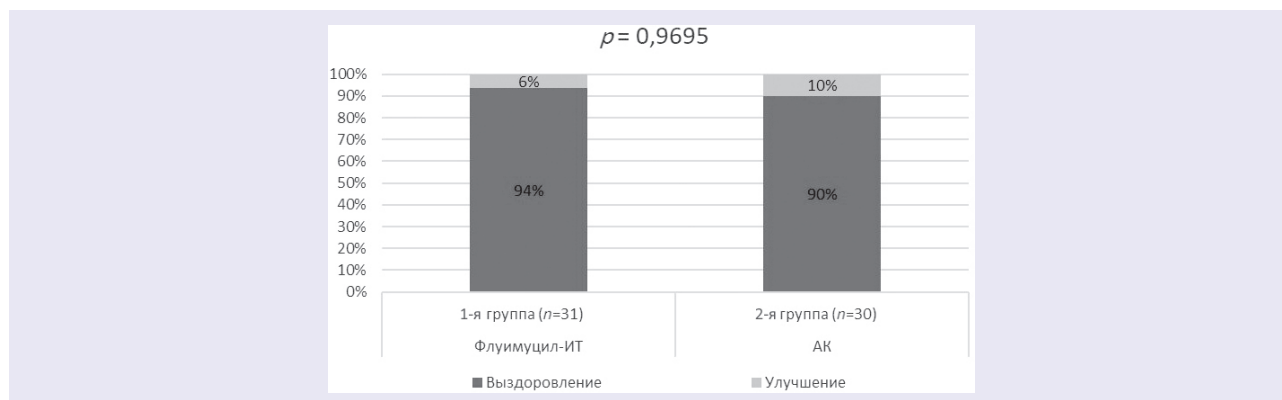


Рис. 3. Эффективность лечения в группах сравнения. АК — амоксициллина клавуланат.

Fig. 3. Treatment efficacy in comparison groups. АК — amoxicillin clavulanate.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1): 1–12. DOI: 10.4193/Rhino50E2
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58(Suppl S29): 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
3. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 576. [Bogomil'skij M.R., Chistyakova V.R. Children's otorhinolaryngology. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2012; 576. (in Russ.)]
4. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте. Национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 544. [Diseases of the ear, nose and throat in children. National leadership. M.R. Bogomil'sky, V.R. Chistyakova (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 544. (in Russ.)]
5. Оториноларингология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 1012. [Otorhinolaryngology. National leadership. V.T. Palchun (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 1012. (in Russ.)]
6. Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю., Селькова Е.П. Болезни уха, горла и носа при ОРЗ у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 128. [Bogomil'skij M.R., Radcig E.Yu., Sel'kova E.P. Diseases of the ear, throat and nose in children with acute respiratory infections. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 128. (in Russ.)]
7. Клинические рекомендации НМАО «Острый синусит». Санкт-Петербург: Полифорум-групп, 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf> Ссылка активна на 22.11.2020. [Clinical recommendations of NMAO "Acute sinusitis". Saint Petersburg: Polifo-
- rum-group, 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf> The link is active on 22.11.2020. (in Russ.)]
8. Балясинская Г.Л., Минасян В.С., Качкаева Е.Д. Опыт применения ринофлуимуцила и флуимуцила-антибиотика при лечении синуситов у детей. В кн.: Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов. Сборник трудов сотрудников кафедры. М., 2001; 162–164. [Baljasinskaja G.L., Minasjan V.S., Kachkaeva E.D. Experience of using rhinofluimucil and fluimucil-an antibiotic in the treatment of sinusitis in children. In: Topical issues of children's otorhinolaryngology and pharmacotherapy of ENT diseases. Proc. of the Department staff. Moscow, 2001; 162–164. (in Russ.)]
9. Балясинская Г.Л., Богомилский М.Р., Люманова С.Р. Опыт применения топических муколитических препаратов в лечении острых риносинуситов у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2005; 84(6): 60–64. [Baljasinskaja G.L., Bogomil'skij M.R., Ljumanova S.R. Experience in the use of topical mucolytic drugs in the treatment of acute rhinosinusitis in children. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2005; 84(6): 60–64. (in Russ.)]
10. Геппе Н.А., Малявина У.С., Дронов И.А., Титова Е.Л. Новая технология в лечении риносинуситов у детей. Доктор.ру 2010; 1 (52): 7–10. [Geppe N.A., Maljavina U.S., Dronov I.A., Titova E.L. New technology in the treatment of rhinosinusitis in children. *Doctor.ru* 2010; 1(52): 7–10. (in Russ.)]
11. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. О возможностях небулайзерной терапии в лечении острых риносинуситов у детей. Российская оториноларингология 2013; 4(65): 160–163. [Karpova E.P., Tulupov D.A. On the possibilities of nebulizer therapy in the treatment of acute rhinosinusitis in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya (Russian otorhinolaryngol)* 2013; 4(65): 160–163. (in Russ.)]

Поступила: 05.10.20

Received on: 2020.10.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Состояние липидного обмена и антиоксидантный статус при экзогенно-конституциональном ожирении у девушек Бурятии

Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.В. Рычкова, Л.А. Гребенкина, Н.В. Семенова, С.И. Колесников

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Lipids metabolism and antioxidant status in exogenous constitutional obesity in girls of Buryatia

L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, L.V. Rychkova, L.A. Grebenkina, N.V. Semenova, S.I. Kolesnikov

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Исследование патогенетических звеньев формирования подросткового ожирения в настоящее время приобретает все большую значимость по причине частого усугубления заболевания во взрослом возрасте. Представляется очевидным, что серьезного прогресса в исследовании патогенеза данного процесса можно достичь, изучив молекулярные механизмы формирования ожирения в детско-подростковом возрасте. Индивидуальный подход в диагностике и лечении ожирения подразумевает учет различных факторов, в том числе принадлежности пациента к определенной национальности. В последние десятилетия среди представителей монголоидной расы отмечается рост заболеваемости ожирением, еще недавно не характерного для данной расовой группы. В связи с изложенным целью исследования состояла в анализе состояния липидного обмена и уровня антиоксидантных компонентов у девушек бурятского этноса с экзогенно-конституциональным ожирением I степени. Обследованы 44 девушки с экзогенно-конституциональным ожирением I степени и 48 практически здоровых девушек-подростков (группа сравнения) такого же возраста. Все обследуемые по этнической принадлежности относились к бурятскому этносу. В работе использовались спектрофотометрические и флуориметрические методы исследования. Выявлено, что наличие экзогенно-конституционального ожирения у девушек-подростков сопровождается развитием дислипидемии (повышенные концентрации общего холестерина, триацилглицеролов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, повышение коэффициента атерогенности, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности), а также дефицитом компонентов антиоксидантной защиты (сниженные уровни α -токоферола, ретинола, активности супероксиддисмутазы и глутатион-S-трансферазы). Полученные результаты позволяют расширить представления о патофизиологических механизмах подросткового ожирения и разработать индивидуальные подходы к лечению данного состояния.

Ключевые слова: дети, девушки, ожирение, липиды, антиоксиданты, Бурятия.

Для цитирования: Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Колесников С.И. Состояние липидного обмена и антиоксидантный статус при экзогенно-конституциональном ожирении у девушек Бурятии. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 80–86. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-80-86

The study of adolescent obesity and pathogenic factors of its development is getting more and more important as the disease aggravates in adulthood. The serious progress in the study of the pathogenesis of this process can be achieved by analyzing the molecular mechanisms of the obesity development in childhood and adolescence. An individual approach to the diagnosis and treatment of obesity includes various factors, including the patient's nationality. In recent decades there is an increase in the incidence of obesity among the representatives of the Mongoloid race, which is not characteristic of this racial group. Thus, the aim of the study was to analyze the state of lipid metabolism and the level of antioxidant components in the Buryat girls with exogenous constitutional obesity of the 1st degree. The authors examined 44 girls with exogenous constitutional obesity of the 1st degree and 48 practically healthy adolescent girls (comparison group) of the same age. All the girls belonged to the Buryat ethnic group. They used spectrophotometric and fluorometric research methods. The study revealed that exogenous constitutional obesity in adolescent girls is accompanied by the development of dyslipidemia (increased concentrations of total cholesterol, triacylglycerols, very low density lipoprotein cholesterol, an increase in the atherogenic coefficient, a decreased level of high density lipoprotein cholesterol), as well as a deficiency of antioxidant defense components (decreased levels α -tocopherol, retinol, activity of superoxide dismutase and glutathione-S-transferase). These results expand the understanding of the pathophysiological mechanisms of adolescent obesity and develop individual approaches to the treatment of this condition.

Key words: children, girls, obesity, lipids, antioxidants, Buryatia.

For citation: Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Kolesnikov S.I. Lipids metabolism and antioxidant status in exogenous constitutional obesity in girls of Buryatia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(1): 80–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-80-86

Экзогенно-конституциональная форма — наиболее распространенная в структуре ожирения, характеризуется выраженным дисбалансом между потребляемыми калориями и их расходом [1]. В связи с полиэтиологичностью заболевания при данной форме ожирения требуется одновременно ком-

плексный и индивидуальный подход в лечении. Особого внимания заслуживают пациенты подросткового возраста, так как зачастую страдают заболеванием и во взрослом возрасте, с развитием различного рода осложнений, в том числе тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Среди подростков экзогенно-

конституциональная форма ожирения наиболее распространена у девочек. Основными предикторами подросткового ожирения помимо наследственных факторов служат гиподинамия, дисбаланс энергетического обмена, отягощенный семейный анамнез, психоэмоциональное напряжение [3, 4].

Исследование патофизиологических механизмов формирования ожирения в настоящее время приобретает все большую значимость. Установлено, что ожирение связано с хроническим воспалением жировой ткани, активацией провоспалительных реакций, дислипидемией, развитием окислительного стресса и т.д. [5, 6]. Следствием прогрессирования окислительного стресса является накопление в организме цитотоксических соединений, в том числе эндогенных альдегидов, выступающих в качестве медиаторов повреждения и провоцирующих характерные сдвиги в обмене веществ [5, 7, 8]. Особую роль в данном случае может играть снижение мощности многокомпонентной антиоксидантной системы организма, состоящей из факторов ферментативной и неферментативной природы [9]. К числу сильнейших антиоксидантов экзогенного происхождения относят жирорастворимые витамины — α -токоферол и ретинол, эндогенного — глутатион и ферменты, обеспечивающие его функционирование [10, 11]. Недостаточная активность антиоксидантных компонентов и соответствующее неконтролируемое увеличение содержания свободнорадикальных продуктов могут играть решающую роль в развитии дизадаптивных реакций в условиях патологического процесса [12–14].

Индивидуальный подход в лечении ожирения подразумевает учет различных факторов, в том числе принадлежности пациента к определенной национальности [15, 16]. В последние десятилетия среди представителей монголоидной расы отмечается рост заболеваемости ожирением, еще недавно не характерного для данной расовой группы. Так, в Китае

число заболевших детей составляет уже более 15 млн и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению [15]. Исследования установили, что кардиометаболические осложнения при ожирении среди азиатов формируются при меньших значениях избытка массы тела; а подростки-китайцы имеют значительно более высокий процент жира, чем подростки — представители европеоидной расы [17, 18]. Среди подростков-монголоидов, проживающих на территории Российской Федерации, также обнаружены определенные особенности течения заболевания, в том числе касающиеся характерных для данного этноса предикторов [19]. При этом недостаточно сведений о биохимических характеристиках у подростков-монголоидов с экзогенно-конституциональным ожирением. В связи с этим целью настоящего исследования был анализ состояния липидного обмена и уровня антиоксидантных компонентов у девушек бурятского этноса с экзогенно-конституциональным ожирением I степени.

Характеристика детей и методы исследования

Были обследованы 44 девушки бурятского этноса подросткового возраста (средний возраст $14,26 \pm 2,31$ года) с экзогенно-конституциональным ожирением I степени (основная группа). В качестве контрольной группы были использованы данные 48 практически здоровых девушек-подростков того же этноса и возраста (средний возраст $14,25 \pm 2,42$ года). Набор субъектов в группы производился в течение 2015–2016 гг. на территории сельских районов Республики Бурятия во время ежегодного планового осмотра. Измеряли рост (см), массу тела (кг), рассчитывали индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), число стандартных отклонений (standard deviation score, SDS) индекса массы тела, окружность талии (см), уровень систолического и диастолического артериального давления (мм рт. ст.), оценивали уровень глюкозы в крови натощак (ммоль/л).

Для диагностики I степени экзогенно-конституционального ожирения определяли показатель стандартного отклонения индекса массы тела с помощью программы Всемирной организации здравоохранения Antro Plus, 2009. Диагноз ожирения устанавливали при числе стандартных отклонений индекса массы тела более $+2,0$ (I степень) [1, 20]. Критерии включения в группу пациенток с экзогенно-конституциональным ожирением I степени: число стандартных отклонений индекса массы тела $2,0-2,5$; исключение на начало обследования или за 1 мес до него острых или обострения хронических заболеваний; наличие в двух поколениях — родителей одной национальности (буряты); постоянное проживание подростка на территории данного муниципального образования; подписание родителями или законными представителями, а также подростками старше 15 лет информированного согласия о включении в исследование. Критерии исключения из группы

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Колесникова Любовь Ильинична — акад. РАН, науч. рук. Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, ORCID: 0000-0003-3354-2992

e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Даренская Марина Александровна — д.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории патофизиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, ORCID: 0000-0003-3255-2013

Рычкова Любовь Владимировна — д.м.н., проф. РАН, член-корр. РАН, дир. Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, ORCID: 0000-0003-2910-0737

Гребенкина Людмила Анатольевна — д.б.н., зав. лабораторией патофизиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, ORCID: 0000-0002-1263-5527

Семенова Наталья Викторовна — д.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории патофизиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, ORCID: 0000-0002-6512-1335

Колесников Сергей Иванович — акад. РАН, гл. науч. сотр. Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, ORCID: 0000-0003-2124-6328

664003 Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

пациенток: задержка физического развития, дефицит массы тела, генетические и симптоматические формы ожирения, прием лекарственных средств, потенциально влияющих на массу тела и оцениваемые биохимические характеристики.

Материалом исследования служили плазма крови и гемолизат. Образцы крови для анализов брали из локтевой вены с учетом общепринятых требований.

Уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триацилглицеролов определяли с помощью наборов Сogma на автоматическом анализаторе ВТС-330 методом фотометрии. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности рассчитывали по формуле: холестерин липопротеинов низкой плотности = общий холестерин – (холестерин липопротеинов высокой плотности + холестерин липопротеинов очень низкой плотности), где уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности рассчитывался как холестерин липопротеинов очень низкой плотности = триацилглицерол/2,2. Коэффициент атерогенности, отражающий баланс между уровнем атерогенных и антиатерогенных липопротеинов, определяли по формуле коэффициент атерогенности = (общий холестерин – холестерин липопротеинов высокой плотности)/холестерин липопротеинов высокой плотности. Показатели липидного состава крови оценивали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России (2012) [21]. Согласно данным критериям повышенными уровнями считали общий холестерин >4,39 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности >2,84 ммоль/л, триацилглицерол >0,99 ммоль/л; высокими уровнями – общий холестерин >5,19 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности >3,34 ммоль/л, триацилглицерол >1,3 ммоль/л. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности <1,30 ммоль/л расценивали как низкий [21, 22].

Состояние системы антиоксидантной защиты оценивали по следующим показателям: общая антиокислительная активность крови, содержание α -токоферола, ретинола, активность супероксиддисмутазы, содержание восстановленного и окисленного глутатионов [23–26]. Активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы оценивали с помощью коммерческих наборов фирмы «Randox» (Великобритания). Измерения проводили на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-150 (Япония), который состоит из двух блоков: спектрофотометр UV-1650PC и спектрофлуориметр RF-1501.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2013 ред.) и одобрено комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка из протокола заседания №9 от 8.10.2014).

Для анализа полученных данных использовали статистический пакет программ Statistica 6.1

(«StatSoft Inc», США; правообладатель – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). Для определения нормальности распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде среднего значения (M), дисперсии (σ), медианы (Me), межквартильных интервалов [25-й процентиль; 75-й процентиль]. При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали параметрический критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости принимали равным 5% (0,05).

Результаты и обсуждение

Анализ антропометрических данных у девушек-подростков бурятского этноса с экзогенно-конституциональным ожирением показал статистически значимое увеличение основных показателей – массы тела ($p<0,0001$), индекса массы тела ($p<0,0001$), числа стандартных отклонений индекса массы тела ($p<0,0001$) и окружности талии ($p<0,0001$) у девушек-пациенток в сравнении с группой контроля (табл. 1). В отношении остальных клинических характеристик статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$).

В параметрах липидного обмена у девушек основной группы обнаруживались следующие изменения: повышенные уровни общего холестерина (в 1,22 раза; $p=0,0017$), триацилглицерола (в 2,16 раза; $p<0,0001$), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (в 3,13 раза; $p<0,0001$), сниженная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (в 1,26 раза; $p=0,0018$), увеличение интегрального показателя – коэффициента атерогенности (в 1,74 раза; $p<0,0001$) в сравнении с контролем (табл. 2). При этом частотный анализ параметров липидного состава крови в основной группе показал статистически значимое увеличение числа пациенток с дислипидемиями (табл. 3).

Компоненты антиоксидантной защиты у девушек основной группы в сравнении с контролем обнаруживали статистически значимые различия по уровню α -токоферола (в 1,41 раза ниже; $p=0,0262$), ретинола (в 1,12 раза ниже; $p=0,0306$), активности супероксиддисмутазы (в 1,28 раза ниже; $p=0,0004$), глутатионпероксидазы (в 1,8 раза выше; $p=0,0002$) и глутатион-S-трансферазы (в 1,71 раза ниже; $p<0,0001$; табл. 4).

Таким образом, анализ липидного обмена у девушек бурятского этноса с ожирением показал наличие в данной группе повышенных уровней ряда компонентов: общего холестерина, триацилглицеролов, липопротеинов очень низкой плотности, коэффициента атерогенности, а также сниженного уровня липопротеинов высокой плотности. Наличие дислипидемии у пациенток с ожирением подтверждалось и частотным анализом. Полученные результаты согласуются с данными о наличии дислипидемии

у больных с ожирением [4, 5, 22, 27]. Существенным фактором, влияющим на развитие дислипидемии в условиях ожирения, является неконтролируемое высвобождение жировой ткани, особенно висцеральной, свободных жирных кислот, которые в избытке поступают в портальную циркуляцию и печень [27]. В печени из свободных жирных кислот активно синтезируются триглицериды, что сопровождается повышением концентрации в крови липо-

протеинов очень низкой плотности и снижением содержания липопротеинов высокой плотности. Повышенные уровни свободных жирных кислот могут снижать экспрессию мРНК или активность липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетных мышцах [28]. Увеличение синтеза липопротеинов очень низкой плотности в печени может ингибировать липолиз хиломикронов, что способствует гипертриглицеридемии.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток бурятского этноса с экзогенно-конституциональным ожирением ($M \pm \sigma$, Me, квартили [25-й процентиль; 75-й процентиль])

	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=30)
Рост, см	161 $\pm$ 0,04 161 [160; 163]	162 $\pm$ 0,07 162 [156; 168]
Масса тела, кг	54,4 $\pm$ 5,49 54,2 [49,9; 57,2]	75 $\pm$ 8,02* 73,3 [67; 82]
ИМТ, кг/м ²	20,85 $\pm$ 1,59 20,73 [19,49; 22,3]	28,67 $\pm$ 2,13* 27,6 [26,9; 31,23]
SDS ИМТ	-0,06 $\pm$ 0,51 0,14 [-0,37; 0,39]	2,2 $\pm$ 0,7* 2,1 [2,01; 2,4]
Окружность талии, см	68,79 $\pm$ 3,07 68 [66,5; 72,5]	87,7 $\pm$ 12,29 * 91 [74,1; 98]
САД, мм рт. ст.	106,58 $\pm$ 8,54 110 [98,12; 111,23]	111,26 $\pm$ 9,91 104,87 [102,6; 115,8]
ДАД, мм рт. ст.	63,24 $\pm$ 4,2 64,38 [60,6; 65,74]	69,58 $\pm$ 6,92 65,21 [64,39; 72,56]
Глюкоза, ммоль/л	3,89 $\pm$ 0,62 3,61 [3,09; 4,56]	4,11 $\pm$ 0,66 3,74 [3,3; 5,2]

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями исследуемых групп ($p < 0,05$). ИМТ – индекс массы тела; SDS ИМТ – число стандартных отклонений индекса массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2. Уровень липидов в сыворотке крови и коэффициента атерогенности у девушек бурятского этноса с экзогенно-конституциональным ожирением ($M \pm \sigma$, Me, квартили [25-й процентиль; 75-й процентиль])

Table 2. The level of serum lipids and atherogenic coefficient in girls of the Buryat ethnic group with exogenous constitutional obesity ($M \pm \sigma$, Me, quartile [25th percentile; 75th percentile])

Показатели	Контроль	Девушки с экзогенно-конституциональным ожирением
ОХС, ммоль/л	3,73 $\pm$ 0,8 3,64 [3,11; 4,42]	4,55 $\pm$ 1,00* 4,89 [3,3; 5,3]
ТАГ, ммоль/л	0,7 $\pm$ 0,41 0,57 [0,34; 1,00]	1,51 $\pm$ 0,56* 1,77 [1,21; 1,89]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29 $\pm$ 0,28 1,31 [1,11; 1,42]	1,02 $\pm$ 0,31* 1,1 [0,9; 1,2]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,07 $\pm$ 0,7 1,99 [1,54; 2,5]	2,29 $\pm$ 0,78 2,3 [1,7; 2,95]
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,32 $\pm$ 0,19 0,26 [0,15; 0,45]	1,00 $\pm$ 0,45* 1,05 [0,59; 1,4]
КА	1,92 $\pm$ 0,54 1,78 [1,55; 2,23]	3,35 $\pm$ 1,71* 2,9 [1,85; 3,8]

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями исследуемых групп ($p < 0,05$). ОХС – общий холестерин; ТАГ – триацилглицерол; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

Аналогичные изменения зарегистрированы и в нашей выборке пациенток. Известно, что дислипидемия при ожирении обусловлена, в первую очередь, увеличением употребления пищи, богатой насыщенными жирными кислотами [29]. В данном случае можно говорить о негативной тенденции в пищевых привычках у девушек Бурятии, что, безусловно, влечет за собой резкое нарушение имеющихся механизмов метаболизма.

Антиоксидантный статус у девушек основной группы с ожирением также характеризовался негативными изменениями. В группе пациенток было зафиксировано значительное снижение содержания жирорастворимых витаминов и уменьшенные концентрации антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы и глутатион-S-трансферазы. Уста-

новлено, что неадекватная антиоксидантная защита, наряду с другими факторами — дислипидемией, гипергликемией, хроническим воспалением, гиперлептинемией и др., способствует развитию системного окислительного стресса при ожирении, причем данные факторы взаимодополняют друг друга [5]. Сочетанная недостаточность ряда антиоксидантов может способствовать нарушению активности зависящих от них ферментативных процессов и физиологических функций, течения адаптивных реакций. Так, даже незначительное падение активности фермента первой линии защиты — супероксиддисмутазы — служит важным сигналом сдвига реакций в сторону превалирования прооксидантных процессов [5, 9]. Сниженная активность глутатион-S-трансферазы у пациенток с ожирением также может иметь негативные послед-

Таблица 4. Антиоксидантный статус у девушек бурятского этноса с экзогенно-конституциональным ожирением ($M \pm \sigma$, Me , квартили [25-й процентиль; 75-й процентиль])

Table 4. The state of antioxidant status in girls of the Buryat ethnic group with exogenous constitutional obesity ($M \pm \sigma$, Me , quartile [25th percentile; 75th percentile])

Показатель	Контроль	Девушки с экзогенно-конституциональным ожирением
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	10,32±3,68 9,46 [7,6; 11,74]	11,54±5,13 10,34 [8,24; 13,57]
α-Токоферол, мкмоль/л	8,4±4,79 6,14 [5,5; 9,3]	5,96±2,23* 5,18 [4,22; 6,58]
Ретинол, мкмоль/л	0,56±0,11 0,55 [0,51; 0,64]	0,5±0,12* 0,49 [0,44; 0,55]
Активность СОД, усл.ед.	1,62±0,22 1,63 [1,55; 1,74]	1,27±0,46* 1,22 [1,00; 1,66]
GSH, ммоль/л	2,33±0,51 2,25 [1,91; 2,62]	2,23±0,57 2,12 [1,76; 2,78]
GSSG, ммоль/л	2,1±0,41 2,07 [1,86; 2,28]	2,03±0,59 2,08 [1,72; 2,52]
Активность глутатионпероксидазы, GSH/г Hb	853,5±307,84 733,6 [591; 1046]	1540,38±771,72* 1268 [1113; 1798]
Активность глутатион-S-трансферазы, ммоль/г Hb	1071,51±134,84 1087,45 [987,86; 188,93]	625,026±250,49* 584,84 [454,62; 761,29]
Активность глутатион-редуктазы, мкмоль/мл	71,93±9,13 71,1 [65,7; 78,3]	70,19±17,83 70,65 [59,1; 78,95]

Примечание. * — статистически значимые различия между показателями исследуемых групп ($p < 0,05$). СОД — супероксиддисмутаза; GSH — глутатион восстановленный; GSSG — глутатион окисленный.

Таблица 3. Частота выявления дислипидемий у девушек бурятского этноса с экзогенно-конституциональным ожирением (%)

Table 3. Dyslipidemia frequency in girls of the Buryat ethnic group with exogenous constitutional obesity (%)

Показатель	Уровни показателей			
	оптимальный	повышенный	высокий	низкий
ОХС	36	14	50	—
ТАГ	18	14	68 *	—
ХС ЛПВП	9	—	—	91 *
ХС ЛПНП	41	23	36	—

Примечание. * — статистически значимые различия между частотами соответствующих показателей ($p < 0,05$). ОХС — общий холестерин; ТАГ — триацилглицерол; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

ствия при реализации его многочисленных детоксикационных эффектов, так как данный фермент является основным представителем семейства многофункциональных белков, основная функция которых — защита клеток от ксенобиотиков и продуктов перекисного окисления липидов [30].

Отдельного внимания заслуживает недостаточность витаминов-антиоксидантов у девушек-подростков, так как известно об их модулирующем влиянии на женскую репродуктивную систему [31]. Отмечена также важная роль данных факторов как регуляторов роста и морфологической дифференцировки тканей, вследствие чего представляется существенной высокая напряженность в указанном звене метаболизма у девушек-подростков бурятского этноса с ожирением. Увеличение активности глутатионпероксидазы на фоне общего сниже-

ния содержания факторов антиоксидантной защиты организма может быть объяснено с точки зрения наличия компенсаторных сдвигов в условиях развития патологического процесса [8].

Заключение

Таким образом, наличие экзогенно-конституционального ожирения у девушек-подростков Бурятии сопровождается развитием дислипидемии с увеличенными значениями коэффициента атерогенности, а также дефицитом компонентов антиоксидантной защиты — жирорастворимых витаминов и ферментов антиоксидантного действия. Полученные результаты позволяют расширить представления об патофизиологических механизмах подросткового ожирения и разработать индивидуальные подходы к лечению данного состояния.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. Проблемы эндокринологии 2015; 61(2): 39–44. [Peterkova V.A., Vasyukova O.V. On the issue of new classification of obesity in children and adolescents. Problemy endokrinologii 2015; 61(2): 39–44. (in Russ.)]
2. Колосов Ю.А., Колесников С.И., Анищенко А.П., Бурдюкова Е.В., Гуревич Г.К. Избыточная масса тела и ожирение у детей, подростков и взрослых: причины развития и факторы риска. Патогенез 2016; 14(4): 9–14. [Kolosoov Yu.A., Kolesnikov S.I., Anishchenko A.P., Burdyukova E.V., Gurevich G.K. Overweight and obesity in children, adolescents and adults: causes of development and risk factors. Patogenez 2016; 14(4): 9–14. (in Russ.)]
3. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. Ожирение и метаболизм 2016; 13(1): 333–338. [Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Obesity: a modern view of the problem. Ozhirenie i metabolism 2016; 13(1): 333–338. (in Russ.)]
4. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. N Engl J Med 2017; 376: 254–266. DOI: 10.1056/NEJMr1514009
5. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A., Parisi E., Di Rosa G. et al. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. Int J Mol Sci 2015; 16: 378–400. DOI: 10.3390/ijms16010378
6. Иевлева К.Д., Байрова Т.А., Рычкова Л.В., Шенеман Е.А., Храмова Е.Е., Колесникова Л.И. Метаболизм и ожирение: вклад гена рецептора лептина. Acta Biomedica Scientifica 2017; 2(5): 1: 56–62. DOI: 10.12737/article_59e85cb55584e4.51145791 [Ievleva K.D., Bairova T.A., Rychkova L.V., Sheneman E.A., Chramova E.E., Kolesnikova L.I. Metabolism and obesity: the contribution of the leptin receptor gene. Acta Biomedica Scientifica 2017; 2(5): 1: 56–62. (in Russ.)]
7. Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Rychkova L.V., Kravtsova O.V., Grebenkina L.A., Osipova E.V. et al. The assessment of oxidative stress intensity in adolescents with obesity by the integral index. Int J Biomed 2018; 8(1): 37–41. DOI: 10.21103/Article8(1)_OA5
8. Кулешова Д.К., Давыдов В.В. Особенности проявления оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы у подростков разного возраста с ожирением, осложненным инсулинорезистентностью и без нее. Биомедицинская химия 2014; 60: 2: 264–274. [Kuleshova D.K., Davydov V.V. Features of the manifestation of oxidative stress and the state of the antioxidant system in adolescents of different ages with obesity, complicated insulin resistance and without it. Biomeditsinskaya khimiya 2014; 60: 2: 264–274. (in Russ.)]
9. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox biology 2015; 14: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002
10. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Мазо В.К. Витамины и окислительный стресс. Вопросы питания 2013; 82(3): 11–18. [Kodencova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Mazo V.K. Vitamins and oxidative stress. Voprosy pitaniya 2013; 82(3): 11–18. (in Russ.)]
11. Kolesnikova L.I., Semyonova N.V., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Suturina L.V., Gnusina S.V. Integral indicator of oxidative stress in human blood. Bull Exp Biol Med 2014; 157(6): 715–717. DOI: 10.1007/s10517-014-2649-z
12. Bairova T.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I., Pervushina O.A., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. Lipid peroxidation and mitochondrial superoxide dismutase-2 gene in adolescents with essential hypertension. Bull Exp Biol Med 2015; 158(2): 181–184. DOI: 10.1007/s10517-014-2717-4
13. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Grebenkina L.A., Suturina L.V., Dolgikh M.I. et al. Lipid peroxidation and antioxidant protection in girls with type 1 diabetes mellitus during reproductive system development. Medicina (Lithuania) 2015; 51(2): 107–111. DOI: 10.1016/j.medic.2015.01.009
14. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Nikitina O.A., Lazareva L.M. et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. Bull Exp Biol Med 2017; 162(3): 320–322. DOI: 10.1007/s10517-017-3605-5
15. Tan Y., Xin X., Ming Q. Prevalence and characteristics of overweight and obesity among Chinese youth aged 12–18 years: a multistage nationwide survey. Public Health 2018; 155: 152–159. DOI: 10.1016/j.puhe.2017.08.015
16. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Gavrilova O.A., Zhdanova L.V., Bimbaev A.B.Zh., Grebenkina L.A. et al. Lipid peroxidation parameters in mongoloid-patients with obesity and hepatosis. Free Rad Biol Med 2018; 120(S1): S61. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.201
17. Deurenberg P., Bhaskaran K., Lian P.L. Singaporean Chinese adolescents have more subcutaneous adipose tissue than

- Dutch Caucasians of the same age and body mass index. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12(3): 261–265.
18. Zheng R., Yang M., Bao Y., Li H., Shan Z., Zhang B. et al. Prevalence and determinants of metabolic health in subjects with obesity in Chinese population. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12(11): 13662–13677. DOI: 10.3390/ijerph121113662
 19. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В., Косовцева А.С. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов республики Бурятия: результаты поперечного исследования. *Вопросы современной педиатрии* 2017; 16(6): 509–515. (Rychkova L.V., Ayurova Zh.G., Pogodina A.V., Kosovceva A.S. Risk factors for obesity in adolescents of ethnic groups in rural areas of the Republic of Buryatia: a cross-sectional study. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2017; 16(6): 509–515. (in Russ.))
 20. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L., Farooqi I.S., Murad M.H., Silverstein J.H. et al. Pediatric obesity – assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(3): 709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573
 21. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А., Конь И.Я., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. *Российский кардиологический журнал* 2012; 6(s1): 4–39. [Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Kislyak O.A., Kon' I.Ja., Leont'eva I.V., Rozanov V.B. et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2012; 6(s1): 4–39. (In Russ.)) DOI: 10.15829/1560-4071-2012-6s1-4-39
 22. Малявская С.И., Лебедев А.В. Метаболический портрет детей с ожирением. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(6): 73–81. [Maljavskaja S.I., Lebedev A.V. Metabolic portrait of obese children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(6): 73–81. (in Russ.))
 23. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Комаров О.С., Владимиров Ю.А. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов. *Лабораторное дело* 1988; 5: 59–60. [Klebanov G.I., Babenkova I.V., Teselkin Yu.O., Komarov O.S., Vladimirov Yu.A. Evaluation of AOA of blood plasma using yolk lipoproteins. *Laboratornoe delo* 1988; 5: 59–60. (in Russ.))
 24. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лабораторное дело* 1984; 6: 362–365. [Chernyauskene R.Ch., Varshkyavichene Z.Z., Gribauskas P.S. Simultaneous determination of the concentrations of vitamins E and A in the serum. *Laboratornoe delo* 1984; 6: 362–365. (in Russ.))
 25. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972; 247: 3170–3175.
 26. Hisin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem* 1976; 74: 214–226.
 27. Гарифулина Л.М., Кудратова Г.Н., Гойибова Н.С. Степень метаболических нарушений у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией. *Актуальные вопросы современной науки* 2016; 4: 19–23. [Garifulina L.M., Kudratova G.N., Gajibova N.S. The degree of metabolic disorders in children and adolescents with obesity and arterial hypertension. *Aktual'nye voprosy sovremennoi nauki* 2016; 4: 19–23. (in Russ.))
 28. Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Ланик И.А. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы. *Вопросы питания* 2018; 87(1): 18–27. [Isaeva A.P., Gapparova K.M., Chekhonina Yu.G., Lanik I.A. Free fatty acids and obesity: state of the problem. *Voprosy pitaniya* 2018; 87(1): 18–27. (in Russ.))
 29. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Стародубова А.В. Динамика показателей липидного и углеводного обмена при лечении ожирения у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(1): 108–115. [Pavlovskaya E.V., Strokovaya T.V., Surkov A.G., Starodubova A.V. Dynamics of lipid and carbohydrate metabolism in the treatment of obesity in children and adolescents. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2019; 98(1): 108–115. (in Russ.))
 30. Robaczewska J., Kedziora-Kornatowska K., Kozakiewicz M., Zary-Sikorska E., Pawluk H., Pawliszak W. et al. Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2016; 67(3): 331–337. DOI: 10.1007/s12012-010-9096-5
 31. Mohd Mutalip S., Ab-Rahim S., Rajikin M. Vitamin E as an antioxidant in female reproductive health. *Antioxidants* 2018; 7(2): 22. DOI: org/10.3390/antiox7020022

Поступила: 09.09.20

Received on: 2020.09.09

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest.

Медико-социальное исследование мнений родителей (законных представителей) о проблемах организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации

М.Ю. Рыков¹, О.А. Манерова¹, И.А. Турабов², В.В. Козлов¹, В.А. Решетников¹

¹ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Medico-social study of the opinions of parents (legal representatives) on the medical care for children with cancer in the Russian Federation

M.Yu. Rykov¹, O.A. Manerova¹, I.A. Turabov², V.V. Kozlov¹, V.A. Reshetnikov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Цель исследования. Изучить мнение родителей (законных представителей) по проблемам организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями.

Методы. Исследование проведено по разработанной «Анкете учета мнения родителей (законных представителей) по совершенствованию организации медицинской помощи ребенку с онкологическим заболеванием». Анкета состояла из 27 вопросов, респондентам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответов для каждого из них или вписать свой вариант.

Результаты. Проведенное медико-социальное исследование показало, что 81,1±1,9% респондентов не удовлетворены отношением к ним и их детям врачей и среднего медицинского персонала, удовлетворены лишь частично 15,9±1,8%, удовлетворены полностью 3±0,8%. В качестве причины неудовлетворенности отмечены грубость в общении (35,8±2,4%), отсутствие достаточного внимания медицинского персонала (21,3±2,0%) и отсутствие заинтересованности в успехе лечения (19,7±2,0%). Сочетание данных вариантов отметили 23,2±2,0% респондентов. В качестве предпочтительного места лечения их детей 63,7±2,4% респондентов отметили медицинскую организацию федерального подчинения, 33,9±2,4% — медицинскую организацию, расположенную за пределами территории Российской Федерации, из них 57,4±2,4% респондентов в качестве причины выбора отметили возможность получения сервиса, ориентированного на пациента, и сложную маршрутизацию во время лечения между медицинскими организациями на территории Российской Федерации. Недоверие к квалификации медицинского персонала в Российской Федерации в качестве причины указали 12,7±1,6% респондентов, отсутствие комфортных условий для прохождения обследования и лечения — 11,8±1,6%, отсутствие необходимых методов диагностики и лечения — 5,3±1,1%, сочетание перечисленных вариантов — 12,8±1,6%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внедрять подходы, ориентированные на пациента, и совершенствовать маршрутизацию больных детей с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: дети, детская онкология, злокачественные новообразования, организация медицинской помощи, медико-социальное исследование.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А. Медико-социальное исследование мнений родителей (законных представителей) о проблемах организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 87–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-87-93

Objective. To study the opinion of parents (legal representatives) on the problems of medical care for children with oncological diseases. **Methods.** The study was based on the Questionnaire for parents (legal representatives) on medical care children with cancer. The questionnaire consisted of 27 questions, the respondents were asked to choose one or several answers or to enter their own option.

Results. This medical and social study demonstrated that 81.1±1.9% of respondents are not satisfied with the attitude of doctors and nurses towards them and their children, 15.9±1.8% of respondents are partially satisfied and only 3±0.8% of respondents are fully satisfied. The reasons for dissatisfaction were as follows: rude communication (35.8±2.4%), inadequate attention of medical personnel (21.3±2.0%) and lack of interest in the treatment success (19.7±2.0%). The combination of these options was noted by 23.2±2.0% of the respondents. 63.7±2.4% of respondents would prefer to treat their children at a medical organization of federal subordination, 33.9±2.4% — at medical organization outside the territory of the Russian Federation, of which 57.4±2.4% would like to receive a patient-oriented service and simplified routing between medical organizations during treatment. 12.7±1.6% mistrust in the qualifications of medical personnel in the Russian Federation, 11.8±1.6% of respondents indicated the lack of comfortable conditions for examination and treatment, 5.3±1.1% of respondents indicated the lack of necessary diagnostic and treatment methods and 12.8±1.6% of respondents indicated a combination of the above options.

Conclusion. The results obtained indicate the need to implement patient-oriented approaches and to improve the routing of children with cancer.

Key words: children, pediatric oncology, malignant tumors, health care organization, medical and sociological study.

For citation: Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. Medico-social study of the opinions of parents (legal representatives) on the medical care for children with cancer in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(1): 87–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-87-93

Проблемы увеличения продолжительности жизни и сокращения смертности, в том числе детской наиболее важны для здравоохранения [1–3]. В связи с этим особенно актуальны проблемы детской онкологии, поскольку злокачественные новообразования во всем мире до настоящего времени лидируют в структуре смертности детей, уступая лишь внешним причинам (дорожно-транспортные происшествия, отравления, несчастные случаи) [4]. Детская онкология — мультидисциплинарная область медицины, поскольку диагностика и лечение детей со злокачественными новообразованиями требует привлечения врачей различных специальностей: детских онкологов, детских хирургов, лучевых диагностов и терапевтов, патологоанатомов [5].

Вместе с тем значительные территории Российской Федерации с разнообразной численностью и плотностью населения определяют различные региональные проблемы здравоохранения, в которых детская онкология может не иметь первостепенного значения для здравоохранения субъекта по сравнению с другими, более распространенными заболеваниями [6, 7]. При этом успех лечения зависит, прежде всего, от тесного взаимодействия пациента, его родителей и медицинских работников.

Изложенное объясняет актуальность и существенную значимость мнений пациентов и их законных представителей о качестве оказания медицинской помощи.

Цель исследования: изучить мнения родителей (законных представителей) по проблемам организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц. кафедры онкологии Института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
ORCID: 0000-0002-8398-7001
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Манерова Ольга Александровна — д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института общественного здоровья им. Н.А. Семашко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
ORCID: 0000-0002-1660-9414

Козлов Василий Владимирович — к.м.н., доц. кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института общественного здоровья им. Н.А. Семашко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
ORCID: 0000-0002-7853-7356

119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2

Турабов Иван Александрович — д.м.н., доц., зав. кафедрой детской хирургии, декан педиатрического факультета Северного государственного медицинского университета, гл. внештатный детский специалист онколог Минздрава Архангельской области, гл. внештатный детский специалист онколог Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу,
ORCID: 0000-0003-4047-406x

163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Материал и методы исследования

Проведено медико-социальное исследование по разработанной «Анкете учета мнения родителей (законных представителей) по совершенствованию организации медицинской помощи ребенку с онкологическим заболеванием». Анкета состояла из 27 вопросов, респондентам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответов для каждого из них или вписать свой вариант ответа. Для объективности анкеты заполнялись респондентами анонимно.

Объектами исследования были родители (законные представители) детей с онкологическими заболеваниями, получавших в 2011–2018 гг. медицинскую помощь в отделениях детской онкологии медицинских организаций субъектов Российской Федерации: Центрального федерального округа (ЦФО), Северо-Западного федерального округа (СЗФО), Южного федерального округа (ЮФО), Северо-Кавказского федерального округа (СКФО), Приволжского федерального округа (ПФО), Уральского федерального округа (УФО), Сибирского федерального округа (СФО) и Дальневосточного федерального округа (ДВФО).

Объем выборочных совокупностей для исследования рассчитывали по формуле А.М. Меркова (1962) с известным числом наблюдений в генеральной совокупности [8]:

$$n = \frac{(p \times q \times t^2 \times N)}{N \times \Delta^2 + p \times q \times t^2}, \text{ где}$$

n — минимальный объем выборки;

t — доверительный коэффициент ($t=2$ при $p=0,05$);

p — частота появления признака в совокупности, показатель вероятности изучаемого явления (в данной ситуации неизвестен, поэтому принимается равным максимальному возможному значению 50%);

$q = 100 - p$ — показатель альтернативности, альтернативный показатель p ;

Δ — предельная ошибка показателя (5%) [9];

N — численность генеральной совокупности.

Расчеты для определения репрезентативности выборки минимального числа родителей (законных представителей) детей с онкологическими заболеваниями:

$N=3850$ — число первичных пациентов в 2018 г. [10]

$$n = \frac{50 \times 50 \times 2^2 \times 3850}{3850 \times 5^2 + 50 \times 50 \times 2^2} = 362,35.$$

Таким образом, для обеспечения репрезентативности исследования минимальное число родителей (законных представителей) детей с онкологическими заболеваниями, включенных в исследование, должно быть не меньше 363 с учетом стратификации по численности первичных пациентов в 2018 г. в федеральных округах Российской Федерации: из ЦФО — 22,1%, СЗФО — 8,6%, ЮФО — 10,4%, СКФО — 8,4%, ПФО — 22%, УФО — 9,1%, СФО — 14,3%, ДВФО — 5,1%.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программ Office Excel 2013 («Microsoft», США) и SPSS 22.0 («IBM», США).

Результаты

Среди респондентов преобладали женщины — $79 \pm 2\%$. По возрасту респонденты распределились следующим образом: моложе 20 лет — $1,3 \pm 0,2\%$, от 21 до 30 лет — $39,4 \pm 2,41\%$, от 31 года до 40 лет — $27,3 \pm 2,2\%$, от 41 года до 50 лет — $11,2 \pm 1,6\%$, от 51 года до 60 лет — $13,7 \pm 1,7\%$, 61 год и старше — $7,1 \pm 1,3\%$. Средний возраст составил 27,2 года (рис. 1).

У $73,2 \pm 2,2\%$ респондентов имелось высшее образование, у $21,5 \pm 2,0\%$ — среднее специальное, незаконченное высшее — у $3,9 \pm 0,95\%$ и среднее — у $1,4 \pm 0,6\%$. По сфере деятельности респонденты распределились следующим образом: $29,6 \pm 2,2\%$ — экономисты; $21,3 \pm 2,0\%$ — работники сферы обслуживания; $11,1 \pm 1,6\%$ — работники туристической отрасли; $9,4 \pm 1,4\%$ — домохозяйки; $6,9 \pm 1,3\%$ — юристы; $6,7 \pm 1,2\%$ — врачи; $6,6 \pm 1,2\%$ — работники индустрии красоты; $5,3 \pm 1,1\%$ — медицинские сестры; $1,7 \pm 0,6\%$ — работники лесной промышленности; $1,1 \pm 0,5\%$ — сотрудники правоохранительных органов; $0,3 \pm 0,3\%$ — работники целлюлозно-бумажной промышленности.

Среди детей респондентов незначительно преобладали мальчики — $56,4 \pm 2,5\%$. По возрасту дети распределились следующим образом: моложе 1 года — $9,3 \pm 1,4\%$, от 2 до 5 лет — $17,4 \pm 1,9\%$, от 6 лет до 10 лет — $31,6 \pm 2,3\%$, от 11 лет до 14 лет — $29,1 \pm 2,2\%$, от 15 лет до 17 лет — $12,6 \pm 1,6\%$. Средний возраст составил 6,2 года.

Преобладали дети с повторными госпитализациями — $71,3 \pm 2,2\%$, амбулаторно наблюдались $11,5 \pm 1,6\%$ респондентов. У $84,3 \pm 1,8\%$ респондентов дети продолжали лечение.

Анализ опроса показал, что $71,3 \pm 2,2\%$ респондентов получили информацию о заболевании своего ребенка и методах его лечения. При этом дополнительно $30,1 \pm 2,3\%$ респондентов указали, что получили неполную информацию.

Информацию о заболевании ребенка и методах его лечения $86,3 \pm 1,7\%$ получили от детских онкологов. Информацию как от детских онкологов, так и от врачей, проводивших исследование послеоперационного (биопсийного) материала, получили $13,7 \pm 1,7\%$ респондентов. Педиатров и медицинских сестер ни один из респондентов не указал в качестве источника информации.

Информация была понятна лишь частично $78,6 \pm 2,0\%$ респондентов, понятна полностью $5,4 \pm 1,1\%$, непонятна $16 \pm 1,8\%$. При этом $83,9 \pm 1,8\%$ респондентов отметили, что информация объяснена сложным способом с использованием неизвестных научных терминов, $17,2 \pm 1,9\%$ отметили, что предлагалось несколько вариантов лечения, оценить эффек-

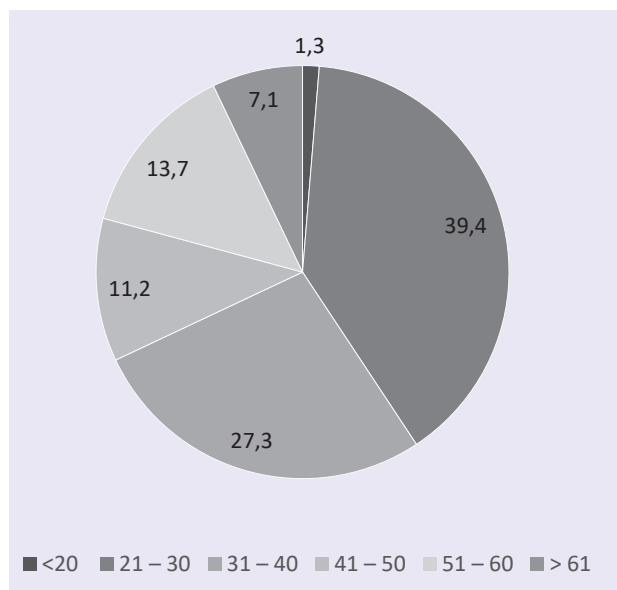


Рис. 1. Распределение респондентов по возрасту, %.

Fig. 1. Distribution of respondents by age, %.

тивность которых и сделать выбор не представлялось возможным.

Не обращались в органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья $60,7 \pm 2,4\%$ респондентов, при этом $11,4 \pm 1,6\%$ обращались в Администрацию Президента Российской Федерации, $9,3 \pm 1,4\%$ — в Государственную думу Федерального собрания Российской Федерации, $10,1 \pm 1,5\%$ — в Министерство здравоохранения Российской Федерации, $8,5 \pm 1,4\%$ — в администрацию субъекта Российской Федерации. В благотворительные фонды обращались $13,4 \pm 1,7\%$. Сочетание различных вариантов ответов отметили $1,1 \pm 0,5\%$ респондентов.

Причиной обращения служили отказ в лечении в связи с неблагоприятным прогнозом течения заболевания — $67,4 \pm 2,3\%$, отсутствие возможности оплатить проезд до места лечения — $21,9 \pm 2,0\%$ и отказ в госпитализации — $8,3 \pm 1,4\%$. Ряд респондентов в качестве причины обращения указали необходимость дополнительного финансирования лечения из личных средств — $2,4 \pm 0,8\%$, отсутствие в медицинской организации необходимых лекарственных препаратов или медицинских изделий — $1,9 \pm 0,7\%$. Сочетание различных вариантов отметили $0,5 \pm 0,3\%$ респондентов.

К клиническому психологу за консультацией обращались лишь $23,7 \pm 2,1\%$ респондентов, из них $71,8 \pm 2,2\%$ отметили, что причиной обращения послужили отсутствие уверенности в успехе лечения, тревожность — $15,3 \pm 1,8\%$, нарушение привычного образа жизни — $6,7 \pm 1,2\%$ и страх смерти — $6,2 \pm 1,2\%$.

Отметили, что не удовлетворены отношением к ним и их детям врачей и среднего медицинского персонала, $81,1 \pm 1,9\%$ респондентов, удовлетворены лишь частично $15,9 \pm 1,8\%$, удовлетворены полностью $3 \pm 0,8\%$ (рис. 2). Респонденты указали в качестве специалистов, отношение которых их не устроило,

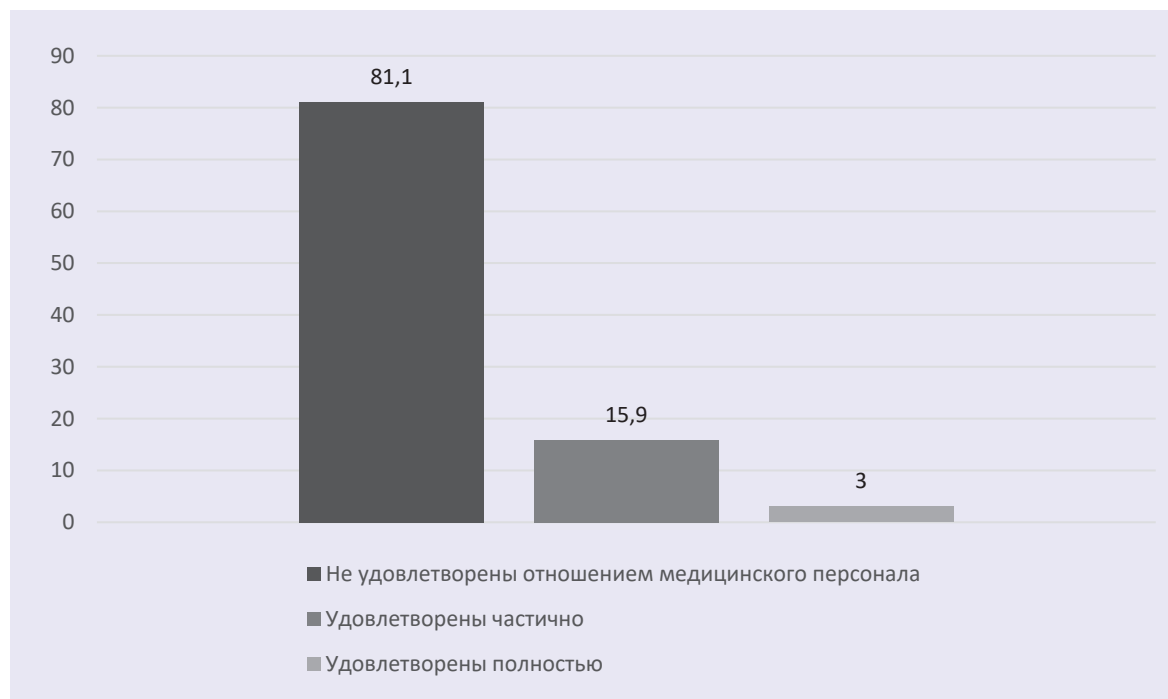


Рис. 2. Удовлетворенность родителей (законных представителей) пациентов отношением медицинского персонала к ним и их детям, %.

Fig. 2. Satisfaction of parents (legal representatives) of patients with the attitude of medical personnel towards them and their children, %.

детских онкологов ($41,7 \pm 2,4\%$), педиатров ($13,1 \pm 1,7\%$), рентгенологов ($3,9 \pm 0,9\%$) и лучевых терапевтов ($12,3 \pm 1,6\%$). Сочетание данных вариантов отметили $29 \pm 2,2\%$ респондентов. Кроме того, данная категория респондентов в качестве причины указала грубость в общении ($35,8 \pm 2,4\%$), отсутствие достаточного внимания медицинского персонала ($21,3 \pm 2,0\%$) и отсутствие заинтересованности в успехе лечения ($19,7 \pm 2,0\%$). Сочетание указанных вариантов отметили $23,2 \pm 2,0\%$ респондентов.

Качеством медицинской помощи, оказанной их ребенку, полностью удовлетворены лишь $16,2 \pm 1,8\%$ респондентов, удовлетворены частично $13,3 \pm 1,7\%$, не удовлетворены $70,5 \pm 2,3\%$. В качестве основной причины отсутствия удовлетворения респонденты отмечали ожидание госпитализации из-за отсутствия свободных коек ($71,1 \pm 2,2\%$) и необходимых медицинских препаратов ($19,3 \pm 1,9\%$). Отсутствие эффекта от лечения в качестве причины указали $9,6 \pm 1,5\%$ респондентов.

В качестве предпочтительного места лечения их ребенка медицинскую организацию федерального подчинения отметили $63,7 \pm 2,4\%$ респондентов, медицинскую организацию, расположенную за пределами территории Российской Федерации, $33,9 \pm 2,4\%$. Лишь $2,4 \pm 0,8\%$ отметили медицинскую организацию по месту жительства, указав в качестве причины сокращение финансовых затрат на проезд и проживание (рис. 3). Ряд респондентов в устных беседах отмечали недоверие к региональному здраво-

охранению и более комфортные условия получения медицинской помощи за рубежом, а также опасения в отсутствии эффекта от химиотерапевтических препаратов российского производства (дженериков). В графе «Иное» $11,3 \pm 1,6\%$ респондентов указали, что медицинская организация не имеет значения, важны лишь оригинальные химиотерапевтические препараты зарубежного производства.

Еще $57,4 \pm 2,4\%$ респондентов в качестве причины выбора места лечения их ребенка за пределами Российской Федерации, отметили возможность получения сервиса, ориентированного на пациента, и сложную маршрутизацию во время лечения между медицинскими организациями на территории Российской Федерации. Недоверие к квалификации медицинского персонала в Российской Федерации в качестве причины указали $12,7 \pm 1,6\%$ респондентов, отсутствие комфортных условий для прохождения обследования и лечения — $11,8 \pm 1,6\%$, отсутствие необходимых методов диагностики и лечения — $5,3 \pm 1,1\%$, сочетание перечисленных вариантов — $12,8 \pm 1,6\%$.

Большинство ($41,3 \pm 2,4\%$) респондентов указали, что следует упростить документооборот, необходимый для получения медицинской помощи, а также внедрить электронное приложение для родителей с целью повышения информированности ($31,7 \pm 2,3\%$), заблаговременно планировать последующие госпитализации ($5,3 \pm 1,1\%$), повысить доступность информации об онкологических забо-

лечениях, ранних симптомах, методах диагностики и лечения ($4,5 \pm 1,0\%$), исключить необходимость выбора пациентами вариантов лечения ($17,2 \pm 1,9\%$). Лишь $1,7 \pm 0,6\%$ респондентов указали на возможность проведения всех этапов лечения в субъекте проживания.

Согласие на внесение личных данных их детей в электронную базу данных детей с онкологическими заболеваниями выразили $91,4 \pm 1,4\%$ респондентов, затруднились ответить $3,1\%$ (рис. 4) [11]. В качестве причины отказа $97,2 \pm 0,8\%$ отметили боязнь доступа к персональным данным посторонних лиц, не видели в этом смысла для своего ребенка $1,7 \pm 0,6\%$ и против внесения персональных данных в любую систему учета высказались $1,1 \pm 0,5\%$ респондентов.

Использовать информацию «Личного кабинета» электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями планируют $73,9 \pm 2,2\%$ респондентов, уже используют $16,9 \pm 1,9\%$ и затруднились ответить $1,8 \pm 0,7\%$. В качестве причины $78,6 \pm 2,0\%$ респондентов из числа тех, кто не планирует использовать «Личный кабинет», ответили, что им ничего об этом неизвестно. Отсутствие необходимого оборудования отметили $5,7 \pm 1,1\%$, отсутствие необходимых навыков для использования программного обеспечения — $5,1 \pm 1,0\%$, сочетание перечисленных вариантов — $10,6 \pm 1,5\%$.

Из числа тех лиц, кто уже использует или планирует использовать «Личный кабинет», все респонденты отметили, что используют (планируют

использовать) все его функции: график приема лекарственных препаратов, информацию по уходу за ребенком в домашних условиях, информацию о дальнейших госпитализациях и варианты медицинских организаций для дальнейшего лечения. Большинство респондентов ($97,4 \pm 0,8\%$) отметили, что информация «Личного кабинета» способствовала уходу за их ребенком, затруднились ответить $1,7 \pm 0,6\%$ респондентов. Отметили, что информация изложена в доступной форме $96,7 \pm 0,9\%$ респондентов, при этом $17,4 \pm 1,9\%$ в качестве желаемых изменений указали необходимость увеличить объем графической информации, $11,1 \pm 1,6\%$ — обеспечить связь с разделом «Информация для родителей (законных представителей) пациентов» в клинических рекомендациях, размещенных в сети Интернет, $3,2 \pm 0,9\%$ — повысить доступность информации для восприятия.

Обсуждение

В современных условиях развития отечественного здравоохранения большое значение имеет поиск путей совершенствования специализированной медицинской помощи, что особенно важно для таких социально значимых заболеваний, как злокачественные новообразования у детей, поскольку эти заболевания занимают лидирующие позиции в структуре детской смертности [12, 13]. Специфика медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями предполагает мультидисциплинарный подход к диа-



Рис. 3. Предпочтительная медицинская организация для лечения детей респондентов, %.

Fig. 3. Preferred medical organization for the treatment of respondents' children, %.

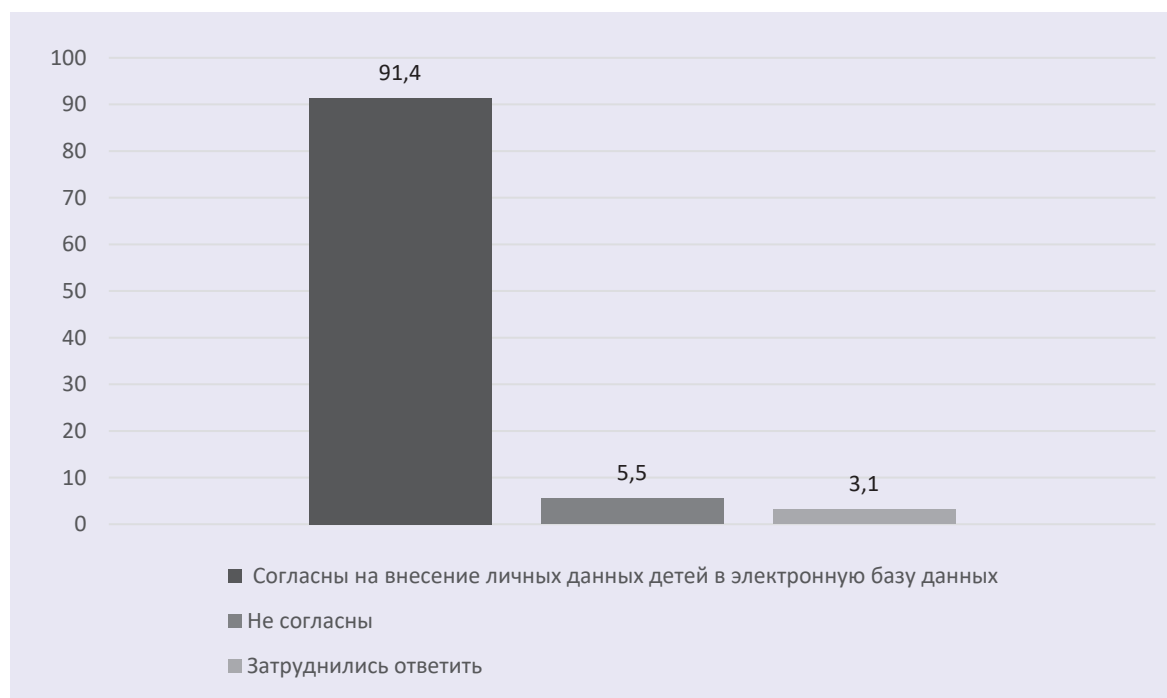


Рис. 4. Мнения родителей (законных представителей) детей с онкологическими заболеваниями о возможности внесения личных данных детей в электронную базу данных, %.

Fig. 4. Opinions of parents (legal representatives) of children with oncological diseases on the possibility of entering personal data of children into an electronic database, %.

гностике и лечению пациентов [14, 15]. Совершенствование системы медицинской помощи требует не только интеграции клинических и организационных подходов, но и активного вовлечения в лечебный процесс пациентов и их родителей [16].

Одна из важнейших проблем здравоохранения — доступность и качество медицинской помощи [17, 18]. Что означает эта знакомая многим формулировка? В соответствии с Федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» — это «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата» [19]. Но какой смысл в это понятие вкладывает пациент? Прежде всего — желание чувствовать себя нужным врачу, осознавать его заинтересованность в успехе лечения, доверять врачу. Это подтвер-

дили и результаты медико-социального исследования. При этом большинство респондентов отметили, что не чувствуют заинтересованность врача в успехе лечения, отмечают грубость медицинских работников, их формальный подход, что рождает у пациентов и их родителей самой страшное чувство — чувство ненужности.

Заключение

Недоверие к врачам — одна из основных проблем российской медицины наряду с отсутствием комфортных условий во многих медицинских организациях и формальным отношением медицинского персонала к пациентам, в том числе во время плановых профилактических осмотров (диспансеризаций). Именно эти дефекты не позволяют повысить раннее выявление онкологических заболеваний, потому что данная цель достижима только при тесном и доверительном взаимодействии врача и пациента.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Выступление Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой на заседании Президиума Государственного совета 30 июля 2013 г. Вестник Росздравнадзора. 2013; 4: 7–9. [Speech by the Minister of Health of the Russian Federation V.I. Skvortsova at a meeting of the Presidium of the State Council on July 30, 2013. Vestnik Roszdravnadzora 2013; 4: 7–9. (In Russ.)]
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., Косова С.А., Бондарь В.И., Волков И.М. Заболеваемость детского населения России (итоги комплексного медико-статистического исследования). Здравоохранение Российской Федерации 2012; 56(5): 21–26. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Modestov A.A., Kosov S.A., Bondar V.I., Volkov I.M. Morbidity of the child population

- of Russia (the results of a comprehensive medical and statistical study). *Zdravoochranenie Rossiiskoi Federatsii* 2012; 56(5): 21–26. (In Russ.)]
3. Послание Президента Федеральному собранию Российской Федерации 1 декабря 2016 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/53379> (дата обращения: 15.12.2018) [Address of the President to the Federal Assembly of the Russian Federation on December 1, 2016 [Electronic resource]. Access mode: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/53379> (Date of access: 15.12.2018) (In Russ.)]
4. Савва Н.Н., Винярская И.В., Устинова Н.В., Альбицкий В.Ю. Злокачественные новообразования в нозологической структуре заболеваний детей, нуждающихся в паллиативной помощи. *Онкопедиатрия* 2015; 2(3): 334. [Savva N.N., Vinyarskaya I.V., Ustinova N.V., Albitsky V.Yu. Malignant neoplasms in the nosological structure of diseases of children in need of palliative care. *Onkopediatrija* 2015; 2(3): 334. (In Russ.)]
5. Румянцев А.Г. Научные достижения и перспективы развития детской гематологии/онкологии. Вопросы современной педиатрии 2010; 9(4): 7–15. [Rumyantsev A.G. Scientific achievements and prospects for the development of pediatric hematology/oncology. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2010; 9(4): 7–15. (In Russ.)]
6. Огошков П.А., Спичак И.И. Оптимизация организации региональной специализированной службы на модели детской онкологической службы в Челябинской области. *Педиатрический вестник Южного Урала* 2015; 2: 5–13. [Ogoshkov P.A., Spichak I.I. Optimization of the organization of a regional specialized service based on the model of a pediatric oncological service in the Chelyabinsk region. *Pediatrichestkii vestnik Juzhnogo Urala* 2015; 2: 5–13. (In Russ.)]
7. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П. Состояние онкологической службы в Сибири и на Дальнем Востоке. *Здравоохранение Российской Федерации* 2014; 58 (3): 10–14. [Choinzonov E.L., Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Boyarkina A.P. The state of the oncological service in Siberia and the Far East. *Zdravoochranenie Rossiiskoi Federatsii* 2014; 58(3): 10–14. (In Russ.)]
8. Основы эпидемиологии и статистического анализа в общественном здоровье и управлении здравоохранением. Учебное пособие. М., 2004; 194. [Fundamentals of Epidemiology and Statistical Analysis in Public Health and Health Management. A Study Guide. Moscow, 2004; 194. (In Russ.)]
9. Артюхов И.П., Борцов В.А., Шульман А.В. Статистический анализ основных показателей здоровья населения и деятельности здравоохранения. Учебное пособие. Красноярск: КрасГМУ, 2008; 121. [Artyukhov I.P., Bortsov V.A., Shulman A.V. Statistical analysis of the main indicators of public health and health care activities. Textbook. Krasnoyarsk: KrasGMU, 2008; 121. (In Russ.)]
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018; 236. [State of cancer care to the population of Russia in 2018. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova (eds). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena, 2017; 236. (In Russ.)]
11. Рыков М.Ю., Турабов И.А., Желудкова О.Г. Внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями в пилотных медицинских организациях: результаты проспективного когортного исследования. *Онкопедиатрия* 2018; 5(1): 5–12. DOI: 10.15690/onco.v5i1.1861 [Rykov M.Y., Turabov I.A., Zheludkova O.G. Set-up of the Electronic Database of Pediatric Cancer Patients in Pilot Medical Facilities: A Prospective Cohort Study. *Onkopediatriya* 2018; 5(1): 5–12. (In Russ.)]
12. Gupta S., Rivera-Luna R., Ribeiro R.C., Howard S.C. Pediatric Oncology as the Next Global Child Health Priority: The Need for National Childhood Cancer Strategies in Low- and Middle-Income Countries [Электронный ресурс]. *PLoS Med* 2014; 11(6): e1001656. Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001656#references> (дата обращения: 21.11.2018).
13. Lozano R., Wang H., Foreman K.J., Rajaratnam J.K., Naghavi M. Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis. *Lancet* 2011; 378: 1139–1165.
14. Kellie S.J., Howard S.C. Global child health priorities: What role for pediatric oncologists? *Eur J Cancer* 2008; 44: 2388–2396. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.022
15. Conklin A., Morris Z., Nolte E. What is the evidence base for public involvement in health-care policy? Results of a systematic scoping review. *Health Expect. Int J Public Particip Health Care Health Policy* 2015; 18: 153–165.
16. Трифонова Н.Ю., Плавунов Н.Ф., Бойко Ю.П., Галь И.Г. Принципы управления качеством медицинской помощи. *Здравоохранение Российской Федерации* 2015; 59(2): 4–7. [Trifonova N.Yu., Plavunov N.F., Boyko Yu.P., Gal I.G. Principles of health care quality management. *Zdravoochranenie Rossiiskoi Federatsii* 2015; 59(2): 4–7. (In Russ.)]
17. Линденбратен А.Л., Дубинин Н.Д., Фаррахова Г.Р., Ягудин Р.Х. Некоторые аспекты внедрения систем управления качеством медицинской помощи. *Практическая медицина* 2015; 2(4–2): 68–71. [Lindenbraten A.L., Dubinin N.D., Farrakhova G.R., Yagudin R.Kh. Some Aspects of Implementation of Health Care Quality Management Systems. *Prakticheskaya meditsina* 2015; 2(4–2): 68–71. (In Russ.)]
18. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в ред. Федеральных законов от 25.06.2012 г. № 89-ФЗ, от 25.06.2012 г. № 93-ФЗ, от 02.07.2013 г. № 167-ФЗ, от 02.07.2013 г. № 185-ФЗ, от 23.07.2013 г. № 205-ФЗ, от 27.09.2013 г. № 253-ФЗ, от 25.11.2013 г. № 317-ФЗ, от 28.12.2013 г. № 386-ФЗ, с изм., внесенными Федеральным законом от 04.06.2014 г. № 145-ФЗ) [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_121895 (дата обращения: 16.03.2019). [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ «On the Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation» (as amended by Federal Laws of June 25, 2012 No. 89-FZ, of June 25, 2012 No. 93-FZ, dated 02.07.2013 No. 167-FZ, dated 02.07.2013 No. 185-FZ, dated 23.07.2013 No. 205-FZ, dated 27.09.2013 No. 253-FZ, dated 25.11.2013 No. 317-FZ, dated 28.12.2013, No. 386-FZ, as amended by the Federal Law dated 04.06.2014, No. 145-FZ) [Electronic resource]. Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_121895 (Date of access: 16.03.2019)]

Поступила: 23.03.20

Received on: 2020.03.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Сравнительный анализ клинического течения атаксии-телеангиэктазии у двух сибсов

Р.Ф. Хакимова¹, Ф.И. Сибгатуллина², О.А. Серебрякова¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Детская республиканская больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Comparative analysis of the clinical course of ataxia-telangiectasia in two siblings

R.F. Khakimova¹, F.I. Sibgatullina², O.A. Serebryakova¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Атаксия-телеангиэктазия относится к редким врожденным заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования и мультисистемными проявлениями. Наряду с прогрессирующей мозжечковой атаксией, глазодвигательными нарушениями, телеангиэктазиями склер, эндокринными расстройствами, отмечаются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, которые лежат в основе клинических проявлений иммунодефицита.

Цель работы: сравнительный анализ клинико-иммунологических особенностей течения заболевания у двух родных сестер. Результаты. В обоих случаях наблюдается «классический» вариант течения атаксии-телеангиэктазии. Однако имеются различия по степени выраженности иммунной недостаточности, что требует различного терапевтического подхода для достижения контроля над рецидивирующим инфекционным синдромом.

Ключевые слова: дети, атаксия-телеангиэктазия, первичный иммунодефицит, клинические и иммунологические особенности.

Для цитирования: Хакимова Р.Ф., Сибгатуллина Ф.И., Серебрякова О.А. Сравнительный анализ клинического течения атаксии-телеангиэктазии у двух сибсов. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 94–97. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-94-97

Ataxia-telangiectasia is a rare congenital disease with an autosomal recessive mode of inheritance and multisystem manifestations. Along with progressive cerebellar ataxia, oculomotor disorders, telangiectasias of the sclera, endocrine disorders, this disease is accompanied by disorders of the cellular and humoral links of the immune system, which are the basis of the clinical manifestations of immunodeficiency.

Objective: to compare analysis clinical and immunological features of the course of the disease in two siblings.

Results. Both cases belong to a «classic» course of ataxia-telangiectasia. However, there are differences in the severity of immune deficiency, which requires a different therapeutic approach to achieve control over recurrent infectious syndrome.

Key words: children, ataxia-telangiectasia, primary immunodeficiency, clinical and immunological features.

For citation: Khakimova R.F., Sibgatullina F.I., Serebryakova O.A. Comparative analysis of the clinical course of ataxia-telangiectasia in two siblings. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 94–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-94-97

Атаксия-телеангиэктазия — редкий вариант первичного иммунодефицита, который характеризуется мозжечковой атаксией, телеангиэктазией, высокой частотой лимфоидных опухолей и иммунными нарушениями. С момента описания первого пациента в 1926 г. K. Syllaba и K. Henner получены данные о генетическом дефекте (1995 г.), приводящем к развитию заболевания [1]. При этом выявлены различные мутации гена *ATM* (Ataxia-Teleangiectasia Mutated), влияющие на степень тяжести, прогрессирование и прогноз заболевания [2–5]. Данные о рас-

пространенности атаксии-телеангиэктазии вариабельны: от 1:20 тыс. новорожденных до 1:300 тыс. [6]. Следует отметить, что отсутствие настороженности врачей в плане первичных иммунодефицитов, в частности атаксии-телеангиэктазии, нередко приводит к поздней диагностике болезни, поэтому важны анализ каждого случая и информирование специалистов различного профиля [7].

Ведущими клиническими проявлениями, которые встречаются у всех пациентов с этим заболеванием, служат мозжечковая атаксия, дизартрия и телеангиэктазии. Неврологическая симптоматика имеет прогрессирующий характер: с течением времени появляются произвольные движения различной формы и амплитуды, развиваются глазодвигательные нарушения, дизартрия, сенсорная и двигательная невропатия. Телеангиэктазии локализуются на склерах, нередко — на ушных раковинах; отмечается нарушение пигментации кожи в виде витилиго либо пятен «кофе с молоком». Наряду с этим, более чем у 70% пациентов с атаксией-телеангиэктазией наблюдается комбинированный иммунодефицит, который клинически проявляется тяжелыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, нередко при-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Хакимова Резеда Фидайловна — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0754-9605 e-mail: Khakimova@yandex.ru

Серебрякова Ольга Александровна — студент педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2608-7904

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сибгатуллина Фарида Ильдусовна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог консультативной поликлиники Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1642-6949

420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

водит к развитию онкологического заболевания [8]. Систематический метаанализ 7 когортных исследований семейных случаев атаксии-телеангиэктазии выявил снижение продолжительности жизни у носителей мутации гена *ATM* из-за развития онкологии (рак молочной железы и рак желудочно-кишечного тракта) и ишемической болезни сердца [3].

Анализ собственного опыта ведения пациентов с атаксией-телеангиэктазией показал, что возраст, в котором дебютируют основные клинические симптомы (мозжечковая атаксия, телеангиэктазия), степень тяжести течения заболевания, выраженность дефекта иммунной системы различаются у разных больных [9, 10]. При динамическом наблюдении у двух из описанных в работах пациентов причиной летального исхода был тяжелый иммунодефицит, который проявлялся синопульмональными инфекциями; у 3 из 5 пациентов развилось злокачественное новообразование (в 2 случая — лимфогранулематоз, в 1 — В-клеточная лимфома).

С целью сравнительного анализа клинико-иммунологических особенностей течения заболевания приводим описание клинических случаев и клинико-иммунологических особенностей течения атаксии-телеангиэктазии у двух родных сестер (старшая сестра О., в возрасте 21 года, младшая — А., 5 лет) с верифицированным диагнозом первичного иммунодефицита, атаксии-телеангиэктазии. Диагноз установлен с применением общепринятых методов диагностики, в том числе иммунологических и молекулярно-генетических исследований (лаборатория ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра; Российская детская клиническая больница), в первом случае в возрасте 4 лет 10 мес, во втором — в возрасте 1 года (до появления клинических симптомов). Иммунологическое обследование включало анализ клинико-anamnestических данных, результатов исследования иммунного статуса с применением тестов I уровня (фенотипирование лимфоцитов, определение содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, отдельных компонентов системы комплемента, фагоцитарной и окислительно-восстановительной активности нейтрофилов). С целью характеристики степени тяжести атаксии нами использована шкала BARS (Brief Ataxia Rating Scale), которая рекомендуется для быстрой оценки атаксии и учитывает в баллах степень нарушения осанки и походки, выраженность дизартрии, глазодвигательных нарушений (максимальное число баллов 30, что соответствует тяжелой атаксии) [11]. Одновременно с этим для совместной оценки атаксии и других симптомов, таких как экстрапирамидные расстройства, применялись шкалы, адаптированные для синдрома атаксии-телеангиэктазии [12].

Клиническое наблюдение 1. Согласно анамнестическим данным старшая сестра О. родилась от 1-й беременности, протекавшей на фоне железодефицит-

ной анемии, закричала сразу, оценка по шкале Апгар 5 баллов. Масса тела при рождении 3810 г, длина 53 см. Росла и развивалась до 1 года соответственно возрасту: начала самостоятельно сидеть с 6 мес, ходить — с 9 мес. До установления диагноза атаксии-телеангиэктазии вакцинирована по календарю, в том числе живыми вакцинами, поствакцинальных реакций и осложнений не отмечалось. В возрасте 1 года 2 мес родители обратили внимание на пошатывание при ходьбе, неточность при движениях рук, в связи с чем обратились к детскому неврологу. После обследования девочка наблюдалась неврологом с клиническим диагнозом «перинатальная патология головного мозга в виде мозжечковой недостаточности», получила лечение, в том числе неоднократные курсы реабилитации, без эффекта. Клинические проявления иммунной недостаточности дебютировали в возрасте 2 лет 6 мес и до 4 лет проявлялись повторными тяжелыми вирусно-бактериальными заболеваниями ЛОР-органов (гаймориты, отиты) и дыхательной системы (трахеиты, ларинготрахеит, бронхиты, пневмонии). Именно в связи с рецидивирующим инфекционным синдромом ребенок был направлен педиатром на консультацию аллерголога-иммунолога, который предположил наличие первичного иммунодефицита в сочетании с неврологической симптоматикой и рекомендовал не только определение уровня альфа-фетопротеина, но и анализ иммунного статуса. По результатам иммунологического исследования выявлены выраженные нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. У пациентки отмечалось снижение абсолютного количества популяций и субпопуляций лимфоцитов (лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD19+), NK-клеток (CD16+/56+), гипоиmuноглобулинемия по всем классам, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Полученные результаты в совокупности с клинико-anamnestическими данными послужили основанием для направления ребенка на молекулярно-генетическое исследование с целью верификации диагноза первичного иммунодефицита. Молекулярно-генетическое исследование проведено в возрасте 4 лет 10 мес одновременно с обследованием родителей по полиморфным маркерам, сцепленным с геном *ATM*. Согласно полученным результатам оба родителя являются гетерозиготными носителями мутантного гена *ATM*, ребенок — гомозиготен. Семье была рекомендована в последующем пренатальная диагностика.

Клиническое наблюдение 2. Младшая сестра А. родилась от 4-й беременности, протекавшей без особенностей (2-я и 3-я — здоровые мальчики), срочных родов с массой 3200 г, длиной 53 см. Пренатальная диагностика не проводилась (решение, принятое родителями), молекулярно-генетическое исследование проведено в возрасте 1 года (до появления клинических симптомов). По результатам

клинического экзомного секвенирования ДНК выявлена, как у старшей сестры, гомозиготная мутация в экзоне 5 гена *ATM* (chr11:108106510ATTCT>A), расцененная как патогенная. В отличие от старшей минимальные признаки мозжечковой атаксии у младшей сестры родители заметили ближе к 1 году 6 мес. До этого возраста развитие девочки не отличалось от такового у сверстников, не вакцинирована с рождения (отказ родителей).

Первый эпизод острой респираторной вирусной инфекции наблюдался в возрасте 7 мес, до настоящего времени частота острых респираторных вирусных инфекций составляет до 4 раз в год, отмечались 2 эпизода острого бронхита и 1 эпизод ларинготрахеита. Исследование иммунного статуса, проведенное неоднократно за время наблюдения, выявило селективный дефицит иммуноглобулина А при нормальном содержании иммуноглобулинов других классов в сыворотке крови (от 30.01.2020 г.: IgA – 0, IgM – 1,37 мг/мл, IgG – 8,29 мг/мл).

Обсуждение

Анализ показал, что в обоих случаях заболевание манифестировало в возрасте до 2 лет и характеризовалось появлением неврологических симптомов, что соответствует течению «классического» варианта атаксии-телеангиэктазии. Однако у младшей сестры по сравнению со старшей отмечено более позднее появление неврологических симптомов. В последующем сравнительный анализ свидетельствует о сходном течении заболевания до 5 лет: прогрессирование мозжечковой атаксии, нарушения речи, появление телеангиэктазий. Необходимо отметить, что по результатам исследований у старшей сестры в возрасте 19 лет (2018 г.) выявлена атрофия червя и полушарий мозжечка, что закономерно при данном заболевании. С 10 лет О. зависима от инвалидной коляски. У младшей сестры аналогичные изменения отсутствуют, девочка активна, самостоятельна, адаптирована.

Динамика неврологических симптомов, оцененная одновременно у сестер в возрасте до 5 лет, аналогична. В настоящее время младшая сестра, как и старшая в этом возрасте, ходит без поддержки, отмечается дизартрия легкой степени, глазодвигательных нарушений нет. Прогрессирование неврологической симптоматики с течением времени отражает сравнительная оценка тяжести атаксии по шкале BARS: у старшей сестры – 28 баллов (выше средних значений для больных ее возраста, свидетельствует о тяжелом варианте атаксии); у младшей – 8 баллов, что укладывается в средние значения [10]. По результатам оценки состояния пациенток с использованием адаптированной для синдрома атаксии-телеангиэктазии шкалы: состояние младшей сестры соответствует «мягкому» течению атаксии, старшей – очень тяжелому течению [12]. Таким образом, выявленные с помощью шкал различия можно назвать вполне

логичными, поскольку характеризуют прогрессирующий характер мозжечковой атаксии у пациентов с данным заболеванием.

Известно, что для больных атаксией-телеангиэктазией характерно повышенное содержание альфа-фетопротеина в сыворотке крови. В настоящее время причина такого феномена не установлена. Тем не менее этот лабораторный показатель как доступный метод диагностики рекомендуется использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия до проведения молекулярно-генетического обследования пациента с мозжечковой атаксией. Как показывают наблюдения, у 95% пациентов с атаксией-телеангиэктазией уровень альфа-фетопротеина остается высоким после двухлетнего возраста, в то время как у здоровых детей он снижается к 18 мес жизни. Это подтверждается и в наших клинических случаях. При обследовании старшей сестры в возрасте 4 лет был выявлен высокий уровень альфа-фетопротеина (116,7 МЕ/мл). Содержание альфа-фетопротеина в сыворотке крови у младшей сестры в возрасте 1 года 8 мес составило 135,3 МЕ/мл (при норме менее 12,0 МЕ/мл), в дальнейшем отмечалось его повышение: в 2 года – 192,3 МЕ/мл, в 4 года – 333,8 МЕ/мл. В анализируемых нами клинических случаях интересно различие по концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови у старшей и младшей сестер в возрасте 4 лет: 116,7 МЕ/мл и 333,8 МЕ/мл соответственно. Выявить взаимосвязь такого выраженного различия уровня альфа-фетопротеина и клинической картины заболевания у пациенток не представляется возможным.

Иммунная недостаточность, наблюдаемая у пациентов с атаксией-телеангиэктазией, обусловлена дефектом синтеза иммуноглобулинов отдельных классов (в большинстве случаев наблюдается селективный дефицит иммуноглобулина А при нормальном содержании иммуноглобулинов других классов или дефицит иммуноглобулина G), а также снижением количества и функциональной активности лимфоцитов. Описанные дефекты лежат в основе клинических проявлений так называемого инфекционного синдрома, который проявляется чаще всего рецидивирующими инфекциями респираторного тракта [3, 13].

Проведенный нами сравнительный анализ клинического течения иммунной недостаточности у сестер в возрастном периоде до 5 лет выявил некоторые отличия. Иммунные нарушения в сочетании с рецидивирующим инфекционным синдромом у старшей сестры потребовали пересмотра тактики лечения и решения вопроса о проведении заместительной терапии. С 2004 г. пациентка получает заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами, что позволяет в настоящее время контролировать течение инфекционного синдрома и поддерживать претрансфузионный уровень иммуноглобулина G более 6,0 г/л

(от 31.01.2020 г.: IgA — 0,53 мг/мл, IgM — 0,7 мг/мл, IgG — 9,6 мг/мл). Частота введения внутривенных иммуноглобулинов составляет 1 раз в 4 нед в поддерживающей дозе 0,4 г/кг массы тела на курс. Побочных реакций на введение препаратов не отмечалось. Необходимо отметить, что с подросткового возраста течение заболевания у старшей сестры осложняется дисфагией, которая приводит к повторной аспирации, что также может быть причиной заболеваний респираторной системы.

Обращает внимание более благоприятное течение инфекционного синдрома у младшей сестры.

Дисфагия у нее в настоящее время не наблюдается. Ввиду отсутствия рецидивирующего инфекционного синдрома вопрос о проведении заместительной терапии не рассматривается.

Заключение

Клиническая картина атаксии-телеангиэктазии у родных сестер соответствует «классическому» варианту течения заболевания. Выявленные различия по степени выраженности иммунной недостаточности диктуют необходимость персонифицированного подхода к лечению.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S., Rotman G., Ziv Y., Vanaigite L. et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268(5218): 1749–1753. DOI: 10.1126/science.7792600
2. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 656. [Haitov R.M., Ilyina N.I. Allergology and Immunology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 656. (in Russ.)]
3. Van Os N.J.H., Roeleveld N., Weemaes C.M.R., Jongmans M.C.J., Janssens G.O., Taylor A.M.R. et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet* 2016; 90(2): 105–117. DOI: 10.1111/cge.12710
4. Taylor A.M., Lam Z., Last J.I., Byrd P.J. Ataxia telangiectasia: more variation at clinical and cellular levels. *Clin Genet* 2015; 87(3): 199–208. DOI: 10.1111/cge.12453
5. Schon K., Van Os N.J.H., Oscrift N., Baxendale H., Scoffings D., Rayet J. et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. *Annal Neurol* 2019; 85(2): 170–180. DOI: 10.1002/ana.25394
6. Rothblum-Oviatt C., Wright J., Lefton-Greif M.A., McGrath-Morrow S.A., Crawford T.O., Howard M., Lederman H.M. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 159. DOI: 10.1186/s13023-016-0543-7
7. Богачева О.Ю., Фомичев В.И. Описание клинического случая атаксии-телеангиэктазии (синдрома Луи-Бар). *Juvenis scientia* 2019; 11–12: 7–10. [Bogacheva O.Yu., Fomichev V.I. Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome): report of a case. *Juvenis scientia* 2019; 11–12: 7–10. (in Russ.)] DOI: 10.32415/jscientia.2019.11-12.02
8. Кондратенко И.В., Кузнецова М.А., Тогоева О.О., Пашенко О.Е., Желудкова О.Г., Пашанов Е.А. и др. Злокачественные новообразования у больных с атаксией-телеангиэктазией. *Вопросы гематологии/онкологии* и иммунопатологии в педиатрии 2002; 1(1): 44–47 [Kon-dratenko I.V., Kuznetsova M.A., Togoewa O.O., Pashchenko O.E., Zheludkova O.G., Pashanov E.A. et al. Malignant neoplasms in patients with ataxia-telangiectasia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2002; 1(1): 44–47. (in Russ.)]
9. Хакимова Р.Ф., Цибулькина В.Н., Шаммасов Р.З., Васильева А.А., Осипова И.В. Варианты клинического течения атаксии-телеангиэктазии у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2008; 1(12): 15–19. [Khakimova R.F., Tsybulkina V.N., Shammassov R.Z., Vasilieva A.A., Osipova I.V. Variants of clinical course of ataxia-telangiectasia in children. *Allergologiya i Immunologiya v Pediatrii* 2008; 1(12): 15–19. (in Russ.)]
10. Хакимова Р.Ф., Камашева Г.Р. Клинико-иммунологические особенности атаксии-телеангиэктазии при динамическом наблюдении. *Практическая Медицина* 2013; 1–2 (69): 124–126. [Khakimova R.F., Kamashева G.R. Clinical and immunological features of ataxia-telangiectasia at case follow up. *Prakticheskaya Meditsina* 2013; 1–2(69): 124–126. (in Russ.)]
11. Schmahmann J.D., Gardner R., MacMore J., Vangel M.G. Development of a brief ataxia rating scale (BARS) based on a modified form of the ICARS. *Mov disord* 2009; 24(12): 1820–1828. DOI: 10.1002/mds.22681
12. Nissenkorn A., Borgohain R., Micheli R., Leuzzi V., Hegde A.U., Mridula K.R. et al. Development of global rating instruments for pediatric patients with ataxia telangiectasia. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(1): 140–146. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.09.002
13. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. *Медицинская иммунология*. 2005; 7 (5–6): 467–476. [Kon-dratenko I.V. Primary immunodeficiency. *Meditsinskaya immunologiya* 2005; 7 (5–6): 467–476. (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2005-5-6-467-476

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Системная красная волчанка с нейropsychическими проявлениями у ребенка: описание клинического случая и обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению

Е.М. Кучинская¹, Ю.А. Яковлева², М.А. Ракова³, Н.А. Любимова¹, Е.Н. Суспицын^{3,4}, М.М. Костик³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Systemic Lupus Erythematosus with neuropsychiatric manifestations in a child: case report and review of the international recommendations for the diagnostics and management

Е.М. Kuchinskaya¹, Yu.A. Yakovleva², M.A. Rakova³, N.A. Lyubimova¹, E.N. Suspitsin^{3,4}, M.M. Kostik³

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

²Bekhterev Psychoneurological National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁴Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

Приведен клинический случай системной красной волчанки, дебютировавшей с нейropsychических проявлений, у девочки-подростка. В обзорной части описаны современные подходы к диагностике и лечению системной красной волчанки с поражением центральной нервной системы у детей. Обсуждены действующие российские и международные клинические рекомендации, большое внимание уделено несовершенству и противоречивости классификаций, различиям терминологических систем, особенностям подхода ревматологов и психиатров к ведению таких пациентов в клинической практике. Предложены рекомендации по корректной формулировке диагноза у детей с психоневрологической симптоматикой в структуре основного аутоиммунного заболевания. Обоснована необходимость междисциплинарного подхода и сотрудничества детских ревматологов, психиатров, неврологов, клинических психологов в данной области педиатрии.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, нейropsychические нарушения, депрессивное расстройство, МКБ-10, классификации.

Для цитирования: Кучинская Е.М., Яковлева Ю.А., Ракова М.А., Любимова Н.А., Суспицын Е.Н., Костик М.М. Системная красная волчанка с нейropsychическими проявлениями у ребенка: описание клинического случая и обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 98–105. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-98-105

The article describes a clinical case of a teenage girl with systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations. The overview part describes modern approaches to the diagnosis and treatment of children with systemic lupus erythematosus with central nervous system lesions. The authors describe actual Russian and international clinical recommendations, they pay particular attention to the imperfection and inconsistency of classifications, differences in terminological systems, and the features of the rheumatologists' and psychiatrists' clinical practice. They provide the recommendations on the correct diagnosis wording in children with neuropsychiatric symptoms as a part of autoimmune disease. The article substantiates the necessity of an interdisciplinary approach and the cooperation of pediatric rheumatologists, psychiatrists, neurologists, clinical psychologists.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric disorder, depressive disorder, ICD-10, classifications.

For citation: Kuchinskaya E.M., Yakovleva Yu.A., Rakova M.A., Lyubimova N.A., Suspitsin E.N., Kostik M.M. Systemic Lupus Erythematosus with neuropsychiatric manifestations in a child: case report and review of the international recommendations for the diagnostics and management. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 98–105 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-98-105

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Кучинская Екатерина Михайловна — к.м.н., врач-ревматолог амбулаторно-консультативного отделения для детей Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-1383-3373
e-mail: kuchinskaya.link@gmail.com

Любимова Наталья Андреевна — врач-ревматолог отделения педиатрии и медицинской реабилитации для детей №1 Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-5782-8373

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Яковлева Юлия Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отделения подростковой психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,

ORCID: 0000-0001-9647-7628

192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

Ракова Мария Александровна — врач-невролог отделения психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7803-3764

Костик Михаил Михайлович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1180-8086

Суспицын Евгений Николаевич — к.м.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, ORCID: 0000-0001-9764-2090
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Системная красная волчанка — аутоиммунное заболевание с мультиорганным вовлечением. В детском возрасте системная красная волчанка имеет тенденцию к более тяжелому течению; согласно результатам когортных исследований такие проявления поражения центральной нервной системы (ЦНС) как судороги, хорея, острое нарушение мозгового кровообращения у детей встречаются чаще, чем у взрослых [1, 2].

У большинства детей с системной красной волчанкой отмечается множественная и разнообразная психоневрологическая симптоматика: тревожность, когнитивные дисфункции (снижение памяти, внимания, замедленность психомоторных реакций), нарушение настроения. Обычно подобные проявления протекают в мягкой форме и не отражают степени вовлечения ЦНС в патологический процесс [3].

Наиболее серьезные поражения ЦНС у детей с системной красной волчанкой — острое нарушение мозгового кровообращения, вызванное тромбозом в структуре антифосфолипидного синдрома либо церебрального васкулита, а также такие воспалительные изменения ЦНС как асептический менингит, поперечный миелит, неврит зрительного нерва, периферическая нейропатия, судороги, острые психотические состояния, в том числе делирий, аффективные расстройства. Симптомы поражения ЦНС разной степени выраженности у пациентов с системной красной волчанкой могут возникать одновременно и в любом сочетании. Их диагностика осложняется отсутствием единых стандартизированных подходов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга не позволяет визуализировать все формы поражения ЦНС, а обнаруженные при МРТ изменения могут быть неспецифическими для системной красной волчанки [4]. В настоящее время не выявлено специфических аутоантител, которые следует использовать для диагностики поражения ЦНС при системной красной волчанке. В предыдущих исследованиях показана определенная связь поражения ЦНС с антителами к рибосомам, однако для диагностики данный тест не является валидным [5]. Круг дифференциальных диагнозов при системной красной волчанке с нейropsychическим вовлечением включает нейроинфекции, нежелательные явления при приеме лекарственных препаратов и метаболические нарушения, что делает ведение больного с поражением ЦНС при системной красной волчанке сложной задачей для лечащего врача.

Клинический случай. Пациентка 17 лет впервые обратилась за помощью к психиатру в связи с повторной суицидальной попыткой. С 7-го класса отмечалось снижение настроения длительностью несколько месяцев (в период обучения), которое сопровождалось чувством повышенной тревоги, подавленностью, постоянной усталостью, нарушением сна. В летний период состояние улучшалось. В 9-м классе

снижение настроения стало сопровождаться апатией, плаксивостью, чувством «сдавления в груди», «кома в горле», начала «ненавидеть себя за лишний вес», пыталась худеть, соблюдая строгие диеты и вызывая рвоту после приемов пищи; беспокоили частые головные боли. После окончания 9 классов поступила в колледж, но учиться не смогла: трудно адаптировалась в коллективе, прогуливала занятия, настроение оставалось сниженным, появились стойкие суицидные мысли, предпринимались попытки суицида (поднималась на крышу высотного здания, чтобы прыгнуть, пыталась отравиться смесью лекарственных препаратов). После одной из попыток отравления была госпитализирована.

В стационаре длительное время была подавлена, апатична, отмечались проявления аутоагрессии (нанесение самоповреждений), монотерапия антидепрессантом (сертралин) без эффекта, при добавлении антипсихотика (сульпирид) состояние улучшилось, но из-за побочных эффектов препарат был отменен. В последующем переведена на клопирамин, на фоне приема которого во время урока физкультуры развилось синкопальное состояние с потерей сознания. Во время госпитализации в неврологический стационар при электроэнцефалографии выявлены диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга (описаны генерализованные разряды высокоамплитудной заостренной активности), диагностирована юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца).

При МРТ головного мозга выявлен единичный очаг глиоза в белом веществе правой лобной доли. В анализе крови обращала внимание гипохромная анемия легкой степени: гемоглобин 96 г/л; уровень железа сыворотки 2,9 мкмоль/л (норма от 9 до 30 мкмоль/л) и повышение уровня ревматоидного фактора до 125 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/мл). Начатая в стационаре противосудорожная терапия (леветирацетам) после выписки была самостоятельно прервана пациенткой; получала гидроксизин и клопирамин.

При амбулаторном наблюдении сохранялась гипохромная анемия легкой степени, отмечалась тенденция к лейкопении (лейкоциты до $4,2 \cdot 10^9/\text{л}$). Диагноз «эпилепсия» вызвал у девочки сильный стресс, участились ссоры дома из-за отказа пациентки от терапии, после одной из ссор девочка нанесла себе несколько глубоких порезов, в связи с чем была госпитализирована в отделение реанимации с геморрагическим шоком I степени. Получила заместительную гемотрансфузию. За время нахождения в стационаре в клиническом анализе крови, помимо гипохромной анемии, отмечалась лейкопения (до $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтропения (до $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$), которые были расценены как нежелательные явления антипсихотических препаратов. Обращало внимание повышение содержания ревматоидного фактора до 211 МЕ/мл. При иммунологическом обследовании выявлено повышение антинуклеарного фактора

в титре 1:2560 (ядерный гранулярный тип свечения), при этом иммуноблот антинуклеарных антител, включающий антитела к двуспиральной ДНК, отрицательный; антитела к кардиолипину отрицательные. По результатам МРТ головного мозга выявлен единичный очаг гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала в режимах T2В и FLAIR — в субкортикальных отделах лобной доли справа, размером 0,75 см (см. рисунок); электроэнцефалография типичной очаговой и эпилептиформной активности не зафиксировала. Анализ мочи, уровни комплемента, данные рентгенографии грудной клетки, электрокардиограмма и данные эхокардиографии были в пределах нормы. При уточнении анамнеза стало известно, что в течение длительного времени (не менее 2 лет) отмечались периодические высыпания на коже (мелкая пятнисто-папулезная сыпь на коже бедер, груди, живота) и фоточувствительность, что длительное время трактовалось как аллергический дерматит.

Ребенок проконсультирован ревматологом, диагностирована системная красная волчанка с поражением ЦНС. После перевода в ревматологический стационар начата пульс-терапия метилпреднизолоном — 3 введения по 1000 мг внутривенно, с переводом на пероральный прием преднизолона в дозе 1,4 мг/кг с постепенным снижением. В качестве базисной терапии выбран циклофосфамид 1000 мг внутривенно (700 мг/м²) в комбинации с гидроксихлорохином 400 мг/сут. Проведена замена антидепрессанта на флуоксетин 20 мг/сут и продолжена анксиолитическая терапия гидроксизин 25 мг/сут. После второго введения циклофосфамида и метилпреднизолона (через 1 мес) появились жалобы на потерю массы тела, мышечную слабость, боли в конечностях, что было расценено как проявления стероидной миопатии. Пациентка отмечала значительное улучшение эмоционального фона (свое настроение характеризовала как ровное, спокойное). Для дообследования и коррекции терапии госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

При поступлении: пациентка пониженного питания (индекс массы тела 16,4). Контактна, не агрессивна; при этом, несмотря на улучшение настроения, апатична, малоподвижна, со сниженным интересом к жизни. Кожные покровы с гиперпигментированными пятнисто-папулезными элементами сыпи на туловище и конечностях, посттравматические рубцы в области предплечий. Отмечаются болезненность при пальпации мышц верхних и нижних конечностей, боли при максимальном сгибании в левом коленном суставе. Мышечная сила в верхних и нижних конечностях снижена, встает из горизонтального положения с миопатическими приемами. Очаговой и менингеальной неврологической симптоматики нет. Координационные пробы выполняет неточно. В позе Ромберга неустойчива, интенционный тремор. Мозжечковой симптоматики нет.

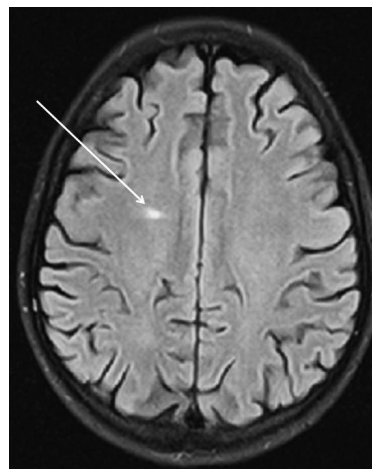


Рисунок. Очаг гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала в субкортикальных отделах лобной доли справа (магнитно-резонансная томография, режим FLAIR).

Figure. Subcortical FLAIR hyperintensity in the right frontal lobe on cranial magnetic resonance imaging.

При обследовании выявлены отсутствие повышения СОЭ и уровня С-реактивного белка в крови, снижение в динамике титра антинуклеарного фактора — 1:1000 (норма менее 1:100) и ревматоидного фактора — 37,9 МЕ/мл (норма менее 20 МЕ/мл), отсутствие повышения активности лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы, нормальные показатели коагулограммы. Мочевой осадок без изменений, суточной потери белка нет. В клиническом анализе крови лейкопения до $3,1 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(4,0-9,0) \cdot 10^9/\text{л}$, которая появилась после введения циклофосфамида. По результатам МРТ головного мозга — единичный очаг в правой лобной доле, вероятно, сосудистого генеза — без динамики (см. рисунок); по сравнению с предыдущим исследованием отмечаются небольшое увеличение размеров желудочковой системы и расширение наружных ликворных пространств, вероятно, вследствие атрофических изменений вещества мозга.

По результатам электронейромиографии данных, подтверждающих полинейропатию, первично-мышечное поражение, не получено. Клинически и по данным ультразвукового исследования — умеренно выраженные признаки синовита левого коленного и левого голеностопного сустава. Имеющаяся мышечная симптоматика расценена как стероидная миопатия.

За время нахождения в отделении ускорено снижение дозы перорального преднизолона (к моменту выписки получала 0,7 мг/кг/сут), осуществлено очередное введение циклофосфамида в прежней дозе и 1000 мг метилпреднизолона внутривенно, сопутствующая терапия продолжена. В динамике отмечалось увеличение мышечной силы; девочка стала активнее, эмоциональный тонус положительный, на протяжении всего периода пребывания в стационаре посещала лечебную физкультуру.

Амбулаторно наблюдается психиатром. Отмечается заметное улучшение состояния: настроение ровное, спокойна, доброжелательна, контактна, настроена на сотрудничество, мимика живая, речь немного тихая, обычного темпа, эмоционально адекватна, сон, аппетит в норме. Интеллект в норме. Суицидальных и опасных тенденций не выявлено. Гидроксизин отменен 6 мес назад, получает терапию флуоксетином (20 мг/сут). После третьего введения циклофосамида (кумулятивная доза 3000 мг) была инициирована терапия ритуксимабом в дозе 500 мг в неделю, на курс 4 введения, в качестве базисной терапии продолжено применение гидроксихлорохина.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует длительный и сложный путь установления диагноза системной красной волчанки у пациентки с преобладающими нейropsychическими проявлениями в дебюте заболевания и нарастанием психопатологической симптоматики в динамике. Описанный случай также указывает на необходимость подробного изучения соматического статуса и данных инструментальных и лабораторных исследований специалистами психоневрологического профиля.

Заболевание дебютировало с проявлений церебрастенического синдрома (утомляемость, эмоциональная лабильность, трудности в обучении, нарушение сна) и «переросло» в неврозоподобный тревожно-депрессивный синдром, который в связи с отсутствием патогенетической терапии трансформировался в тяжелое депрессивное расстройство с аноректическим синдромом и суицидальным поведением. Появление эпилептических приступов поддержало направление диагностического поиска в сторону заболеваний психоневрологического профиля; установленный диагноз «эпилепсия» был тяжело воспринят пациенткой, что усилило депрессивные проявления и привело к повторной суицидальной попытке, назначению дополнительной неэффективной терапии с формированием фармакорезистентной депрессии. При этом выраженность психоневрологической симптоматики и соответствующая терапия привели к тому, что другие симптомы заболевания (кожные проявления, изменения в анализах крови) оценивались неадекватно. В чем же причина трудностей диагностики данной формы системной красной волчанки?

Определения и классификации. В классификационные критерии системной красной волчанки ACR (American College of Rheumatology) в редакции 1997 г. входят 2 формы поражения нервной системы: судорожные приступы и психотическое состояние. В новых критериях SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012 г. к этим формам добавлены миелит, моно- и полиневрит, патология черепных нервов, а также делириозные состояния, возникшие в отсутствие известных токсических и метаболических причин [6, 7]. Наша паци-

ентка стала соответствовать критериям SLICC (4 из 11) только после появления артрита, а до этого ее заболевание могло быть классифицировано лишь как неполная форма системной красной волчанки: на первый план в течении заболевания выходило депрессивное расстройство, которое в классификационные критерии системной красной волчанки не входит.

В реальной клинической практике нейropsychическая симптоматика представлена гораздо шире. Согласно действующим в настоящий момент в Российской Федерации клиническим рекомендациям поражение высших психических функций у детей с системной красной волчанкой представлено следующими состояниями [8]:

- острый психоз с появлением продуктивной симптоматики в виде зрительных и слуховых галлюцинаций;
- шизофреноподобные расстройства;
- аффективные синдромы (маниакальный и депрессивный);
- двигательное беспокойство;
- нарушения сна.

Могут выявляться симптомы органического поражения головного мозга, со следующими проявлениями:

- прогрессирующее ухудшение когнитивных функций (памяти, внимания, мышления);
- заметное снижение интеллекта, ухудшение успеваемости в школе; утрата определенных навыков;
- эмоционально-личностные расстройства (эмоциональная лабильность, апатия, депрессия, иногда эйфория и др.).

Приведенные определения оставляют простор для толкований и могут врачами расцениваться с определенной долей субъективизма.

В 2017 г. европейской рабочей группой экспертов SHARE (Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe) был выпущен вариант рекомендаций, разработанный с целью унификации подходов к диагностике и лечению системной красной волчанки у детей в различных странах [4]. В 2018 г. обзор и комментарии этих рекомендаций были опубликованы в России в журнале «Научно-практическая ревматология». Всем пациентам с подозрением на системную красную волчанку с признаками поражения нервной системы рекомендуется проведение консультации неврологом, с признаками стероидного психоза — психиатром, т.е. психиатр приглашается к пациентам с уже установленным диагнозом системной красной волчанки [9]. Однако пациенты с доминирующими психоневрологическими симптомами в структуре системной красной волчанки могут самостоятельно первично обратиться за помощью к неврологу или психиатру, а не к ревматологу и тогда диагностика заболевания может пойти в неверном направлении и терапия (как в представленном клиническом случае) будет неэффективна.

В рекомендациях SHARE упомянуто несовершенство определений, используемых в настоящее время для описания поражения нервной системы у детей с системной красной волчанкой. Они позаимствованы из заключения специального комитета ACR и изначально предназначены для использования у взрослых пациентов (табл. 1) [10].

ACR рекомендует использовать действующую номенклатуру психических болезней, учитывая вторичность синдромов по отношению к основному заболеванию. Среди отечественных и зарубежных детских психиатров отсутствует единый методологический подход к формулировке ряда диагнозов и, как следствие, имеется терминологическая неопределенность в связи с использованием разных классификаций: в США — это DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам), в России — Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В контексте нейропсихических проявлений системной красной волчанки у детей и подростков это порождает терминологическую путаницу. Так, в России по настоящее время используется термин «органическое поражение головного мозга» (согласно заключению специального комитета ACR считается устаревшим), которому в МКБ-10 соответствует диагностический блок «Органические, включающие симптоматические психические расстройства F00–09».

Для диагностики психических расстройств в структуре соматических заболеваний подходят диагнозы из рубрики F06 («Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью»). В эту руб-

рику включены смешанные состояния, причинно связанные с мозговыми нарушениями, обусловленными первичной болезнью головного мозга, системным заболеванием, вторично поражающим головной мозг, воздействием экзогенных токсичных веществ или гормонов, эндокринными расстройствами или другими соматическими заболеваниями. Диагностические под- рубрики, наиболее полноценно характеризующие кли- ническую картину в зависимости от ведущего симп- тома, следующие [11]:

- F06.0. Органический галлюциноз;
- F06.2. Органическое бредовое [шизофреноподоб- ное] расстройство;
- F06.3. Органические расстройства настроения [аффективные];
- F06.4. Органическое тревожное расстройство;
- F06.5. Органическое диссоциативное расстройство;
- F06.6. Органическое эмоционально лабильное [астеническое] расстройство;
- F06.7. Легкое когнитивное расстройство;
- F06.8. Другие уточненные психические расстрой- ства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью.

Следует отметить, что органические аффектив- ные расстройства в дополнение к общим критериям, предполагающим органическую этиологию F06, должны также отвечать требованиям диагноза, ука- занном в рубрике F30–F33 (Расстройства настроения [Аффективные расстройства]), что редко используется в педиатрической практике. К сожалению, современ- ные классификационные подходы в должной степени не отражают всего многообразия непсихотических и психотических форм органических психических рас-

Таблица 1. Клинические категории и соответствующие им синдромы поражения ЦНС при системной красной волчанке по данным консенсуса специального междисциплинарного комитета [10]

Table 1. Neurologic syndromes observed in systemic lupus erythematosus by clinical category: ACR Ad Hoc Committee On Neuropsychiatric Lupus Nomenclature diagnostic agreement [10]

Клиническая категория	Синдром
Психопатологические/нейропсихологические синдромы	Тревожное расстройство Делирий Когнитивные нарушения Расстройство настроения Психоз
Неврологические синдромы поражения центральной нервной системы	Нарушение мозгового кровообращения Демиелинизирующий синдром Головная боль (включая мигрень и доброкачественную внутричерепную гипертензию) Асептический менингит Хорея (двигательные нарушения) Судороги Миелопатия
Неврологические синдромы поражения периферической нервной системы	Острая воспалительная полирадикулоневропатия (синдром Гийена–Барре) Вегетативные расстройства Мононейропатия (множественная, одиночная) Миастения гравис Нейропатия краниальная Плексопатия Полинейропатия

Таблица 2. Соотношение классификационных подходов энцефалопатических форм органических психических расстройств у детей В.В. Ковалева и МКБ-10 [12]

Table 2. Approaches to encephalopathic forms of organic mental disorders in children: Kovalev's classification and ICD-10 comparison

Классификация (В.В. Ковалев, 1988)	МКБ-10
II. Преимущественно энцефалопатические формы	
II.1. Церебрастенический синдром	F06.6. Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство
II.2. Неврозоподобные синдромы:	
Гиперкинетический	F90.0. Гиперкинетические расстройства
Тики	F95. Тикозные расстройства
Заикание	F98.5. Заикание
Страх	F93. Эмоциональные расстройства, специфические для детского возраста
Энурез	F98.0. Неорганический энурез
Энкопрез	F98.1. Неорганический энкопрез
Истерофорный	F06.5. Органическое диссоциативное расстройство
	F92. Смешанные расстройства поведения и эмоций
Депрессивно-дистимический	F92.0. Депрессивное расстройства поведения
Сенестопатически-ипохондрический	F92.8. Другие смешанные расстройства поведения и эмоций

стройств в детском возрасте, поэтому большинство отечественных детских психиатров используют классификацию органических психических расстройств В.В. Ковалева (1988). Соотношение клинических форм (синдромов) классификации В.В. Ковалева и МКБ-10 (отечественных подходов и международных) отражено в табл. 2. Представленные терминологические различия в классификациях применяются в качестве основы для клинических рекомендаций в России, в ряде случаев используются одновременно два кода или более из МКБ-10 [12].

Термину «acute confusional state», который входит в классификационные критерии SLICC, наиболее соответствует рубрика F05 («делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами»). Согласно МКБ-10 делирий — этиологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся одновременным нарушением сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, цикличности сна и бодрствования [11]. В российской клинической практике понятие «делирий» чаще используется в диагностике экзогенных психических расстройств (преимущественно токсического генеза), соответствующих рубрикам F0—F19. У детей этот диагноз устанавливается очень редко, преимущественно в подростковом возрасте. Сам термин «острая спутанность сознания» в российской клинической практике используется как синдромологический и описывает состояние, обусловленные как выпадением разных психических процессов, так и «добавлением» продуктивных симптомов, таких как двигательное беспокойство, конфабуляции и др. Особенности отдельных (по существу смешанных) синдромов определяются комбинацией соответствующих явлений [13]. В дет-

ско-подростковом возрасте при остром начале психотических симптомов наиболее распространено использование рубрики F23 («острые и преходящие психотические расстройства»), что отчасти соответствует понятию «психоз» в рекомендациях ACR [11]. Подобные несоответствия в терминологии и диагностических формулировках затрудняют сопоставление имеющейся психопатологической симптоматики и нейropsychических симптомов системной красной волчанки, упомянутых в рекомендациях ACR.

У описанной пациентки имеется активное системное заболевание, сопровождающееся вторичным поражением головного мозга, подходящим под описание подрубрики F06.3: расстройства, характеризующиеся изменениями настроения или аффекта, обычно сопровождающиеся изменениями общего уровня активности, депрессией (соответствует критериям F32), но возникающие как следствие органического заболевания [11]. Диагноз будет формулироваться следующим образом: M32.1. Системная красная волчанка с поражением других органов или систем. Системная красная волчанка (с поражением центральной нервной системы, цитопенией, кожно-суставным синдромом), подострое течение. Сопутствующий диагноз: F06.367. Непсихотическое депрессивное расстройство в связи с другими заболеваниями. G72.0. Лекарственная миопатия.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Рекомендации для диагностики и лечения нейropsychического вовлечения у детей с системной красной волчанкой позаимствованы из рекомендаций EULAR (European League Against Rheumatism) для взрослых [14]. Согласно этому документу на первом этапе у больных с системной красной волчанкой с поражением ЦНС проводится исключение нейроинфекций, метаболиче-

ских и эндокринных нарушений, а также нежелательных явлений, связанных с лекарственными препаратами. При системной красной волчанке самым частым психическим расстройством при этом является «стероидный психоз» описанный у 10% больных, получающих глюкокортикостероиды в суточной дозе 1 мг/кг/сут [15].

Для исключения нейроинфекций (при наличии лихорадки и других специфических симптомов) проводят исследование цереброспинальной жидкости, для исключения эпилептической активности — электроэнцефалограмму. Оптимальным методом нейровизуализации является МРТ в режимах T1/T2, FLAIR, DWI и T1 с контрастированием. Однако чувствительность метода для системной красной волчанки с поражением ЦНС невысока — в среднем 57%. Самая частая находка — небольшие очаги гиперинтенсивного сигнала (T2), расположенные субкортикально или перивентрикулярно в белом веществе, как правило, в лобных и затылочных долях. Аналогичные изменения также выявляются у пациентов без вовлечения ЦНС; их специфичность составляет 60–82%. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография более чувствительна, чем МРТ, в случаях психоза и острой спутанности сознания (80–100%), демонстрируя значимое снижение перфузии [14]. При когнитивных нарушениях тяжесть проявлений коррелирует с количеством и размером магнитно-резонансных очагов, а также со степенью атрофии вещества головного мозга. В серии МР-томограмм у пациентов с системной красной волчанкой даже без очевидного поражения ЦНС продемонстрирована прогрессирующая атрофия головного мозга по сравнению с группой контроля (здоровые взрослые), что указывает на субклиническое поражение ЦНС. Часто такая атрофия в динамике ассоциируется с нарушением функций высшей нервной деятельности — памяти, внимания, эмоций [16]. У представленной пациентки МР-картина неспецифична и характерна для системной красной волчанки с нейропсихическими нарушениями.

Для проведения дифференциальной диагностики с эндогенными психотическими и аффективными расстройствами выполняют экспериментально-психологическое исследование когнитивных функций (память, внимание, мышление), а также личности пациента с использованием батарей стандартных психологических тестов (проводится клиническим психологом) [10]. В российской клинической практике используется ряд психологических методик для выявления когнитивных нарушений у детей и подростков (корректурная проба, таблицы Шульце, запоминание 10 слов, парные ассоциации, пиктограмма, малая предметная классификация, сравнение понятий, конструирование объектов, простые аналогии, кубики Кооса и др.). Тест Векслера (WISC) позволяет получить представление не только об общем уровне интеллекта, но и об особенностях его структуры, дать

количественный анализ интеллектуальной деятельности ребенка. Исследование эмоциональной сферы и индивидуально-психологических особенностей личности проводится с помощью различных само-оценочных шкал (по Дембо—Рубенштейн, «Самочувствие—активность—настроение» — САН, опросник Бэка и др.), проективных тестов (тесты Розенцвейга, Вагнера, рисуночные методики и др.) [12]. В США для скрининга нарушений когнитивных функций у детей с системной красной волчанкой были приняты попытки валидации Ped-ANAM (Automated Neuropsychological Assessment Metrics) — компьютерной системы тестирования, которая может быть использована неспециалистами [17].

Лечение и прогноз. Лечение детей с системной красной волчанкой и нейропсихическими проявлениями направлено в основном на купирование системного воспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза этих нарушений (предполагается, что тромбоцитическая природа симптомов исключена). Используются системные глюкокортикостероиды, как правило, в сочетании с иммуносупрессорами (азатиоприн, циклофосфамид). В тяжелых случаях, рефрактерных к стандартной терапии, могут применяться внутривенный иммуноглобулин, плазмообмен, генно-инженерная терапия (ритуксимаб) [14]. В случае когнитивных дисфункций, по мнению зарубежных авторов, эффективны психообразовательные программы; в российской практике для лечения когнитивных нарушений органического генеза рекомендовано проведение патогенетической дегидратирующей, сосудистой, ноотропной терапии [12, 18]. Для лечения психических нарушений применяется соответствующая медикаментозная терапия (антипсихотические препараты, антидепрессанты), эффективна когнитивно-поведенческая психотерапия с использованием биологической обратной связи [12, 19].

Большинство случаев психического заболевания у больных системной красной волчанкой купируются полностью на фоне адекватной терапии за 2–4 нед, но приблизительно у 20% пациентов можно ожидать хронического нетяжелого течения [14].

Заключение

Нейропсихические проявления — один из наименее изученных аспектов системной красной волчанки у детей. Этому способствует ограниченное число контролируемых исследований и вытекающих из них рекомендаций уровня А, а также несовершенство существующей номенклатуры. Случаи преимущественного нервно-психического поражения нередки в клинической практике; они требуют совместной работы лечащего ревматолога, невролога и психиатра. Необходимо усовершенствование действующих клинических рекомендаций (особенно в части номенклатуры и классификации), требуются дальнейшие клинические исследования в педиатрической популяции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Carreño L., López-Longo F.J., Monteagudo I., Rodríguez-Mahou M., Bascones M., González C.M. et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8(4): 287–292. DOI: 10.1191/096120399678847786
2. Ramírez Gómez L.A., Uribe Uribe O., Osio Uribe O., Grisales Romero H., Cardiel M.H., Wojdyla D. et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. *Lupus* 2008; 17(6): 596–604. DOI: 10.1177/0961203307088006
3. Yu H.H., Lee J.H., Wang L.C., Yang Y.H., Chiang B.L. Neuro-psychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus* 2006; 15(10): 651–657. DOI: 10.1177/0961203306070990
4. Groot N., Graeff N., Avcin T., Bader-Meunier B., Brogan P., Dolezalova P. et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative *Ann Rheum Dis* 2017; 76(11): 1788–1796. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
5. Briani C., Lucchetta M., Ghirardello A., Toffanin E., Zampieri S., Ruggero S. et al. Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: an inception cohort study. *J Autoimmun* 2009; 32(2): 79–84. DOI: 10.1016/j.jaut.2008.12.002
6. Petri M., Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; 13(11): 829–837. DOI: 10.1191/0961203304lu2019oa
7. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J. T., Fortin P. R. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2012; 64(8): 2677–2686. DOI: 10.1002/art.34473
8. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с системной красной волчанкой. <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/DETYAM-S-SISTEMNOJ-KRASNOJ-VOLCHANKOJ.pdf>. Ссылка активна на 27.06.2020. [Federal Clinical Guidelines for the Care of Children with Systemic Lupus Erythematosus. <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/DETYAM-S-SISTEMNOJ-KRASNOJ-VOLCHANKOJ.pdf>. (in Russ.)]
9. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никушина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Т.С., Сухоруких О.А. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии 2018; 17(1): 19–37. DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853 [Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Nikishina I.P., Denisova R.V., Podchernyaeva T.S., Sukhorukikh O.A. et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 1. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2018; 17(1): 19–37. (in Russ.)]
10. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42(4): 599–608. DOI: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-AN-R2>3.0.CO;2-F
11. МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <https://mkb-10.com>. Ссылка активна на 27.06.2020. [ICD-10 — International Statistical Classification of Diseases. <https://mkb-10.com> (in Russ.)]
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению органического психического расстройства в детском возрасте. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/2249.pdf> Ссылка активна на 27.06.2020 [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of organic mental disorders in childhood <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/2249.pdf>. (in Russ.)]
13. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д., Коляскина Г.И., Концевой В.А., Конейко Г.И. и др. Руководство по психиатрии. Т. 2. М.: Медицина, 1999; 784. [Tiganov A.S., Snezhnevskij A.V., Orlovskaja D.D., Koljaskina G.I., Koncevoj V.A., Kopejko G.I. et al. *Psychiatry Guide*. V. 2 Moscow: Meditsina, 1999; 784. (in Russ.)]
14. Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bollen E., Bombardieri S., Bruce I.N. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR standing Committee for International clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 195–205. DOI: 10.1136/ard.2010.130476
15. Chau S.Y., Mok C.C. Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2003; 61(1): 104–107. DOI: 10.1212/wnl.61.1.104
16. Ainiala H., Dastidar P., Loukkola J., Lehtimäki T., Korpe-la M., Peltola J. et al. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(5): 376–382. DOI: 10.1080/03009740510026643
17. Vega-Fernandez P., Vanderburgh White S., Zelko F., Ruth N.M., Levy D.M., Muscal E. et al. Cognitive Performance scores for the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in Childhood-Onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2015; 67(8):1119–1127. DOI: 10.1002/acr.22571
18. Harrison M. J., Morris K. A., Horton R., Toglia J., Barsky J., Chait S. et al. Results of intervention for lupus patients with self-perceived cognitive difficulties. *Neurology* 2005; 65(8): 1325–1327. DOI: 10.1212/01.wnl.0000180938.69146.5e
19. Greco C.M., Rudy T.E., Manzi S. Effects of a stress-reduction program on psychological function, pain, and physical function of systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 51(1): 625–634. DOI: 10.1002/art.20533

Поступила: 15.08.20

Received on: 2020.08.15

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования грантом РНФ «Геномика и транскриптомика аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний» № 20-45-01005.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of grant Russian national Funding «Genomics and transcriptomics of autoimmune and autoinflammatory disease» № 20-45-01005.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.

Синдром Донна–Барроу в практике нефролога

М.Е. Аксенова, Н.М. Зайкова, Т.В. Лепашева, В.В. Длин

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Donnai–Barrow syndrome in nephrology practice

М.Е. Aksenova, N.M. Zaikova, T.V. Lepaeva, V.V. Dlin

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Синдром Донна–Барроу — мультисистемное заболевание, характеризующееся переменным сочетанием врожденных пороков развития, прогрессирующей миопии, нейросенсорной тугоухости, нарушения интеллекта и патологии почек. В статье представлены собственные клинические наблюдения за детьми с синдромом Донна–Барроу, имевшими разный фенотип заболевания, в том числе разные варианты патологии почек. В одном случае пациент имел изолированную низкомолекулярную протеинурию, во втором — протеинурию, гиперкальциурию, нефрокальциноз. Нарушение опосредованного мегалином эндоцитоза, ретроградного эндосомального транспорта лигандов, дисфункция митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума могут приводить к разному спектру и разной степени выраженности тубулярной дисфункции при синдроме Донна–Барроу. Разнообразие клинических проявлений заболевания может обуславливать низкую диагностику синдрома Донна–Барроу и неадекватное ведение пациентов.

Ключевые слова: дети, синдром Донна–Барроу, мегалин, миопия, синдром Фанкони, низкомолекулярная протеинурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, Дент-подобная тубулопатия.

Для цитирования: Аксенова М.Е., Зайкова Н.М., Лепашева Т.В., Длин В.В. Синдром Донна–Барроу в практике нефролога. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 106–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-106-112

Donnai–Barrow syndrome is a multi-system disorder characterized by a variable combination of congenital anomalies, progressive myopia, sensorineural hearing loss, intellectual disability and renal disease. The article describes clinical cases of children with different phenotypes of the syndrome, including different renal disorders. One patient had isolated low-molecular-weight proteinuria, another patient suffered from proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis. Disruption of megalin-mediated endocytosis, retrograde endosomal transport of ligands, mitochondrial dysfunction, stress of the endoplasmic reticulum can lead to a different spectrum and various degrees of severity of tubular dysfunction in Donnai–Barrow syndrome. A variety of clinical manifestations of the disease can lead to a low diagnosis of Donnai–Barrow syndrome and inadequate patient management.

Key words: children, Donnai–Barrow syndrome, megalin, myopia, Fanconi syndrome, low molecular weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, Dent-like tubulopathy.

For citation: Aksenova M.E., Zaikova N.M., Lepaeva T.V., Dlin V.V. Donnai–Barrow syndrome in nephrology practice. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(1): 106–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-106-112

Синдром Донна–Барроу/лице-окуло-акустико-ре-
нальный синдром (DBS/FOARS, MIM #222448) —
редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обуслов-
ленное мутацией гена *LRP2* (low density lipoprotein
receptor-related protein 2), кодирующего мембранный
рецептор мегалин. Белок экспрессируется на апи-
кальной поверхности эпителиальных клеток, уча-
ствует в рецепторопосредованном эндоцитозе био-
логически активных липопротеинов (ферментов,
стеролов, гормонов, витаминсвязывающих белков)

и альбумина, внутриклеточных и митохондриальных
сигнальных путях [1].

Мегалин состоит из трех доменов: 1) экстрацел-
люлярный домен представлен 36 богатыми цистеи-
ном комплементподобными последовательностями,
образующими 4 лигандсвязывающих кластера;
2) трансмембранный рН-зависимый домен, вклю-
чающий 16 последовательностей фактора роста;
3) интрацеллюлярный домен, представленный одной
подобной эпидермальному фактору роста последо-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед.
науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек,
врач-нефролог консультативно-диагностического отделения Научно-ис-
следовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.
Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3699-1884
e-mail: maksyonova@pedklin.ru

Зайкова Наталья Михайловна — к.м.н., врач-нефролог отдела наслед-
ственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского
клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0002-8166-2449
e-mail: zaikovan@pedklin.ru

Лепашева Татьяна Викторовна — к.м.н., врач-нефролог отдела наследствен-
ных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского кли-
нического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0003-2967-5530

Длин Владимир Викторович — д.м.н., и.о. дир., рук. отдела наследствен-
ных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой
Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. ака-
демика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0002-3050-7748
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

вательностью. Внутриклеточный домен взаимодействует с адапторными белками и обеспечивает рециркуляцию мегалина.

В норме рецептор связывает лиганд на апикальной поверхности эпителия, комплекс мегалин–лиганд инвагинирует внутрь клетки, образуя везикулу, доставляющую его к эндосоме (рис. 1). В эндосоме под действием низкой pH, определяемой работой вакуолярной АТФазы, Cl^-/H^+ котранспортера (CC15) и Na^+/H^+ котранспортера (NHE3), происходит диссоциация комплекса [2]. В большинстве случаев лиганд доставляется в лизосому для последующей деградации, а мегалин через рециклирующие микротрубочки возвращается к апикальной поверхности клетки для участия в новом цикле эндоцитоза. Редко комплекс мегалин–лиганд в неизменном виде возвращается на поверхность клетки [2].

Мегалин экспрессируется в эпителии плаценты, эндодерме эмбриона, в тканях плода и взрослого организма: преимущественно в сосудистой оболочке головного мозга, цилиарном теле, пигментном эпителии сетчатки глаза, внутреннем ухе, околощитовидных и щитовидной железах, альвеолах легких, проксимальных канальцах почек [1]. Во время эмбрионального развития рецептор связывает ключевые морфогенетические белки: sonic hedgehog (SHH) протеин, фактор роста фибробластов 8 (FGF8), костный морфогенетический протеин-4 (BMP4), а также, являясь корецептором гомолога протеина Patched1, обеспечивает сигнальный путь SHH [3, 4]. Поэтому тканеспецифичное нарушение мегалинопосредованного эндоцитоза в этот период приводит к формированию пороков развития: голопрозэнцефалии (отсутствие полушарий, единая вентрикулярная система, отсутствие обонятельной луковицы), агенезии/гипоплазии мозолистого

тела, грыжи диафрагмы, черепно-лицевого дизморфизма (выступающий лоб, увеличенные глазные яблоки, гипертелоризм, широкое переносье), пороков сердца (открытый артериальный проток, дефекты межжелудочковой перегородки). Пороки развития мозга, черепно-лицевой дизморфизм, аномалии сердечно-сосудистой системы обусловлены дефицитом белков BMP4 и SHH в период формирования гребневидной складки невральная эктодермы [3–5]. Нарушение экспрессии *LRP2* в переднем нейроэпителии приводит к выраженному увеличению глазных яблок – буфтальму и, как следствие, к вторичной врожденной миопии за счет увеличения переднезадней оси глаза, уменьшению количества ретинальных ганглиев и фоторецепторов, хориоретинальной атрофии из-за избытка SHH [6, 7]. Нарушение сигнального пути ретиноидов на 8–10-й неделях гестации вызывает дефект закрытия плевро-перитонеального канала и развитие диафрагмальной грыжи [8]. Необходимо отметить, что мутация гена *LRP2* служит одной из основных причин синдромальных форм врожденной диафрагмальной грыжи и миопии высокой степени [9, 10].

После рождения дефицит мегалина обуславливает прогрессирующее снижение остроты зрения и формирование вторичной витреоретинопатии, развитие нейросенсорной тугоухости, интеллектуальных нарушений и дисфункции канальцевой системы почек. Так как белок экспрессируется на щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев и обеспечивает рецепторзависимый эндоцитоз липопротеинов, его дефицит приводит к возникновению синдрома Фанкони.

Таким образом, полный фенотип пациентов с синдромом Донна–Барроу включает врожденные пороки развития, миопию высокой степени, нейро-

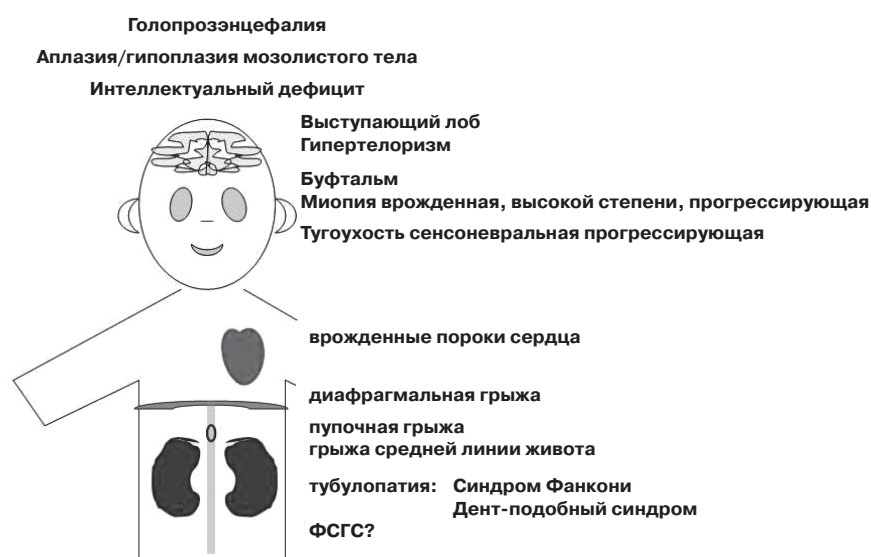


Рис. 1. Опосредованный мегалином эндоцитоз. Составлено авторами.

Fig. 1. Megalin-dependent endocytosis. Composed by the authors.

сенсорную тугоухость, неврологический и интеллектуальный дефицит, дисфункцию канальцевой системы почек (рис. 2). На практике пациенты имеют переменное сочетание признаков и разную степень их выраженности; симптомы могут прогрессировать с течением времени: так, черепно-лицевой дисморфизм становится более очевидным с увеличением возраста пациентов [11–13].

Распространенность синдрома Донна–Барроу в популяции неизвестна, в настоящее время в литературе описаны около 60 пациентов. Однако, принимая во внимание высокую перинатальную смертность, обусловленную грубыми пороками развития головного мозга, дыхательной недостаточностью вследствие гипоплазии легких у новорожденных с диафрагмальной грыжей и очень переменный фенотип заболевания, можно предположить, что в некоторых случаях синдром остается недиагностированным [11–14].

Мы располагаем двумя клиническими наблюдениями за пациентами с разными фенотипами синдрома Донна–Барроу. На обследование и описание пациентов было получено информированное согласие законных представителей детей. Наряду со стандартными клинико-лабораторными и инструментальными исследованиями, пациентам проводили специальное нефрологическое обследование, включавшее определение кислотно-

щелочного состояния крови, уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, фосфора, кальция, магния, электролитов, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона, $25(\text{OH})\text{D}_3$ крови, суточной экскреции белка, альбумина (альбумин/креатинин, норма <30 мг/г), глюкозы, уратов (ураты/креатинин, норма $<0,8$ ммоль/ммоль), оксалатов (норма $<0,007$ ммоль/1,73 м²/сут), кальция (кальций/креатинин, норма $<1,1$ ммоль/ммоль) с мочой, экскреции β_2 -микроглобулина в утренней порции мочи (β_2 -МГ/креатинин, норма <40 мкг/ммоль), определение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ, норма >90 мл/мин/1,73 м²), максимальной реабсорбции фосфатов (ТмР/СКФ, норма 1,22–1,66 ммоль/л), экскреторной фракции магния (FE_{Mg} , норма $<6\%$) и уратов (FE_{Ur} , норма $<10\%$) с мочой. Исследовали слух методом аудиометрии, выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга (у одного пациента). Генетическое исследование было проведено методом полноэкзомного секвенирования на аппарате IlluminaNextSeq с последующим подтверждением генетических вариантов методом прямого секвенирования по Сенгеру.

Клинический случай 1. Девочка 2 лет обследована в связи с постоянной протеинурией (до 1 г/л), выявленной случайно в возрасте 7 мес жизни. Известно, что семейный, перинатальный анамнез не отяго-

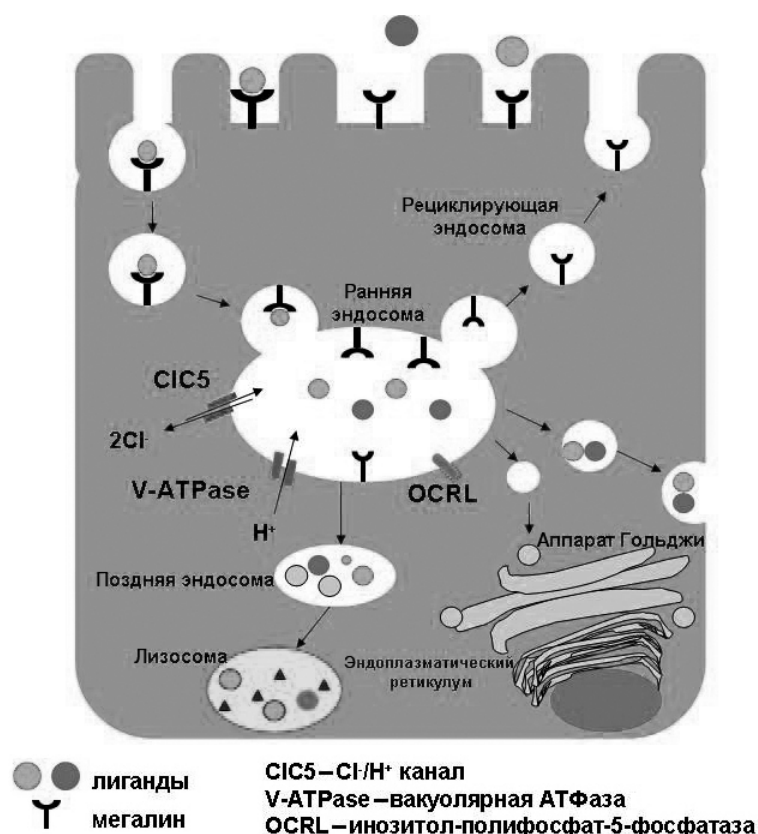


Рис. 2. Спектр клинических проявлений синдрома Донна–Барроу. Составлено авторами.
ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Fig. 2. Clinical spectrum of Donnan-Barrow syndrome. Composed by the authors.

щены, брак не близкородственный, раннее физическое и психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту, с полутора лет наблюдается офтальмологом по поводу миопии.

По данным клинического обследования, физическое развитие ребенка было выше среднего, гармоничное (рост 90%, масса тела 75%), пациентка имела фенотипические особенности: выступающий лоб, гипертелоризм, утолщенное низкое переносье, низко расположенные и развернутые назад ушные раковины, пупочную грыжу, грыжу средней линии живота, миопию двустороннюю (OU – 7D), сохраненный слух. Лабораторное обследование выявило протеинурию (суточная потеря белка 600 мг, β_2 -МГ/креатинин 595 мкг/ммоль, альбумин/креатинин 300 мг/г) без других признаков нарушения функции почек (рН крови 7,4, stdHCO_3 26 ммоль/л, рСКФ 94 мл/мин/1,73 м², ТмР/СКФ 1,62 ммоль/л, FE_{Ug} 7%, глюкозурия отсутствовала); экскреция кальция с мочой (кальций/креатинин 0,35–0,67 ммоль/ммоль) и ультразвуковая картина почек были без патологии. Полноэкзомное секвенирование выявило варианты гена *LRP2* (NM_004525.2): с.13139dupC (p.Cys4381fs); с.8522T>C (p.Leu2841Ser); первый – ранее описанный патогенный вариант, приводящий к сдвигу рамки считывания, второй – ранее не описанный, вероятно, патогенный вариант. На основе данных обследования ребенку был поставлен диагноз: синдром Донна–Барроу. Ввиду наличия альбуминурии пациентка получала терапию эналаприлом на протяжении года (с постепенным увеличением дозы с 0,15 до 0,3 мг/кг/сут) без снижения уровня альбумина в моче в динамике. Последнее обследование ребенка, проведенное в возрасте 4 лет, выявило прогрессирование миопии (OU – 11D), сохранение изолированной дисфункции проксимального канальцевого аппарата почек в виде низкомолекулярной протеинурии.

Клинический случай 2. Девочка 4 лет обследована в клинике по поводу двустороннего нефрокальциноза, выявленного случайно в 9 мес жизни. Известно, что пациентка от не близкородственного брака, от здоровых родителей, родилась на 40-й неделе с массой тела 3650 г, длиной тела 54 см. С 4-го месяца жизни было замечено отставание в физическом и моторном развитии: начала держать голову с 6 мес, сидеть без поддержки с 17 мес, ходить с 34 мес. Наблюдается эндокринологом по поводу первичного гипопитуитаризма, получает заместительную терапию препаратом гормона роста (0,03–0,05 мг/кг/сут) с возраста 16 мес и L-тироксина (12,5 мкг/сут) с 30 мес. В 30 мес в связи с отсутствием речи была выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость 2-й степени.

При клиническом обследовании: физическое развитие низкое, гармоничное (масса тела 11 кг, <3%; рост 87 см, <3%), отмечались отставание в моторном и речевом развитии, низкий мышечный тонус, фенотипические особенности (короткий нос с широким пере-

носьем, гипертелоризм, низко расположенные уши, вальгусная деформация голеней, омфалоцеле), миопия (OU – 5D), двусторонняя сенсоневральная тугоухость 2-й степени. По данным лабораторного исследования у ребенка были выявлены непостоянный компенсированный метаболический ацидоз (рН 7,35–7,4, stdHCO_3 20–26 ммоль/л, $\text{BE} = -5,7/-1,6$ ммоль/л), повышение экскреции β_2 -МГ с мочой (93 мкг/ммоль креатинина), непостоянная гиперкальциурия (1,46–0,69 ммоль/ммоль креатинина), гиперурикозурия (FE_{Ug} 11%); диурез (1720 мл/1,73 м²/сут), рН мочи (5,5–7), рСКФ (91 мл/мин/1,73 м²), экскреция глюкозы, фосфора (ТмР/СКФ 1,59 ммоль/л), магния (FE_{Mg} 3,7%), оксалатов (0,239 ммоль/1,73 м²/сут) с мочой были в норме. Гормональное обследование не выявило нарушений: уровни 25(ОН)D₃ (39 нг/мл), паратиреоидного гормона (37 пг/мл), инсулиноподобного фактора роста (224,7 нг/мл), гормона роста (1,05 нг/мл), тиреостимулирующего гормона (0,7 мкЕд/мл), тироксина (10,2 пмоль/л) в крови соответствовали возрасту. При ультразвуковом исследовании определялись увеличение размеров почек (>97%), двусторонний медулярный нефрокальциноз 3-й степени; по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечалось истончение мозолистого тела. Генетическое обследование выявило компаунд гетерозиготные варианты с неустановленной клинической значимостью в гене *LRP2* (NM_004525.2): с.6523C>T (p.Arg2175Trp); с.4351G>T (p.Val1451Phe). Учитывая сочетание лицевого дисморфизма, миопии, нейросенсорной тугоухости, гипоплазии мозолистого тела, дисфункции проксимальной части канальцевого аппарата почек и результаты генетического анализа, ребенку поставили диагноз: синдром Донна–Барроу; назначена антикристаллообразующая терапия комплексом гидрокарбоната калия, цитрата натрия из расчета 1 ммоль/кг/сут по основаниям.

Таким образом, первый пациент имел наиболее часто встречающиеся признаки синдрома Донна–Барроу: черепно-лицевой дисморфизм, врожденная миопия высокой степени, изолированная низкомолекулярная протеинурия, в то время как у второго выявлялись задержка развития, нейросенсорная тугоухость, гормональные нарушения и более тяжелая патология почек.

Считается, что разная степень сенсоневральной тугоухости и снижения интеллекта выявляются у всех пациентов с синдромом Донна–Барроу [11]. Тугоухость, как правило, носит прогрессирующий характер, очень редко бывает врожденной. Поэтому наряду с офтальмологическим контролем пациентам с синдромом Донна–Барроу показаны аудиоскрининг и неврологическое обследование в динамике. Задержка физического развития, описанная у некоторых пациентов, может быть связана с нарушением синтеза и/или опосредованной металином тубулярной реабсорбции гормонов, дефицитом других мета-

болически активных веществ (ростовых факторов, лептина, витаминов) [11, 12, 15]. Хотя мы не встретили в литературе упоминаний о наличии гормонального дефицита при синдроме Донна–Барроу, однако синдром пустого турецкого седла, выявляемый у некоторых пациентов, может сопровождаться питуитарной недостаточностью [16]. Так как *LRP2* экспрессируется в щитовидных железах, мутация гена может непосредственно влиять на эндокринную функцию органа. В связи с невысокой протеинурией дефицит тироксина и гормона роста у нашей пациентки скорее всего имел центральный генез, а не был обусловлен их потерей с мочой.

Считается, что для пациентов с синдромом Донна–Барроу характерна бессимптомная изолированная низкомолекулярная протеинурия вследствие нарушения канальцевой реабсорбции липопротеинов. Однако в литературе также описаны Дент-подобный ренальный фенотип этого синдрома (сочетание низкомолекулярной протеинурии, гиперкальциурии, нефрокальциноза), который мы наблюдали у одного из наших детей, и фокально-сегментарный гломерулосклероз [17–20].

В большинстве случаев варианты в гене *LRP2* приводят к полному отсутствию мегалина, что сопровождается нарушением реабсорбции низкомолекулярных протеинов [20]. При некоторых миссенс-мутациях в *LRP2*, вероятно, затрагивающих последовательность эпидермального фактора роста, отмечается нарушение эндосомальной диссоциации комплекса мегалин–лиганд с последующей ретенцией мегалина в эндосомах и его лизосомальной деградацией [15, 18]. Задержка мегалина в эндоплазматическом ретикулуме может приводить к эндоретикулярному стрессу и клеточному апоптозу [21]. Было показано также, что мегалин осуществляет ретроградный транспорт интракринных протеинов (ангиотензин 2, STC1, TGF- β) в митохондриях и его отсутствие уменьшает дыхательную и гликолитическую способность органелл [22]. Ретроградный транспорт биологически активных веществ осуществляется путем взаимодействия микротрубочек, аппарата Гольджи и фосфоинозитидкиназы [23]. Последняя регулирует трафик белков между ранними эндосомами и аппаратом Гольджи, перекрывая функцию инозитол-полифосфат-5-фосфатазы, кодируемой *OCRL1*. У млекопитающих наличие ретроградного транспорта доказано для транспортера глюкозы 4-го типа, рецепторов эпидермального фактора роста, маннозы-6-фосфата (необходим для лизосомального транспорта ферментов), трансферрина [23]. Вероятно, нарушение ретроградного эндосомального транспорта с последующей дисфункцией эндосом обуславливает развитие Дент-подобного фенотипа при мутациях *LRP2*. Снижение тубулярной реабсорбции лизосомальных ферментов может приводить к лизосомальной дисфункции у пациентов с дефицитом мегалина [24].

Таким образом, нарушение опосредованного мегалином эндоцитоза, ретроградного эндосомального транспорта лигандов, дисфункция митохондрий, стресс эндоплазматического ретикула могут приводить к разному спектру и разной степени выраженности тубулярных нарушений у пациентов с синдромом Донна–Барроу.

Развитие гиперкальциурии при нарушении функции мегалина может быть обусловлено следующими факторами: 1) повышением паратиреоидопосредованной интестинальной реабсорбции кальция на фоне дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; 2) фосфатурией вследствие нарушения рециркуляции почечного натрий-фосфорного котранспортера типа Па (NaPi-IIa); 3) снижением парацеллюлярной реабсорбции кальция в проксимальных канальцах за счет нарушения трафика и интернализации Na/H^+ транспортера 3-го типа (NHE3) [25].

Изменения почечных гломерул в виде фокально-сегментарного гломерулосклероза были описаны у 2 детей с синдромом Донна–Барроу [19, 20]. Диагностическая нефробиопсия осуществлялась по поводу протеинурии нефротического уровня в первом случае и снижения фильтрационной функции почек во втором. Известно, что мегалин экспрессируется в подоцитах, где посредством синаптоподина и α -актинина-4 связан с актином; поэтому дефицит белка может приводить к нарушению подоцитарного цитоскелета [26]. Кроме того, повреждение подоцитов могут быть обусловлены теми же механизмами, которые ведут к развитию дисфункции канальцевой системы почек.

В настоящее время практически отсутствует информация о долгосрочном нефрологическом и витальном прогнозе у пациентов с синдромом Донна–Барроу: большинство клинических описаний являются одномоментными и касаются детей. Прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации описано у 2 sibсов к 20 годам жизни [20]. Из представленных в литературе пациентов старше 50 лет у одного отмечалось развитие терминальной стадии почечной недостаточности к 47 годам, у второго — синдром Фанкони, уролитиаз и медленное снижение фильтрационной функции почек в динамике [17, 27]. В настоящее время нет убедительных данных об эффективности использования ингибиторов ангиотензиновой системы с антипротеинурической целью при синдроме Донна–Барроу [15]. В случае одного из наших пациентов терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента не повлияла на степень альбуминурии.

Заключение

Таким образом, синдром Донна–Барроу — мультисистемное заболевание, характеризующееся высоким риском смерти в перинатальный период за счет грубых пороков развития и выраженным клиниче-

ским полиморфизмом. К наиболее часто встречающимся признаками синдрома у детей относятся черепно-лицевой дисморфизм, врожденная прогрессирующая миопия и синдром Фанкони разной степени выраженности; в динамике у большинства пациентов развивается нейросенсорная тугоухость и нарушения интеллекта разной степени. Патология почек может быть представлена низкомолекулярной протеинурией, изолированной или в сочетании с другими признаками синдрома Фанкони, нефрокальцинозом, уролитиазом с возможным риском снижения фильтрационной функции почек в динамике. Разнообразие клинических проявлений может приводить

к гиподиагностике синдрома Донна–Барроу и неадекватному ведению пациентов. Синдром необходимо подозревать у детей с врожденной миопией высокой степени в сочетании с протеинурией, особенно при наличии нейросенсорной тугоухости и/или указаний на диафрагмальную грыжу в анамнезе, а также у пациентов с изолированной протеинурией, нефрокальцинозом без видимых экстраренальных проявлений. С учетом возможности развития синдрома Фанкони, нефрокальциноза, уролитиаза и риска снижения функции почек в динамике больные с синдромом Донна–Барроу должны находиться под наблюдением нефролога.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Marzolo M.P., Farfán P. New insights into the roles of megalin/LRP2 and the regulation of its functional expression. *Biol Res* 2011; 44(1): 189–105. DOI: 10.4067/S0716-97602011000100012
2. De S., Kuwahara S., Saito A. The endocytic receptor megalin and its associated proteins in proximal tubule epithelial cells. *Membranes* 2014; 4(3): 333–355. DOI: 10.3390/membranes4030333
3. Fisher C.E., Howie S.E.M. The role of megalin (LRP-2/Gp330) during development. *Dev Biol* 2006; 296(2): 279–297. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.06.007
4. Christ A., Herzog K., Willnow T.E. LRP2, an auxiliary receptor that controls sonic hedgehog signaling in development and disease. *Dev Dyn* 2016; 245(5): 569–579. DOI: 10.1002/dvdy.24394
5. Baardman M.E., Zwier M.V., Wisse L.J., Gittenberger-de Groot A.C., Kerstjens-Frederikse W.S., Hofstra R.M.W. et al. Common arterial trunk and ventricular non-compaction in Lrp2 knockout mice indicate a crucial role of LRP2 in cardiac development. *Disease Models & Mechanisms* 2016; 9: 413–42. DOI: 10.1242/dmm.022053
6. Storm T., Heegaard S., Christensen E.I., Nielsen R. Megalin deficiency causes high myopia, retinal pigment epithelium-macromelanosomes and abnormal development of the ciliary body in mice. *Cell Tissue Res* 2014; 358(1): 99–107. DOI: 10.1007/s00441-014-1919-4
7. Cases O., Joseph A., Obry A., Santin M.D., Ben-Yacoub S., Pâques M. et al. Foxg1-Cre mediated Lrp2 inactivation in the developing mouse neural retina, ciliary and retinal pigment epithelia models congenital high myopia. *PLoS One* 2015; 10: e0129518. DOI: 10.1371/journal.pone.0129518
8. Greer J., Babiuk R., Thebaud B. Etiology of Congenital Diaphragmatic Hernia: The Retinoid Hypothesis. *Pediatr Res* 2003; 53(5): 726–730. DOI: 10.1203/01.PDR.0000062660.12769.E6
9. Wynn Y., Yu L., Chung W.K. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(6): 324–330. DOI: 10.1016/j.siny.2014.09.003
10. Tedja M.S., Haarman A.E.G., Meester-Smoor M.A., Verhoeven V.J.M., Klaver C.C.W., MacGregor S. The Genetics of Myopia. In: M. Ang, T. Wong (eds). *Updates on Myopia*. Springer, Singapore, 2020. DOI: 10.1007/978-981-13-8491-2_5
11. Chassaing N., Lacombe D., Carles D., Calvas P., Saura R., Bieth E. Donnai-Barrow syndrome: four additional patients. *Am J Med Genet A* 2003; 121A(3): 258–262. DOI: 10.1002/ajmg.a.20266
12. Khalifa O., Al-Sahlawi Z., Imtiaz F., Ramzan K., Allam R., Al-Mostafa A. et al. Variable expression pattern in Donnai-Barrow syndrome: report of two novel LRP2 mutations and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2015; 58(5): 293–299. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.12.008
13. Pober B.R., Longoni M., Noonan K.M. A review of Donnai-Barrow and facio-oculo-acoustico-renal (DB/FOAR) syndrome: clinical features and differential diagnosis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(7): 76–81. DOI: 10.1002/bdra.20534
14. Schrauwen I., Sommen M., Claes C., Pinner J., Flaherty M., Collins F., Van Camp G. Broadening the phenotype of LRP2 mutations: A new mutation in LRP2 causes a predominantly ocular phenotype suggestive of Stickler syndrome. *Clin Genet* 2014; 86(3): 282–286. DOI: 10.1111/cge.12265
15. Dachy A., Paquot F., Debray G., Bovy C., Christensen E.I., Collard L., Jouret F. In-depth phenotyping of a Donnai-Barrow patient helps clarify proximal tubule dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(3):1027–1031. DOI:10.1007/s00467-014-3037-7
16. Kantarci S., Al-Gazali L., Hill R.S., Donnai D., Black G.C.M., Bieth E. et al. Mutations in LRP2, which encodes the multiligand receptor megalin, cause Donnai-Barrow and facio-oculo-acoustico-renal syndromes. *Nat Genet* 2007; 39(8): 957–959. DOI: 10.1038/ng2063
17. Anglani F., Terrin L., Brugnara M., Battista M., Cantaluppi V., Ceol M. et al. Hypercalciuria and nephrolithiasis: expanding the renal phenotype of Donnai-Barrow syndrome. *Clin Genet* 2018; 94(1): 187–188. DOI: 10.1111/cge.13242
18. Flemming J., Marzenke M., Rudolph I.M., Nielsen R., Storm T., Erik I.C. et al. Induced pluripotent stem cell-based disease modeling identifies ligand-induced decay of megalin as a cause of Donnai-Barrow syndrome. *Kidney Int* 2020; 98(1): 159–167. DOI: 10.1016/j.kint.2020.02.021
19. Shaheen I.S., Finlay E., Prescott K., Russell M., Longoni M., Joss S. Focal segmental glomerulosclerosis in a female patient with Donnai-Barrow syndrome. *Clin Dysmorphol* 2010; 19(1): 35–37. DOI: 10.1097/MCD.0b013e328333c20a
20. Storm T., Tranebjerg L., Frykholm C., Birn H., Verroust P.J., Nevéus T. et al. Renal phenotypic investigations of megalin-deficient patients: novel insights into tubular proteinuria and albumin filtration. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3): 585–591. DOI: 10.1093/ndt/gfs462
21. Yoshida H. ER stress and diseases. *FEBS J* 2007; 274(3): 630–658. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2007.05639.x
22. Li Q., Lei F., Tang Y., Pan J.S., Tong Q., Sun Y., Sheikh-Hamad D. Megalin mediates plasma membrane to mitochondria cross-talk and regulates mitochondrial metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75(21): 4021–4040. DOI: 10.1007/s00018-018-2847-3

23. Johannes L., Popoff V. Tracing the retrograde route in protein trafficking. *Cell* 2008; 135(7): 1175–1187. DOI: 10.1016/j.cell.2008.12.009
24. Nielsen R., Courtoy P.J., Jacobsen C., Dom G., Lima W.R., Jadot M. *et al.* Endocytosis provides a major alternative pathway for lysosomal biogenesis in kidney proximal tubular cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(13): 5407–5412. DOI: 10.1073/pnas.0700330104
25. Anglani F., Giancesello L., Beara-Lasic L., Lieske J. Dent disease: A window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med* 2019; 23(11): 7132–7142. DOI: 10.1111/jcmm.14590
26. Patrie K.M., Drescher A.J., Welihinda A., Mundel P., Margolis B. Interaction of two actin-binding proteins, synaptopodin and alpha-actinin-4, with the tight junction protein MAGI-1. *J Biol Chem* 2002; 277(33): 30183–30190. DOI: 10.1074/jbc.M203072200
27. Stora S., Conte M., Chouery E., Richa S., Jalkh N., Gillart A.C. *et al.* A 56-year-old female patient with facio-oculo-acoustico-renal syndrome (FOAR) syndrome. Report on the natural history and of a novel mutation. *Eur J Med Genet* 2009; 52(5): 341–343. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.06.005

Поступила: 16.09.20

Received on: 2020.09.16

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Клинический случай мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера)

Е.В. Савельева^{1,2}, А.П. Пахомов¹, Т.А. Илюхина², Е.И. Громаковская²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Оренбург, Россия;

²ГАУЗ «Областная детская клиническая больница», Оренбург, Россия

Clinical case of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

E.V. Savelieva^{1,2}, A.P. Pakhomov¹, T.A. Ilyukhina², E.I. Gromakovskaya²

¹Orenburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russia

Представлен случай редкого (орфанного) заболевания — мукополисахаридоза II типа. В возрасте 1 года по данным ультразвукового исследования у ребенка была выявлена гепатоспленомегалия. С 1,5 года ребенок наблюдался ЛОР-врачом по поводу аденоидов II—III степени, аденотомия проведена в возрасте 2 лет, в дальнейшем наблюдался рецидив гиперплазии аденоидов. В возрасте 3 лет предположен мукополисахаридоз II типа. Диагноз был подтвержден после выявления повышенного уровня гликозаминогликанов (гепарансульфата и дерматансульфата) в моче и мутации p.Lis135Glu в 3-м экзоне гена *IDS* в гемизиготном состоянии. Назначена заместительная терапия Элапразой. Клинический полиморфизм, различная выраженность симптомов в сочетании с низкой распространенностью обуславливают трудности в ранней идентификации мукополисахаридоза II типа. Своевременная диагностика крайне важна для направления таких детей к специалистам междисциплинарного центра, имеющих опыт проведения ферментозаместительной терапии, которая наиболее эффективна в ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз II типа, синдром Хантера, ген *IDS*, ферментозаместительная терапия, Элапраза®, гидрокортизон.

Для цитирования: Савельева Е.В., Пахомов А.П., Илюхина Т.А., Громаковская Е.И. Клинический случай мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера). Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 113–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-113-116

The article presents a rare case of type II mucopolysaccharidosis (MPs) in children. From the age of one and a half, the child was observed by an ENT doctor for 2–3 degree adenoids. At the age of 2, an adenotomy was performed. In the future, a relapse of adenoid hyperplasia. 1 year of age according to the ultrasound revealed hepatosplenomegaly. At the age of three years, type 2 mucopolysaccharidosis was suspected, which was confirmed on the basis of increased levels of heparan sulfate and dermatansulfate in the urine, molecular genetic diagnostics (mutation in exon 3 of *IDS* Lis135Glu in the hemizygous state). Appointed replacement therapy: Elaprase. Clinical polymorphism, different severity of symptoms combined with rare occurrence cause certain difficulties in early identification of MPs-II. Timely diagnosis is extremely important for referral of such children to specialists of an interdisciplinary center who have experience in specific treatment that is most effective in the early stage of the disease.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type II, hunter syndrome, *IDS*, enzyme replacement therapy, Elaprase®, hydrocortisone.

For citation: Savelieva E.V., Pakhomov A.P., Ilyukhina T.A., Gromakovskaya E.I. Clinical case of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(1): 113–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-113-116

Мукополисахаридоз II типа (MIM 309900), или синдром Хантера — тяжелое, прогрессирующее наследственное заболевание, которое обусловлено нарушением обмена мукополисахаридов (гликозаминогликанов). Заболевание входит в группу лизосомных болезней накопления. У больных имеется дефицит фермента идуро-

нат-2-сульфатазы [1]. Заболевание крайне редкое, его частота, по данным разных исследований, составляет 1:100 000 — 1:170 000 новорожденных мальчиков. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный, поэтому болеют лица мужского пола. Однако описаны единичные случаи синдрома Хантера у женщин, являющиеся результатом носительством мутантного гена в сочетании со структурными аномалиями хромосомы X, моносомией X или неблагоприятным сдвигом X-инактивации [2]. С клинической точки зрения, выделяют тяжелую форму с поражением центральной нервной системы и более мягкий фенотип — без выраженных неврологических нарушений [3].

Как и другие мукополисахаридозы, синдром Хантера — клинически гетерогенное заболевание. Первые симптомы могут появиться как на первом году жизни, так и в более старшем возрасте, но чаще всего в возрасте 2–4 года. Накопление гликозаминогликанов в органах и тканях приводит

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Савельева Елена Вячеславовна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8186-430X
e-mail: seva-610@mail.ru

Пахомов Антон Павлович — студент V курса педиатрического факультета Оренбургского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4686-3245

460014 Оренбург, ул. Советская, д. 6

Громаковская Елена Ивановна — врач-гастроэнтеролог нефрологического отделения Областной детской клинической больницы.

Илюхина Татьяна Александровна — врач-гастроэнтеролог нефрологического отделения Областной детской клинической больницы.

460006 Оренбург, ул. Рыбаковская, д. 3

к прогрессирующему поражению различных органов и систем: гепатоспленомегалии, кардиомиопатии, недостаточности митрального и аортального клапанов и/или их стенозу, возникновению обструктивных заболеваний дыхательных путей, задержке психоречевого развития с последующим регрессом навыков [4, 5]. При этом возможно быстрое или медленное прогрессирование болезни с задержкой роста, формированием деформаций скелета и суставов, дисморфических черт лица, рецидивирующими отитами. При тяжелых формах поражается центральной нервной системы (вариант ПА) прогрессирует умственная отсталость, больные к юношескому возрасту становятся беспомощными, прикованными к постели. При «мягких» формах заболевания (вариант ПВ) умственное развитие, как правило, не страдает, однако возможно развитие гидроцефалии, эпилепсии, наблюдаются изменения психики. Для взрослых больных мукополисахаридозом II типа характерен туннельный синдром карпальной области, при котором возникают постоянная боль и дискомфорт в запястьях, ослабление и онемение рук, особенно ладоней [6, 7].

С января 2007 г. для лечения синдрома Хантера применяют ферментную заместительную терапию. Рекомбинантный фермент идурсульфазу (Элапраза®; Shire Human Genetic Therapies, Лексингтон, Массачусетс, США) получают из перевиваемой культуры клеток человека HT-1080 генетически модифицированным путем: в промотор гена *IDS* с целью повышения его экспрессии вводится активирующая последовательность. С 2008 г. препарат идурсульфазы зарегистрирован и применяется для лечения пациентов на территории Российской Федерации, а его долгосрочная безопасность и эффективность для лечения экстраневральных проявлений мукополисахаридоза II типа продемонстрированы в ряде исследований [3]. С 2005 г. запущен самый большой многоцентровой регистр реальных данных о естественной истории МПС II и долгосрочной безопасности и эффективности ФЗТ с идурсульфазой (Hunter Outcome Survey, HOS) [4].

Цель: представить особенности течения мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера) у ребенка 7 лет, получающего ферментозаместительную терапию идурсульфазой (Элапразой) с 5-летнего возраста.

Клинический случай. Пациент К., 2012 года рождения (7 лет), находился на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «ОДКБ» (Оренбург) с 10.03.2020 по 12.03.2020 с диагнозом: мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера). Сопутствующая патология: множественный костный дизостоз. Миксоматоз митрального и аортального клапанов. Недостаточность аортального клапана I степени. Межпредсердное сообщение.

Вторичная кардиомиопатия. Смешанная тугоухость. Состояние после эндоскопической аденотонзиллотомии от 18.04.2017. Двусторонний тубоотит. Открытая внутренняя гидроцефалия, состояние субкомпенсации. Состояние после люмбоперитонеального шунта от 02.08.2013. Грубая задержка темпов психоречевого развития, нарушение поведения. Синдром запястного канала с двух сторон. Носитель венозного катетера длительного стояния от 10.2018.

Жалобы при поступлении: на задержку психомоторного развития, нарушение поведения (агрессивность, раздражительность, упрямство), тугоподвижность крупных и мелких суставов, сниженную остроту слуха, грубые черты лица, крупные размеры головы, ночные эпизоды остановки дыхания.

Из анамнеза: ребенок от третьей беременности (первые 2 беременности — здоровые мальчики), третьих срочных родов, родился с массой 2900 г, длиной 48 см, окружностью головы 33 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. С рождения отмечались быстрые темпы роста окружности головы. В 8 мес в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Тюмень) проведена ликворошунтирующая операция с проведением инвазивного мониторинга с оценкой параметров ликворообращения и подбором люмбопеританальной ликворошунтирующей системы. При подготовке к оперативному лечению диагностирован врожденный порок сердца: вторичный дефект межпредсердной перегородки 4,0 мм в аневризме с увеличением правых отделов сердца. С 1 года наблюдался хирургом по поводу водянки левого яичка, был прооперирован. В этом же возрасте по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена гепатоспленомегалия. В 2,2 года диагностированы пупочная и пахово-мошоночная грыжи. С 1,5 года наблюдался ЛОР-врачом по поводу аденоидов II–III степени. В возрасте 2 лет проведена аденономия, в дальнейшем развился рецидив гиперплазии аденоидов. С возраста 1 года у ребенка отмечались частые эпизоды заболеваний: риниты, аденоидиты, бронхиты, пневмония, ветряная оспа. Аллергологический анамнез: лекарственная аллергия на трентал в виде сыпи.

В октябре 2016 г. ребенок был направлен неврологом на консультацию к генетику с подозрением на наследственное заболевание. Генетиком предположен мукополисахаридоз II типа. Диагноз был подтвержден при выявлении повышенного уровня гликозаминогликанов (гепарансульфата и дерматансульфата) в моче и мутации p.Lis135Glu в 3-м экзоне гена *IDS* в гомозиготном состоянии (январь 2017 г.). В марте-апреле 2017 г. ребенок обследован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва), где выполнены эндоскопическая аденономия, двусторонняя тонзиллэктомия.

Ферментозаместительная терапия препаратом Элапраза® (0,5 мг/кг/введение) начата 05.09.2017 г. в условиях ОДКБ, неблагоприятной реакции не было. В дальнейшем внутривенное введение препарата осуществлялось регулярно 1 раз в неделю. **На фоне лечения отмечена положительная динамика: мальчик стал реже болеть ОРВИ, улучшилось носовое дыхание, наблюдается положительная динамика психоречевого развития: стал спокойнее, внимательнее, доброжелательнее, начал выполнять простые бытовые инструкции, появился эквивалент речи — произносит отдельные звуки, говорит «мама» при обращении, жестами и слогами выражает желания гулять, кушать и т.д. Эпизоды ночного апноэ больше не повторялись, увеличился объем активных и пассивных движений в суставах, уменьшился размер паренхиматозных органов.** С 04.10.2018 по 26.10.2018 г. и с 07.11.2019 по 21.11.2019 г. повторно обследован в отделении психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД (Москва), продолжено введение Элапразы. В октябре 2018 г. установлен венозный катетер длительного стояния, функционирует хорошо.

Клиническое обследование в ГБУЗ «ОДКБ» (март 2020 г.): общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Объем активных и пассивных движений в конечностях снижен, мышечный тонус повышен. Походка не нарушена. Кожный покров умеренной влажности, бледно-розовый, чистый. Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника. Множественные контрактуры крупных и мелких суставов конечностей, позвоночника. Голова гидроцефальной формы, множественный костный дизостоз. Гарголоидные черты лица, крупные зубы, большой язык, жесткие волосы. Пупочная грыжа. Носовое дыхание ослаблено, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 24 в минуту. Тоны сердца средней громкости, аритмичные, систолический шум на верхушке, в точке Боткина, не проводится в другие отделы, частота сердечных сокращений 100 уд/мин. Артериальное давление 95/60 мм рт.ст. Аппетит сохранен. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот увеличен в размере, при пальпации безболезненный. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, 1–2 раза в день. Наблюдается помутнение роговицы, слух не нарушен. Рост ребенка 130 см, масса 31,5 кг: макросомия, повышенная масса при нормальной длине тела.

Параклиническое обследование: на ЭКГ синусовая аритмия 97–115 уд/мин, нарушение проведения по системе правой ножки пучка Гиса. ЭхоКГ: недостаточность митрального клапана I–II степени, створки клапана утолщены по свободному краю; недостаточность аортального клапана I степени, створки клапана утолщены; аневризма межпредсерд-

ной перегородки со сбросом крови 2 мм; пролапс трикуспидального клапана с регургитацией I степени; полости сердца не увеличены; фракция выброса 67%; диагональная трабекула в полости левого желудочка. УЗИ органов брюшной полости (комплексное): Заключение: в малом тазу и в брюшной полости свободная жидкость — шунт.

Общий анализ крови: гемоглобин 129 г/л, эритроциты $4,83 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,8 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты 64%, моноциты 7%, палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 26%, тромбоциты $190 \cdot 10^{12}$ /л, СОЭ 10 мм/ч. В биохимическом анализе крови нарушений не выявлено: общий белок 74,4 г/л, альбумин 44,21 г/л, мочевины 2,4 ммоль/л, креатинин 48,3 мкмоль/л, холестерин общий 2,9 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 0,74 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 1,59 ммоль/л, триглицериды 1,26 ммоль/л, билирубин общий 9,8 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 23,7 ед/л, аспартатаминотрансфераза 30,6 ед/л, щелочная фосфатаза 248,1 ед/л, лактатдегидрогеназа 558,4 ед/л, креатинкиназа 99,7 ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 15 ед/л, С-реактивный белок 4,8 мг/л, ревматоидный фактор 4 Мед/мл, Ca^{2+} 2,3 ммоль/л, P 1,42 ммоль/л, K^{+} 4,17 ммоль/л, Na^{+} 142,9 ммоль/л.

Консультация кардиолога: данных, подтверждающих инфекционный эндокардит, нет; утолщение створок клапанов характерно для мукополисахаридоза.

Консультация невролога: рекомендованы продолжение ферментозаместительной терапии, лечебная физкультура, массаж общий, занятия с педагогом-дефектологом, логопедом.

Осуществлено внутривенное введение препарата Элапраза® в дозе 18 мг (3 флакона) в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида 11.03.2020. Реакции на введение не было.

Заключение

Ферментозаместительная терапия — единственный метод лечения больных с синдромом Хантера. В настоящий момент Элапраза® — это более 15 лет подтвержденного опыта применения в реальной клинической практике у пациентов с МПС II. За 3 года терапии идурсульфазой (Элапразой) у нашего пациента продемонстрирован хороший клинический эффект. Таким образом, ранняя постановка диагноза и своевременное назначение ферментной заместительной терапии кардинально меняют прогноз, позволяют снизить тяжесть болезни, ее влияние на качество жизни и предотвратить развитие необратимых осложнений. Необходим мультидисциплинарный подход к терапии синдрома Хантера, что позволит совершенствовать стратегию лечения больных с этим тяжелым лизосомным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лоскутова С. А., Пекарева Н.А. Случай мукополисахаридоза II типа. Мать и дитя в Кузбассе 2014; 2(57): 162–165. [Loskutova S.A., Pekareva N.A. Case mucopolysaccharidosis type II. Mat' i ditya v Kuzbasse 2014; 2 (57): 162–165. (in Russ.)]
2. Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Y., Zakharova E.Y., Nikolaeva E.A., Kanivets I.V., Kolotii A.D. et al. Case report: a rare case of Hunter syndrome (type II mucopolysaccharidosis) in a girl. BMC Medical Genetics 2019; 20: 66. DOI: 10.1186/s12881-019-0807-x
3. Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Семьякина А.Н., Вшакмадзе Н.Д., Гамзатова А.И., Михайлова С.В., Куцев С.И. Современные подходы к лечению синдрома Хантера. Педиатрическая фармакология 2018; 15(4): 324–332. [Zakharova E.Yu., Voskoboeva E.Yu., Semyachkina A.N., Vashakmadze N.D., Gamzatova A.I., Mikhailova S.V., Kutsev S.I. Current Approaches to the Treatment of Hunter Syndrome. Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2018; 15(4): 324–332. (in Russ.)]
4. Wraith J.E., Beck M., Giugliani R. et al. Initial report from the Hunter outcome survey. Genet Med. 2008; 10(7): 508–516. DOI: 10.1097/gim.0b013e31817701e6.
5. Scarpa M., Almássy Z., Beck M., Bodamer O., Bruce I.A., De Meirleir L. et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 72. DOI: 10.1186/1750-1172-6-72.
6. Yund B., Rudser K., Ahmed A., Kovac V., Nestrail I., Raiman J. et al. Cognitive, medical, and neuroimaging characteristics of attenuated mucopolysaccharidosis type II. Mol Genet Metab 2015; 114(2): 170–177. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.12.299.
7. Безлер Ж.А., Загорский С.Э., Баранова Е.А., Зыль С.Э. Случай мукополисахаридоза II типа у ребенка 3 лет. Медицинский журнал 2010; 4: 124–127. [Bezler Zh.A., Zagorski S.E., Baranova E.A., Zil S.E. The case of mucopolysaccharidosis ii in child three years old. Meditsinskii zhurnal (Medical Journal) 2010; 4: 124–127. (in Russ.)]
8. Ватанская И.Ю., Стрекозова И.П., Котелевская И.Т. Мукополисахаридоз II типа в практике терапевта. Актуальная инфектология 2016; 3(12): 93–99. [Vatanskaya I.Y., Strekozova I.P., Kotelevskaya I.T. Mucopolysaccharidosis Type II in the Practice of the Physician. Aktual'naya infektologiya 2016; 3(12): 93–99. (In Ukr.)]
9. Whiteman D.A., Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 2467–2480. DOI: 10.2147/DDDT.S139601
10. Muenzer, J., Jones, S.A., Tylki-Szymańska, A. et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. Orphanet J Rare Dis 12, 82 2017. DOI: 10.1186/s13023-017-0635-z
11. Burton B.K., Whiteman D.A. HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS) Mol Genet Metab. 2011; 103(2): 113–120. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.02.018

Поступила: 01.10.20

Received on: 2020.10.01

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Опыт внедрения Международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st

И.И. Рюмина¹, М.М. Маркелова¹, М.В. Нароган^{1,2}, И.В. Орловская¹, А.Е. Перепелкина¹,
А.Ю. Рындин^{1,2}, Е.А. Гатина¹, Е.А. Молькова¹, Ю.А. Косолапова¹, Е.И. Артамкина^{1,2},
Е.В. Соколова¹, Е.В. Титова¹, Е.А. Кириллова¹, О.С. Деревягина^{1,2}, В.В. Зубков^{1,2},
Е.Н. Байбарина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Experience in implementing the International Standards for Assessing Newborn Growth INTERGROWTH-21st

I.I. Ryumina¹, M.M. Markelova¹, M.V. Narogan^{1,2}, I.V. Orlovskaya¹, A.E. Perepelkina¹,
A.Yu. Ryndin^{1,2}, E.A. Gatina¹, E.A. Mol'kova¹, Ju.A. Kosolapova¹, E.I. Artamkina^{1,2}, E.V. Sokolova¹,
E.V. Titova¹, E.A. Kirillova¹, O.S. Derevyagina^{1,2}, V.V. Zubkov^{1,2}, E.N. Baibarina¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Физическое развитие новорожденных и грудных детей — важнейший параметр оценки их здоровья. Однако нормативы антропометрических параметров, а главное их прироста у недоношенных детей, особенно родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, до настоящего времени являются дискуссионными.

Цель исследования: применить методику измерения и оценки основных антропометрических показателей новорожденных с помощью международных стандартов постнатального роста недоношенных детей INTERGROWTH-21st для решения вопроса о целесообразности ее адаптации и широкого внедрения в неонатологическую и педиатрическую практику в Российской Федерации. В период с 15.05.2018 по 26.11.2018 в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (участник международного проекта по внедрению нормативов INTERGROWTH-21st в неонатологическую и педиатрическую практику) родились 4876 детей, из них 439 (9%) недоношенных, из которых 376 (89,3%) с установленным сроком гестации по УЗИ вошли в исследование. На каждого ребенка заводились подробные анкеты по оценке окружающей среды и здоровья матери, течения беременности, родов, состояния здоровья ребенка от рождения и до выписки из стационара. У 2,1% детей, классифицированных по INTERGROWTH-21st как дети с задержкой внутриутробного роста, согласно диаграммам Fenton, имелся нормальный внутриутробный рост. При сравнении оценки постнатального роста при выписке из стационара, напротив, по шкале Fenton больше детей классифицировались как дети с нарушением постнатального роста; несовпадение при использовании диаграмм INTERGROWTH-21st и Fenton составило 8%. При выписке 52% недоношенных детей находились исключительно на грудном вскармливании, на смешанном вскармливании — 28,8%.

Заключение. Использование шкал INTERGROWTH-21st позволяет, с одной стороны, проводить раннюю коррекцию питания при выявлении задержки физического развития, с другой — уменьшает риск метаболических нарушений, связанных с агрессивным стремлением добиться быстрого роста недоношенного ребенка.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные дети, международные стандарты постнатального роста недоношенных детей INTERGROWTH-21st, диаграммы постнатального роста недоношенных Fenton.

Для цитирования: Рюмина И.И., Маркелова М.М., Нароган М.В., Орловская И.В., Перепелкина А.Е., Рындин А.Ю., Гатина Е.А., Молькова Е.А., Косолапова Ю.А., Артамкина Е.И., Соколова Е.В., Титова Е.В., Кириллова Е.А., Деревягина О.С., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 117–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-117-124

The physical development of newborns and infants is the most important parameter in assessing their health. However, the standards of anthropometric parameters, and most importantly their growth in premature babies, especially those born with low and extremely low body weight, are still controversial.

Objective: to apply the methodology for measuring and assessing the main anthropometric indicators of newborns using the international standards of postnatal growth of premature babies INTERGROWTH-21st to resolve the issue of the feasibility of its adaptation and widespread introduction into neonatological and pediatric practice in the Russian Federation. 4876 children were born at Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (participant of the international project for the implementation of INTERGROWTH-21st standards in neonatological and pediatric practice) from 15.05.2018 to 26.11.2018. 439 (9%) of them were born premature, of which 376 children (89,3%) with gestational age confirmed by ultrasound were included in the study. There was a detailed file for each child to assess the environment and health of the mother, the course of pregnancy, childbirth, the state of health of the child from birth to discharge from the hospital. 2.1% of children classified by INTERGROWTH-21st as children with intrauterine growth retardation, according to Fenton charts, had normal intrauterine growth. When comparing the postnatal growth at discharge from hospital on the Fenton scale, more children were classified as children with impaired postnatal growth; the discrepancy between INTERGROWTH-21st and Fenton diagrams was 8%. At discharge, 52% of premature babies were exclusively breastfed, 28.8% of premature babies were at mixed feeding.

Conclusion. On the one hand, the use of INTERGROWTH-21st scales helps to correct nutrition in case of delay in physical development, and, on the other hand, it reduces the risk of metabolic disorders associated with an aggressive desire to achieve rapid growth of a premature baby.

Key words: newborns, premature baby, INTERGROWTH-21st Postnatal Growth Standards for Preterm Infants, the Fenton growth chart for preterm infants.

For citation: Ryumina I.I., Markelova M.M., Narogan M.V., Orlovskaya I.V., Perepelkina A.E., Ryndin A.Yu., Gatina E.A., Molkova E.A., Kosolapova Yu.A., Artamkina E.I., Sokolova E.V., Titova E.V., Kirillova E.A., Derevyagina O.S., Zubkov V.V., Baibarina E.N. Experience in implementing the International Standards for Assessing Newborn Growth INTERGROWTH-21st. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2021; 66:(1): 117–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-117-124

Известно, что физическое развитие недоношенных новорожденных отличается от такового у их сверстников, родившихся в срок, и во многом обуславливает более высокие заболеваемость и смертность этих детей [1]. Тем не менее идеальная модель роста у недоношенных детей неизвестна, особенно для тех, кто родился глубоко недоношенным, т.е. ранее 32 нед гестации [2, 3]. Масса тела, длина тела и окружность головы служат наиболее часто используемыми параметрами для оценки физического развития новорожденного ребенка. Однако в клинической практике, как правило, чаще применяется только измерение массы тела, которое

проводится ежедневно и служит основным параметром для оценки оптимальности питания ребенка. Для того чтобы понимать, как правильно вскармливать недоношенного ребенка и оптимизировать его рост, необходима стандартная простая методика, которая «у постели пациента» позволяет надежно и воспроизводимо оценивать качество роста и вскармливание недоношенного ребенка.

До середины XVIII века взвешивание и измерение каких-либо параметров новорожденного ребенка не проводилось, поэтому не существовало норм относительно массы и длины тела ребенка при рождении. До середины XX века смертность новорожденных

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Рюмина Ирина Ивановна — д.м.н., рук. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, проф. кафедры неонатологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-1831-887X

e-mail: i_ryumina@oparina4.ru, i.ryumina@mail.ru

Маркелова Марина Михайловна — врач-неонатолог, науч. сотр. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-0316-4153

Орловская Ирина Владимировна — к.м.н., ст. науч. сотр., зав. по клинической работе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-9565-5760

Перепелкина Анна Евгеньевна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4601-1237

Гатина Евгения Александровна — врач-неонатолог отделения новорожденных Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-3212-1870

Молькова Екатерина Александровна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2 Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-3571-3900

Косолапова Юлия Александровна — врач-неонатолог, мл. науч. сотр. отделения новорожденных №2 Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-8180-3275

Соколова Екатерина Владимировна — врач-неонатолог, анестезиолог-реаниматолог отделения хирургии новорожденных Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4298-121X

Титова Елена Витальевна — мл. науч. сотр. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-2001-8761

Кириллова Евгения Александровна — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, педиатр отделения хирургии новорожденных Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-5914-3274

Байбарина Елена Николаевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-6262-3559

Нароган Марина Викторовна — д.м.н., вед. науч. сотр. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; проф. кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Сеченовского университета, ORCID: 0000-0002-3160-905X

Рындин Андрей Юрьевич — ст. науч. сотр. отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. А.Г. Антонова Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; доц. кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Сеченовского университета, ORCID: 0000-0001-5560-8759

Артаткина Екатерина Игоревна — врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. А.Г. Антонова Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; аспирант кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Сеченовского университета, ORCID: 0000-0002-2920-6382

Деревягина Ольга Сергеевна — врач-неонатолог отделения новорожденных Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; асп. кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Сеченовского университета, ORCID: 0000-0002-8534-7120

Зубков Виктор Васильевич — д.м.н., дир. Института неонатологии и педиатрии, зав. кафедрой неонатологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; проф. кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Сеченовского университета, ORCID: 0000-0001-8366-5208

117997 Москва, ул. акад. Опарина, д. 4

и детей раннего возраста была очень высокой во всех странах, независимо от массы тела и гестационного возраста, и во многом определялась дефектами вскармливания. В конце XIX и начале XX веков взвешивание новорожденного стало относительно распространенной практикой, а масса тела учитывалась как один из основных показателей жизнеспособности ребенка, признавалась также важность гестационного возраста [4]. С помощью взвешивания ребенка определялось количество употребленного молока, а динамика массы тела использовалась в качестве количественной меры нормального роста и развития [5]. С середины XX века существует концепция, согласно которой низкая масса тела у некоторых новорожденных связана с нарушением внутриутробного роста, а не с преждевременным рождением, однако в то время все дети, которые весили менее 2500 г при рождении, классифицировались как недоношенные [6].

В 60-е годы прошлого столетия Л.О. Любченко первой описала взаимосвязь массы тела при рождении и гестационного возраста [7]. Это были первые стандарты оценки физического развития новорожденного, в виде центильных кривых – «Lulagram», которые стали использоваться во всем мире [8–11]. В монографии Л.О. Любченко «Младенец высокого риска» были обобщены стандарты внутриутробного развития с 24-й по 42-ю неделю беременности и подчеркивалась важность оценки гестационного возраста вместе с измерением массы тела при рождении не только для понимания пре- и перинатальных факторов риска, но и для долгосрочного прогноза [11]. Эта работа стала классикой, а в дальнейшем исследователи представили стандарты для различных популяций [12–16]. В 1980 г. Г.М. Деметевой были разработаны отечественные нормативные параметры физического развития новорожденных в зависимости от гестационного возраста при рождении, установлены критерии диагностики задержки внутриутробного роста и развития, определена частота этой патологии в популяции доношенных и недоношенных детей, отмечено наиболее частое сочетание задержки развития и недоношенности [17]. Однако во все эти исследования включались новорожденные без учета особенностей технологических возможностей выхаживания и вскармливания. Кроме того, измерение параметров роста осуществлялось различными, не стандартизованными методами.

В дальнейшем с 1980 по 2002 г. проводился поиск более достоверных данных из популяционных исследований с большими размерами выборки. В 2013 г. опубликован метаанализ, который включил 6 крупных популяционных исследований из Германии, США, Италии, Австралии, Шотландии и Канады, однако только в двух из них измерялись все три показателя у недоношенных детей: масса тела, окружность головы и длина тела при рождении [18]. Следует также отметить, что оценочные карты, составленные

на основе антропометрии недоношенных в момент рождения, предлагали оценивать постнатальный рост недоношенных детей, сравнивая его с внутриутробным ростом. На основании анализа этих результатов Т. Fenton [19] были разработаны центильные кривые, которые предназначены для оценки физического развития недоношенных детей; до недавнего времени ими пользовались неонатологи многих стран.

При публикации результатов метаанализа, на основе которого были пересмотрены центильные кривые оценки роста недоношенных в 2013 г., Т. Fenton признала ограничения своего исследования [18]. В настоящее время Т. Fenton является соавтором INTERGROWTH-21st – стандартов постнатального роста для недоношенных детей, а автор одного из исследований, вошедших в метаанализ (J. Villar), на основе которого были созданы диаграммы Fenton – один из главных исследователей проекта INTERGROWTH-21st [20].

Предпосылкой для разработки международных стандартов роста плода и постнатального роста недоношенных детей INTERGROWTH-21st послужило издание в 2006 г. стандартов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для мониторинга роста доношенных детей [21]. Стандарты ВОЗ постнатального роста детей от 0 до 5 лет основаны на результатах беспрецедентного проспективного, проводимого с жесткими критериями отбора с 1997 по 2003 г. исследования, в которое были включены здоровые доношенные дети из 6 стран: Бразилии, Ганы, Индии, Норвегии, Омана и США. Исследование состояло из двух компонентов: продольного и поперечного наблюдения. В первой части проекта наблюдение за детьми начиналось с момента рождения и продолжалось до достижения ими возраста 24 мес. Вторая часть проекта исследовала детей в возрасте от 18 до 71 мес [22]. Важная роль и подробное описание эталонных стандартов ВОЗ для оценки физического роста детей представлены в методических рекомендациях Российского общества эндокринологов «Оценка физического развития детей и подростков» [23].

Однако стандарты ВОЗ были созданы для оценки темпов роста здоровых доношенных детей и не позволяли оценить рост плода и недоношенного ребенка, что и вызвало необходимость создания проекта INTERGROWTH-21st. Консорциум INTERGROWTH-21st провел популяционное исследование с использованием стандартизованных методов и клинических протоколов, которое дополнило исследования ВОЗ, обеспечив возможность непрерывного мониторинга роста ребенка от зачатия и в последующие 5 лет жизни. Исследование проходило с 2009 по 2014 г. в 8 странах: Бразилия, Италия, Оман, Великобритания, США, Китай, Индия, Кения. Использовались те же концептуальные, методологические и аналитические подходы, что и в исследовании ВОЗ, разработавшем

стандарты роста детей. Уникальность этого проекта состоит в том, что проспективное наблюдение детей начиналось еще антенатально с ранних сроков беременности у здоровых молодых женщин, живущих в благополучных условиях, обеспеченных хорошим питанием, квалифицированной медицинской помощью, и продолжалось до достижения ребенком 2-летнего возраста. Было показано, что дети здоровых молодых женщин с хорошим уровнем жизни одинаково растут внутриутробно и по своим антропометрическим параметрам существенно не различаются при рождении, независимо от их расы, этнической принадлежности и места проживания. В основу карт оценки постнатального роста для недоношенных детей легли антропометрические данные здоровых недоношенных детей после рождения. В результате реализации проекта разработаны стандарты оценки физического развития плода и новорожденного, а также стандарты постнатального роста для недоношенных детей [24].

Второй этап исследования INTERGROWTH-21st, цель которого – внедрение разработанных стандартов оценки роста новорожденных и недоношенных детей в неонатальную практику, начался в мае 2018 г. одновременно в 14 ведущих перинатальных институтах 12 стран. Проект предусматривает не только использование стандартных методик измерения антропометрических параметров, но и обучение всех специалистов, которые используют международные стандарты постнатального роста, современным принципам выхаживания недоношенных. В Российской Федерации техническое руководство и поддержка реали-

зации проекта осуществляется через Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России. В настоящее время сбор данных завершен и проводится статистическая обработка, планируется выход в печать первых результатов исследования в начале 2021 г. Мы бы хотели поделиться опытом нашего учреждения в переходе на новые стандарты.

Цель исследования: применить методику измерения и оценки основных антропометрических показателей новорожденных с помощью международных стандартов постнатального роста недоношенных детей INTERGROWTH-21st для решения вопроса о целесообразности ее адаптации и широкого внедрения в неонатологическую и педиатрическую практику в Российской Федерации.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ с 15.05.2018 по 26.11.2018 и было частью международного многоцентрового проекта INTERGROWTH-21st, в котором принимали участие 12 стран. Основная задача проекта – переход на международные стандарты роста плода и новорожденного INTERGROWTH-21st, а также на основании этих стандартов внедрение рекомендаций по вскармливанию недоношенных детей [25]. Вклад стран-участниц исследования в общую базу данных представлен на рис. 1.

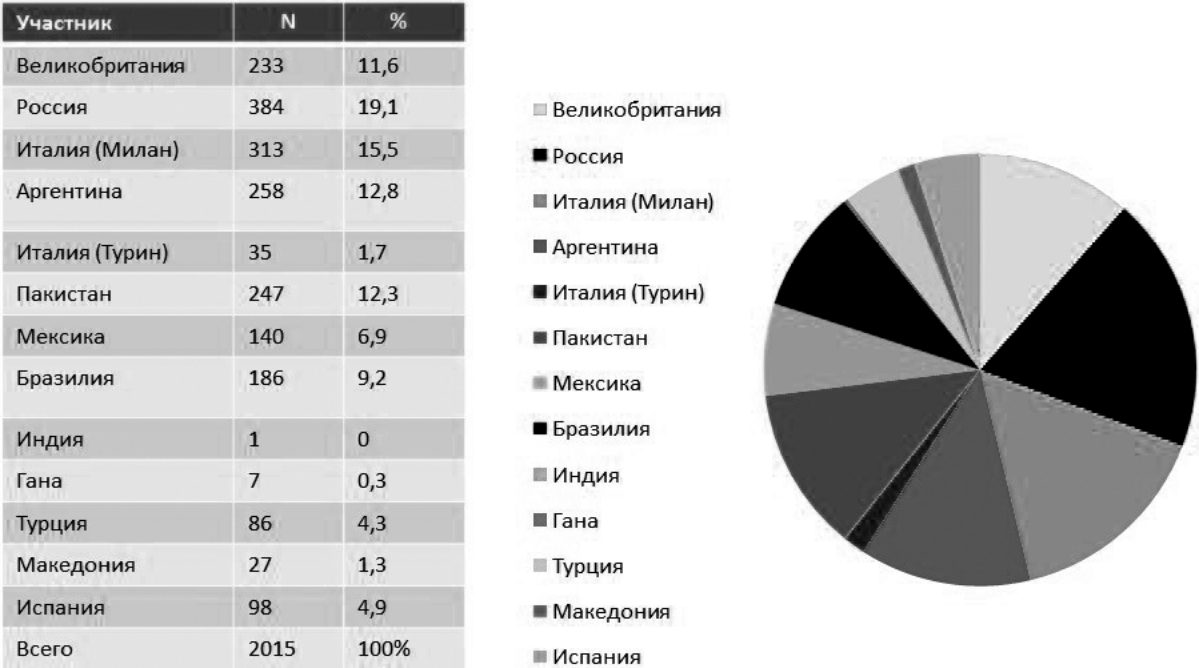


Рис. 1. Вклад стран – участниц исследования проекта INTERGROWTH-21st в общую базу данных. Составлено авторами.
Fig. 1. Contribution of countries participating in the INTERGROWTH-21st project to the common database.
Composed by the authors.

Всего за этот период в НМИЦАГП им. академика В.И. Кулакова родились 4876 детей, из них 439 (9%) недоношенных. При рождении (в возрасте до 24 ч жизни), а затем каждую неделю и при выписке измеряли их массу тела, окружность головы и длину тела. Эти измерения выполняли на одинаковом оборудовании во всех странах: массу тела определяли на электронных весах «САША» В1–15, длину тела измеряли с помощью электронного ростомера, окружность головы — с помощью металлической (неэластичной) ленты, контролировалась калибровка приборов. Все измерения осуществляли неонатологи, которые получили международный сертификат, успешно пройдя обучающий курс, включающий точное описание методики измерения массы и длины тела и окружности головы (рис. 2) [26].

На каждого ребенка оформляли анкеты, включающие оценку окружающей среды, в которой живет семья, оценку здоровья матери, течения беременности, родов, состояния здоровья ребенка от рождения и до выписки из стационара. Данные анкетирования и результаты измерений заносили в единую международную онлайн-базу — таким образом осуществляли контроль качества проведения исследования в режиме реального времени.

Этапы исследования.

- Участие в разработке протокола исследования.
- Перевод на русский язык протокола, инструкций и анкет.
- Перевод на русский язык и тестирование обучающего курса.
- Доставка оборудования для измерений.
- Создание рабочей группы.
- Проведение собственного исследования.
- Обработка и анализ результатов.

Одна из задач этого исследования — оценка постнатального роста недоношенных детей, находящихся на грудном вскармливании. В связи с этим важным направлением была поддержка грудного вскармливания у женщин, родивших преждевременно, что включало консультирование, психологическую помощь, совместное пребывание матери с ребенком, применение специальных технологий для становления и поддержания лактации.

Результаты

В исследование были включены 376 недоношенных детей с установленным сроком гестации по данным ультразвукового исследования (копчико-теменной размер в I триместре или бипариетальный размер на более поздних сроках), что составило 89,3% от всех детей, родившихся преждевременно в указанный период [26]. Было установлено, что из 376 новорожденных 368 (97,9%) соответствовали сроку гестации. Однако доля младенцев, классифицированных при рождении как дети с задержкой внутриутробного роста,



Рис. 2. Измерение антропометрических параметров новорожденного. Составлено авторами.

Fig. 2. Anthropometric measurement of the babies. Composed by the authors.

не совпадала при использовании диаграмм роста INTERGROWTH-21st и диаграмм роста Fenton; 8 (2,1%) детей, классифицированных по INTERGROWTH-21st как дети с задержкой внутриутробного роста, согласно диаграммам Fenton, имели нормальный внутриутробный рост.

При сравнении оценки постнатального роста при выписке из стационара, напротив, по шкале Fenton больше детей классифицировались как дети с нарушением постнатального роста. Несовпадение при использовании диаграмм INTERGROWTH-21st и Fenton наблюдалось у 30 (8%) детей (рис. 3). При этом важно отметить, что доля недоношенных детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании при выписке из стационара, составила более 52%, на смешанном вскармливании — 28,8%; то есть, большинство детей при выписке из стационара получали материнское молоко.

Таким образом, первые исследования показали, что при оценке по диаграммам Fenton больше недоношенных детей классифицируются как дети с нарушением постнатального роста, в отличие от стандартов роста INTERGROWTH-21st, и это часто служит причиной коррекции питания с введением искусственных смесей и переводом ребенка на смешанное вскармливание.

Обсуждение

Концепция «агрессивного вскармливания», предложенная Американской академией педиатрии в 1977 г., основана на утверждении, что рост недоношенных новорожденных должен соответствовать росту нормального человеческого плода соответствующего срока гестации, хотя в клинической практике оценивается увеличение массы тела, а не общий рост [27, 28]. Стремление «заставить» недоношенных детей соответствовать росту «здоровых» плодов такого же гестационного возраста не подкрепляется

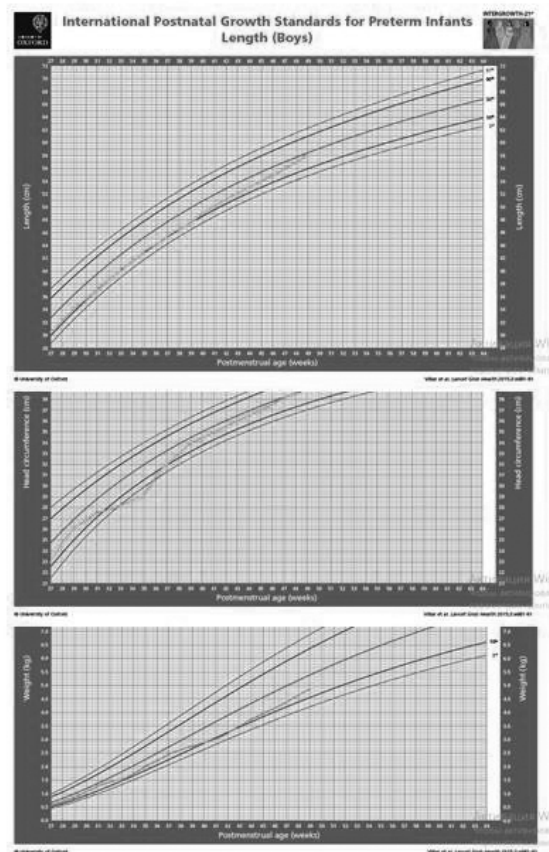
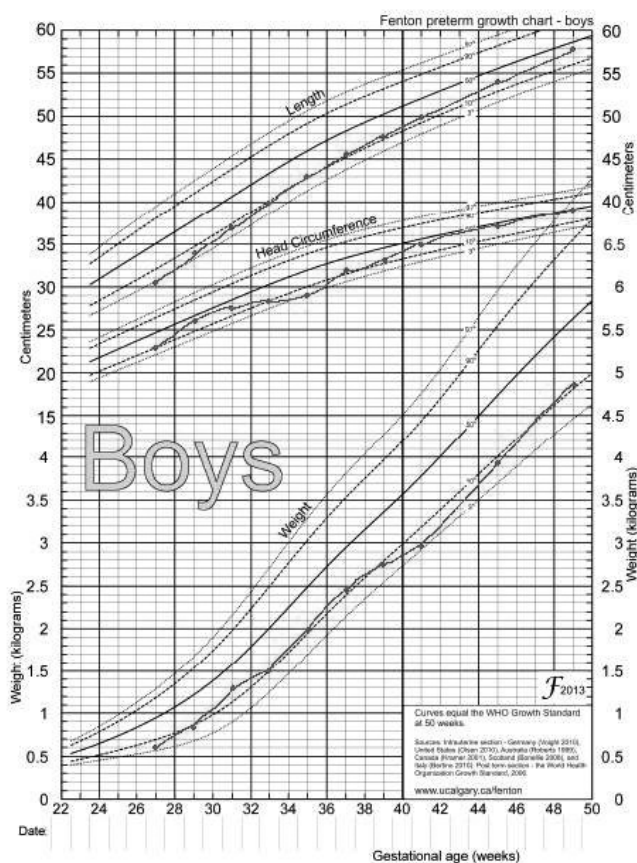


Рис. 3. Различие в оценке антропометрических данных (масса тела, длина, окружность головы) при использовании международных стандартов роста INTERGROWTH-21st и диаграмм Fenton. Составлено авторами.

Fig. 3. The difference in the assessment of anthropometric data (body weight, length, head circumference) when using the international growth standards INTERGROWTH-21st and Fenton charts. Composed by the authors.

никакими данными и редко достигается, особенно у глубоко недоношенных детей [29]. В заявлении Американской академии педиатрии основное внимание уделяется раннему постнатальному периоду только до «срока доношенности», т.е. 40 нед после последней менструации и не связано с последующим постнатальным ростом, который является критическим периодом для здоровья и питания. Рекомендации Американской академии педиатрии косвенно подтверждаются исследованиями, демонстрирующими связь между быстрым ростом недоношенного ребенка в первые недели после рождения и нейрокогнитивными преимуществами в более позднем возрасте, однако эти работы не приравнивают такой быстрый рост ребенка к «росту как у плода». Систематический обзор показал, что большинство данных, свидетельствующих о целесообразности «агрессивного вскармливания» недоношенных новорожденных, основано на обсервационных исследованиях, в которых нельзя было исключить влияние многих других факторов [30–32].

Исследования закономерностей роста недоношенных детей показали, что наши попытки «заставить» их прибавлять в массе тела так же,

как прибавляет здоровый плод соответствующего гестационного возраста, как правило, несостоятельны, потому что после рождения метаболизм ребенка должен адаптироваться к новой среде. У большинства детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, было обнаружено постнатальное отставание в росте (ниже 10-го или 3-го перцентилей на графике динамики постнатальной массы тела). При этом отмечено, что у глубоко недоношенных детей, которые вскармливались грудным молоком, отмечается нормальный рост окружности головы [33]. Многочисленные исследования состава тела недоношенных детей показали, что прибавка массы тела происходит за счет жировой массы, что, возможно, определяет более высокий риск метаболических и сердечно-сосудистых нарушений в дальнейшей жизни [34].

Эти результаты согласуются с данными Т.В. Mabhandi и соавт. (2019) [35], которые установили, что среди детей с экстремально низкой массой тела при рождении на момент выписки 11 (13%) младенцев имели массу выше 10-го перцентилей при оценке по диаграммам Fenton по сравнению с 20 (22,4%) младенцами при оценке по стандартам роста

INTERGROWTH-21st. Таким образом, имеющиеся данные не подтверждают концепцию, что постнатальный рост недоношенных новорожденных должен соответствовать росту плода, и это необходимо учитывать при ведении недоношенного ребенка и определении оптимального вскармливания [36].

В настоящее время Международный консорциум по оценке роста плода и новорожденного INTERGROWTH-21st, представляющий собой глобальную междисциплинарную сеть, включающую более 300 исследователей и клиницистов в области перинатологии из 27 учреждений в 18 странах мира, предложил новую парадигму оценки роста плода, новорожденного и ребенка раннего возраста, разработав международные стандарты как внутриутробного, так и постнатального роста. Такие организации, как CDC (Centers for Disease Control and Prevention) и ВОЗ рекомендуют использовать Стандарты INTERGROWTH-21st для оценки роста плода, новорожденного и постнатального роста недоношенного ребенка. На современном этапе задача состоит в том, чтобы убедить профессиональные сообщества в области охраны здоровья матери и ребенка использовать международные стандарты в клинической практике, так как проблема заключается не только в оценке роста, но и в попытке проводить нутритивную поддержку недоношенного

ребенка таким образом, чтобы достигнуть соответствия темпов постнатального роста темпам внутриутробного роста плода [37, 38].

Заключение

Представленные данные являются предварительными, так как в настоящее время продолжается обработка результатов. Тем не менее очевидно, что один и тот же подход к оценке физического развития (от внутриутробного до детского возраста) способствует интеграции специалистов в области акушерства, неонатологии и педиатрии. Использование Международных стандартов роста плода, новорожденного, а также постнатального роста недоношенных детей INTERGROWTH-21st имеет огромный потенциал для улучшения качества акушерской, неонатологической и педиатрической помощи. Правильное измерение, построение графиков и интерпретация антропометрических данных имеют первостепенное значение для выявления проблем физического развития недоношенного ребенка. Возможность корректно определить раннюю задержку роста позволит вовремя принять эффективные меры для улучшения развития ребенка, но при этом не утратить необходимость «быстрого роста» недоношенных детей, что снизит риск развития у них метаболических нарушений и ожирения в будущем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Wood N.S., Costeloe K., Gibson A.T., Hennessy E.M., Marlow N., Wilkinson A.R. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(6): F492–500. DOI: 10.1136/fn.88.6.F492
2. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P., Curtis M. De., Darmaun D., Decsi T. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(1): 85–91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaec0
3. Harding J.E., Cormack B.E., Alexander T., Alsweiler J.M., Bloomfield F.H. Advances in nutrition of the newborn infant. *Lancet* 2017; 389(10079): 1660–1668. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30552-4
4. Budin P. The nursing. Caxton, London, 1907. <https://archive.org/details/b21686701/page/n9/mode/2up> Ссылка активна на 21.10.2020.
5. Weaver L.T. In the balance: weighing babies and the birth of the infant welfare clinic. *Bull Hist Med* 2010; 84:0–57. DOI: 10.1353/bhm.0.0315
6. World Health Organization. Expert Group on Prematurity & World Health Organization. Expert Group on Prematurity: final report [on a meeting held in] Geneva, 17–21 April 1950. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38549>. Ссылка активна на 21.10.2020
7. Lubchenco L.O., Hansman C., Dressler M., Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793–800.
8. Lubchenco L.O., Hansman C., Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37(3): 403–408.
9. Lubchenco L.O. Assessment of gestational age and development of birth. *Pediatr Clin North Am.* 1970; 17(1):125–145. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)32381-1
10. Battaglia F.C., Lubchenco L.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71(2): 159–163. DOI: 10.1016/s0022-3476(67)80066-0
11. Lubchenco L.O. The high-risk infant. Philadelphia: W.B. Saunders, 1976; 294.
12. Altman D.G., Coles E.C. Nomograms for precise determination of birth weight for dates. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980; 87: 81–86. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1980.tb04498.x
13. Ballard J.L., Novak K.K., Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979; 95(5 Pt 1): 769–774. DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80734-9
14. Brenner W.E., Edelman D.A., Hendricks C.H. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 126(5): 555–564. DOI: 10.1016/0002-9378(76)90748-1
15. Dunn P.M., Wharton B.A. Perinatal growth: the quest for an international standard for reference. Stockholm: Sweden Almqvist & Wiksell Periodical Company, 1985; 180.
16. Gardosi J., Chang A., Kalyan B., Sahota D., Symonds E.M. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; 339: 283–287. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91342-6
17. Деметьева Г.М., Короткова Е.А. Дифференцированная оценка детей с низкой массой при рождении. Вопросы охраны материнства и детства 1981; 2: 15–20. [Dementieva G.M., Korotkova E.A. Differential assessment of children

- with low weight at birth. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1981; 2: 15–20. (in Russ.)]
18. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013; 4: 59. DOI: 10.1186/1471-2431-3-13
 19. Fenton T.R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003; 3:13. DOI: 10.1186/1471-2431-3-13
 20. Villar J., Giuliani F., Fenton T.R., Ohuma E.O., Ismail L.C., Kennedy S.H.; INTERGROWTH-21st Consortium. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet* 2016; 387(10021): 844–845. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00384-6
 21. Нормы для оценки роста детей. <https://www.who.int/childgrowth/standards/ru>. Ссылка активна на 21.10.2020 [WHO Child Growth Standards. (in Russ.)]
 22. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450: 7–15. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02371.x
 23. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации. М., 2017; 94. [Peterkova V.A., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Yu. Assessment of the physical development of children and adolescents. Guidelines. Moscow, 2017; 94. (in Russ.)]
 24. Intergrowth-21st translated resources – charts and tables. <https://intergrowth21.tghn.org/translated-resources>. Ссылка активна на 21.10.2020
 25. Проект Interpractice-21st. Обучающий курс. Под ред. В.П. Румянцевой. <https://www.gfmer.ch/omphi/interpractice/index-russian.htm>. Ссылка активна на 21.10.2020 [Interpractice-21st project. E-learning course. V.P. Rummyantseva (ed.) (in Russ.)]
 26. Interpractice-21st study documents. <https://intergrowth21.tghn.org/interpractice-21st/interpractice-21st-study-documents>. Ссылка активна на 21.10.2020.
 27. Horbar J.D., Ehrenkranz R.A., Badger G.J., Edwards E.M., Morrow K.A., Soll R.F. et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000–2013. *Pediatrics* 2015; 136(1): e84–92. DOI: 10.1542/peds.2015-0129
 28. Cole T.J., Statnikov Y., Santhakumaran S., Pan H., Modi N., Neonatal Data Analysis Unit and the Preterm Growth Investigator Group. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2014; 99(1): F34–40. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303536
 29. Barros F.C., Papageorgiou A.T., Victora C.G., Noble J.A., Pang R., Iams J. et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome: implications for prevention. *JAMA Pediatr* 2015; 169(3): 220–229. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3040
 30. Villar J., Giuliani F., Bhutta Z.A., Bertino E., Ohuma E.O., Ismail L.C. et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob Health* 2015; 3(11): e681–691. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1
 31. De Onis M., Habicht J.P. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(4): 650–658. DOI: 10.1093/ajcn/64.4.650
 32. Cheikh Ismail L., Giuliani F., Bhat B.A., Bishop D., Papageorgiou A.T., Ochieng R. et al. Preterm feeding recommendations are achievable in large-scale research studies. *BMC Nutr* 2016; 2(9). DOI: 10.1186/s40795-016-0047-9
 33. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Shankaran S., Laptook A.R., Walsh M.C. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126(3): 443–456. DOI: 10.1542/peds.2009-2959
 34. Andrews E.T., Beattie R.M., Johnson M.J. Measuring body composition in the preterm infant: Evidence base and practicalities. *Clin Nutr* 2019; 38(6):2521–2530. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.033
 35. Mabhandi T., Ramdin T., Ballot D.E. Growth of extremely low birth weight infants at a tertiary hospital in a middle-income country. *BMC Pediatr* 2019; 19: 231. DOI: 10.1186/s12887-019-1568-6
 36. Cormack B.E., Embleton N.D., van Goudoever J.B., Hay Jr.W.W., Bloomfield F.H. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res* 2016; 79(6): 810–820. DOI: 10.1038/pr.2016.26
 37. World Health Organization. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. Rapid Advice Guideline 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf. Ссылка активна на 21.10.2020.
 38. CDC. Congenital Zika Syndrome & Other Birth Defects 2016. <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html>. Ссылка активна на 21.10.2020.

Поступила: 21.11.20

Received on: 2020.11.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Хирургическое лечение врожденных пороков развития легких в сочетании с туберкулезом у детей

Д.Б. Гиллер, И.И. Ениленис, В.В. Короев, О.Ш. Кесаев, Л.П. Северова, М.А. Роменко, Г.В. Щербаклова, И.И. Мартель

ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Surgical treatment of children with a combination of congenital lung malformations and tuberculosis

D.B. Giller, I.I. Enilenis, V.V. Korojev, O.Sh. Kesayev, L.P. Severova, M.A. Romenko, G.V. Shcherbakova, I.I. Martel

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Врожденные пороки развития бронхолегочной системы у детей в сочетании с туберкулезом в практике встречаются крайне редко, но, как правило, требуют хирургического лечения. Часто подобное сочетание ведет к диагностическим затруднениям. Характеристика детей и методы исследования. Мы проанализировали опыт хирургического лечения сочетания различных врожденных пороков легкого и туберкулеза у 20 детей. У 9 (45%) из них была секвестрация легкого, у 4 (20%) гипоплазия легкого, у 5 (25%) врожденные бронхоэктазы, у 1 (5%) артериовенозная мальформация и у 1 (5%) врожденная киста легкого. Выполнено 3 сегментарные резекции, 15 лоб- и билобэктомии и 3 пневмонэктомии. Все операции выполнены из малоинвазивных доступов (VATS).

Результаты. Трудности диагностики сочетанной патологии отмечены у 11 (55%) больных. Микобактерии в мокроте до операции были обнаружены лишь в 5 (25%) случаях. Послеоперационное исследование материала из очагов туберкулезного поражения позволило установить множественную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза и изменить схему химиотерапии у 3 (15%) пациентов. Послеоперационных осложнений и летальных исходов не было. Все операции были эффективными. Отдаленные результаты изучены у 16 (80%) из 20 пациентов в сроки от 1 до 10 лет. Реактивации туберкулеза или инвалидизации не отмечено ни в одном случае.

Заключение. Выполнение резекционных операций по поводу туберкулеза в сочетании с врожденными пороками легкого позволило в ряде случаев уточнить диагноз и не только добиться непосредственного эффекта у всех пациентов, но и уточнить лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза и оптимизировать послеоперационную химиотерапию.

Ключевые слова: дети, туберкулез, пороки легкого, секвестрация, гипоплазия, врожденные бронхоэктазы, хирургическое лечение, VATS.

Для цитирования: Гиллер Д.Б., Ениленис И.И., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Северова Л.П., Роменко М.А., Щербаклова Г.В., Мартель И.И. Хирургическое лечение врожденных пороков развития легких в сочетании с туберкулезом у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(1): 125–130. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-125-130

Congenital malformations of the bronchopulmonary system in combination with tuberculosis are extremely rare in practice, but they usually require surgical treatment. This combination often causes diagnostic difficulties.

Characteristics of children and research methods. We have analyzed the experience of surgical treatment of a combination of various congenital lung defects and tuberculosis in 20 children. 9 (45%) children had lung sequestration, 4 (20%) children had lung hypoplasia, 5 (25%) children had congenital bronchiectasis, 1 (5%) child had arteriovenous malformation, and 1 (5%) child had a congenital lung cyst. There were 3 segmental resections, 15 lobe- and bilobectomies, and 3 pneumonectomies. All surgeries were performed using minimally invasive approaches (VATS).

Results. 11 (55%) patients had diagnostic difficulties of concomitant pathology. Only in 5 (25%) cases they found mycobacteria in sputum before surgery. Postoperative study of material from tuberculous lesions helped to establish multidrug resistance of mycobacterium tuberculosis and to change the chemotherapy regimen in 3 (15%) patients. There were no postoperative complications or deaths. All surgeries were effective. Long-term results were studied in 16 (80%) of 20 patients over a period from 1 to 10 years. No cases of reactivation of tuberculosis or disability.

Conclusion. Resection surgery for combination of tuberculosis and congenital lung defects allowed to clarify the diagnosis and to achieve a direct effect in all patients by clarifying the drug resistance of mycobacterium tuberculosis and to optimize postoperative chemotherapy.

Key words: children, tuberculosis, lung malformations, sequestration, hypoplasia, congenital bronchiectasis, surgical treatment, VATS.

For citation: Giller D.B., Enilenis I.I., Korojev V.V., Kesayev O.Sh., Severova L.P., Romenko M.A., Shcherbakova G.V., Martel I.I. Surgical treatment of children with a combination of congenital lung malformations and tuberculosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66(1): 125–130 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-125-130

Врожденные аномалии развития бронхолегочной системы у детей — одни из наиболее редких врожденных заболеваний, которые встречаются, по данным различных авторов, в 1,5–12% случаев [1–25]. В классификации МКБ-10 врожденные аномалии (пороки развития) легкого относятся к группе Q33.

В эту группу входят врожденная киста легкого (Q33.0), добавочная доля легкого (Q33.1), секвестрация легкого (Q33.2), агенезия легкого (Q33.3), врожденная бронхоэктазия (Q33.4), эктопия ткани в легком (Q33.5), гипоплазия и дисплазия легкого (Q33.6), другие врожденные аномалии легкого (Q33.8).

В практике детских торакальных хирургов чаще всего встречаются секвестрация легкого, гипоплазия легкого и врожденные бронхоэктазы [1, 2, 4, 7, 13, 15–17]. Очень редко секвестрация легкого может сочетаться с туберкулезом легких или лимфатических узлов, что усложняет диагностику и хирургическое лечение. Мы нашли только одну публикацию на эту тему: А.Л. Миронов и соавт. (2015) [9] привели данные успешного хирургического лечения секвестрации и туберкулеза легкого у двух взрослых пациентов.

К частым порокам развития легкого относится поликистоз легкого или кистозная гипоплазия. На долю поликистоза приходится 60–80% всех пороков развития легких, при этом он характеризуется неуклонным ростом заболеваемости среди детей, учащением обширных, запущенных и тяжелых форм поражения [13, 22]. Однако информации о сочетании гипоплазии легкого с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов нами в литературе не найдено. В работе мы обобщили свой опыт хирургического лечения такой редкой патологии, как сочетание врожденных пороков развития легких с туберкулезом у детей.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Гиллер Дмитрий Борисович — д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0003-1946-5193
e-mail: giller-thorax@mail.ru.

Ениленис Инга Игоревна — д.м.н., доц. кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0001-5948-8643
e-mail: enilinga@yandex.ru

Королев Вадим Валерьевич — к.м.н., доц. кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0003-2982-6992

Кесаев Олег Шамильевич — к.м.н., доц. фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0003-5948-8643

Северова Людмила Петровна — асп. кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-7488-5281

Роменко Марина Анатольевна — асп. кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-0290-7496

Щербатова Галина Владимировна — к.м.н., доц. фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0003-2541-8692

Мартель Иван Иванович — д.м.н., проф. кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0001-7514-7320

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Характеристика детей и методы исследования

Мы проанализировали опыт хирургического лечения сочетания различных врожденных пороков легкого и туберкулеза у 20 детей (6 девочек и 14 мальчиков) в возрасте от 4 до 17 лет (средний $11,7 \pm 1,0$ года). По данным гистологического исследования послеоперационных препаратов у 9 (45%) из 20 пациентов была секвестрация легкого (рис. 1), у 4 (20%) — гипоплазия легкого (рис. 2, 3), у 5 (25%) — врожденные бронхоэктазы (у одной девочки с обеих сторон) (рис. 4), у 1 (5%) ребенка выявлена артериовенозная мальформация и у 1 — врожденная киста (см. таблицу). Во всех случаях пороки развития легкого сочетались с туберкулезом (в 11 случаях с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, в 2 случаях — с фиброзно-кавернозным туберкулезом, в 2 — с туберкулемой, в 2 — с очаговым туберкулезом и в 3 — с цирротическим туберкулезом удаленной части легкого). Микобактерии туберкулеза в мокроте или промывных водах бронхов выявлены у 5 (25%) пациентов, но из-за скудного бактериовыделения определить лекарственную устойчивость до операции удалось только в 3 случаях, из которых в 2 выявлена множественная лекарственная устойчивость. Рентгенологически распады в легочной ткани в зоне туберкулезных изменений определялись на компьютерных томограммах в 4 (20%) случаях.

Анамнестические данные о контакте с больными туберкулезом, чаще всего в семье, имели 15 (75%) детей. В 10 (50%) случаях дети не были вакцинированы БЦЖ в родильном доме из-за отвода по медицинским показаниям (8 случаев) или отказа родителей (2 случая).

Диагноз туберкулеза до поступления в хирургическое отделение был установлен у всех детей, а его сочетание с пороком развития легкого только у 9 (45%). Такая существенная гиподиагностика пороков развития легких была связана с бессимптомным их течением до выявления туберкулеза, а после его выявления уже все видимые рентгенологические изменения чаще всего трактовались как специфические.

Осложнения легочного процесса отмечены в 6 (30%) случаях, в том числе эмпиема плевры у 4, бронхостеноз у 1 и легочное кровотечение у 1 ребенка. У 6 (30%) пациентов до операции отмечалась дыхательная недостаточность, по данным спирометрии средняя форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) была $87,6 \pm 3,8\%$ от должного (стандартное отклонение — СО 16,8; min 46; max 110), средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) был $87,4 \pm 3,9\%$ от должного (СО 17,4; min 48; max 110).

Все пациенты до операции получали противотуберкулезную химиотерапию: по I режиму — 12 (60%)

* Здесь и далее процент вычислен условно, так как количество число <100.

Таблица. Объем операций при различных пороках легкого, сочетавшихся с туберкулезом
Table 1. Operation types according to combination of different congenital malformation and tuberculosis

Патология	Вид операции			
	сегментарная резекция легкого	лобэктомия, билобэктомия	пневмонэктомия	всего
Секвестрация	1	7	1	9
Гипоплазия, аплазия	—	2	2	4
Врожденные бронхоэктазы	—	6	—	6
Артериовенозная мальформация	1	—	—	1
Врожденная киста	1	—	—	1
Всего	3 (14,3%)	15 (71,4%)	3 (14,3%)	21 (100%)*

Примечание. * У одного ребенка двусторонние сторонние бронхоэктазы.

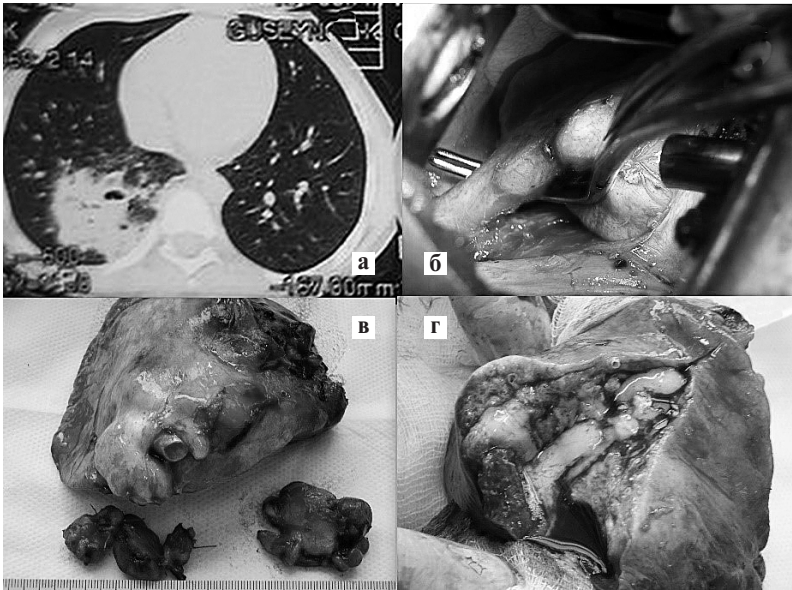


Рис. 1. Секвестрация легкого:
а — на компьютерной томограмме секвестрация нижней доли правого легкого; б — диссектор подведен под aberrantный сосуд; в — удаленная нижняя доля с aberrantным артериальным сосудом и пораженные туберкулезом лимфоузлы средостения; г — удаленная нижняя доля на разрезе. Составлено авторами.
Fig. 1. Pulmonary sequestration:
а — chest CT scan, right lung lower lobe sequestration; б — the dissector is brought under an aberrant vessel; в — the removed lower lobe with an aberrant arterial vessel and tuberculosis mediastinal lymph nodes; г — the removed lower lobe on the section. Composed by the authors.

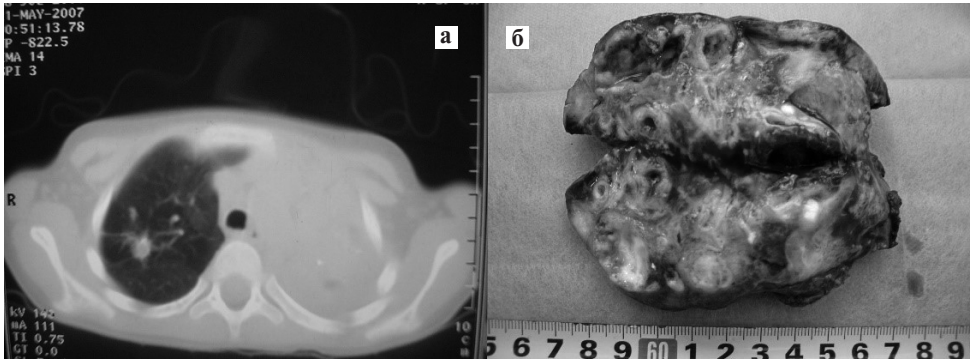


Рис. 2. Сочетание гипоплазии легкого и фиброзно-кавернозного туберкулеза.
а — компьютерная томограмма больной 7 лет; левое легкое гипоплазировано, в верхней доле правого определяется туберкулема; б — удаленное гипоплазированное легкое на разрезе. Составлено авторами.
Fig. 2. The combination of pulmonary hypoplasia and fibro-cavernous tuberculosis.
а — chest CT scan of the patient 7 years old; left lung hypoplasia and tuberculoma are determined in the upper lobe of the right lung; б — remote hypoplastic lung on the incision. Composed by the authors.

больных, по III режиму — 6 (30%), по IV режиму — 2 (10%). Длительность лечения до направления в хирургическое отделение составляла у большинства (у 11 из 20 детей) более года и лишь у 5 — менее 6 мес.

Результаты

После дообследования в хирургическом отделении в предоперационный период диагноз сочетания туберкулеза и врожденных пороков легкого был установлен еще у 4 детей и только после операции и гистологического исследования удаленной части легкого он был установлен у 7 (35%) пациентов.

Всего у 20 детей была выполнена 21 операция (в 1 случае двусторонняя последовательная резекция легких). Лобэктомии проведены в 15 (71,4%) случаях, пневмонэктомии в 3 (14,3%) и сегментарные резекции легких в 3 (14,3%). Все операции выполнены нами видеоассистент-торакоскопически (ВАТС) из боковой миниторакотомии размером 3–7 см. Длительность операций составила в среднем

$132,9 \pm 18,3$ минут (СО 83,7; min 40; max 420), интраоперационная кровопотеря $97,1 \pm 35,9$ мл (СО 164,2; min 5; max 600).

Все выполненные операции были эффективны, послеоперационных осложнений и летальных исходов не было. Послеоперационное исследование материала из очагов туберкулезного поражения позволило установить множественную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза и изменить схему химиотерапии после операции у 3 (15%) пациентов.

Повторное исследование функции внешнего дыхания проводили через 2 нед после операции. Средняя ФЖЕЛ после операции составила $72,0 \pm 3,1\%$ от должного (СО 13,6; min 41; max 91), средняя ОФВ₁ $-72,4 \pm 3,2\%$ от должного (СО 14,6; min 38; max 91).

Отдаленные результаты изучены нами у 16 (80%) из 20 пациентов в сроки от 1 до 10 лет. Обострения или рецидива туберкулеза не было ни в одном случае, инвалидизации не отмечено.



Рис. 3. Кистозная гипоплазия левого легкого в сочетании с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов у пациента 13 лет

а — компьютерная томограмма: в левом легком кистозная гипоплазия; б — удаленное левое легкое, культя главного бронха и пораженные лимфатические узлы; в — удаленное легкое на разрезе. Составлено авторами.

Fig. 3. The combination of the left lung cystic hypoplasia and intrathoracic lymph nodes tuberculosis in 13-year-old patient
а — CT scan of the: in the left lung cystic hypoplasia; б — the removed left lung, stump of the main bronchus and affected lymph nodes; в — remote lung on incision. Composed by the authors.

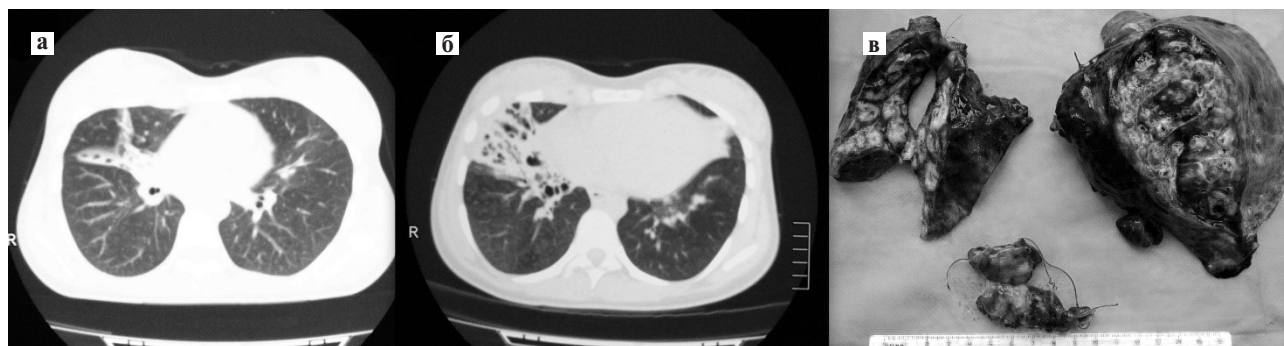


Рис. 4. Врожденные бронхоэктазы у пациентки 17 лет

а, б — компьютерная томограмма больной с врожденными бронхоэктазами средней и нижней доли справа; в — удаленные средняя и нижняя доли с бронхоэктазами и внутригрудные лимфатические узлы с туберкулезным поражением. Составлено авторами.

Fig. 4. Congenital bronchiectasis in 17-year-old patient
а, б — CT scans of the patient with congenital bronchiectasis of the middle and lower lobe on the right; в — remote middle and lower lobes with bronchiectasis and intrathoracic lymph nodes with tuberculosis. Composed by the authors.

Обсуждение

Дооперационная диагностика пороков развития легкого вызывает сложности у педиатров из-за редкости данной патологии, отсутствия строго специфических симптомов, сложности однозначной трактовки результатов рентгенологических и инструментальных исследований [1, 2, 4, 7, 8, 13, 15, 16, 20]. Часто пороки развития легкого клинически протекают под маской хронических нагноительных заболеваний в легком [13]. В нашей серии все пациенты были направлены на операцию с установленным диагнозом «туберкулез» по данным туберкулинодиагностики, диаскин-теста, сведений анамнеза, бактериологических данных и характерной рентгенологической картины. Однако сочетание с пороком развития легкого до операции нам удалось диагностировать только в 45% случаев и лишь операционная ревизия и послеоперационное исследование препарата позволили верифицировать диагноз у остальных пациентов.

Большинство авторов, несмотря на достаточно благоприятный прогноз для жизни пациента, утверждают, что единственным способом вылечить больного с пороком развития легкого является хирургическая операция [1–12, 20]. Многолетний мировой опыт свидетельствует о высокой эффективности хирургической коррекции врожденных пороков на базе крупных перинатальных центров [21].

По мнению М.М. Сундетова и соавт. (2012) [15], раннее оперативное лечение гипоплазии легкого

предупреждает возникновение нагноительных процессов в легком, патологическое шунтирование крови и легочную гипертензию. Риск развития послеоперационных осложнений повышается с длительностью клинических проявлений и возрастом больного [15].

По мнению А.Ю. Разумовского (2012) [6], выполнение миниинвазивных видеоторакоскопических операций при врожденных пороках легких у детей не только возможно, но и целесообразно, так как снижается травматичность вмешательства, уменьшается тяжесть течения раннего послеоперационного периода, сокращается длительность пребывания больных в стационаре. Мы согласны с этими положениями. Все операции у детей и подростков с 2004 г. выполняются нами видеоассистент-торакоскопически [10–12].

Заключение

Сочетание врожденных пороков развития легких с туберкулезом у детей — чрезвычайно редкая патология, сложность которой состоит не только в лечении, но и в своевременной диагностике. Выполнение резекционных операций по поводу туберкулеза в сочетании с врожденными пороками легкого позволило в ряде случаев уточнить диагноз и не только добиться непосредственного эффекта во всех случаях, но и уточнить лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза, что дало возможность оптимизировать послеоперационную химиотерапию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Разумовский А.Ю., Митупов З.Б., Алхасов А.Б., Рачков В.Е. Эндохирургическое лечение секвестрации легких у детей. Эндокопическая хирургия 2008; 2: 47–50. [Razumovski A.Yu., Mitupov Z.B., Alhasov A.B., Rachkov V.E. Pulmonary sequestration endoscopic treatment in children. Endoscopicheskaya khirurgiya 2008; 2: 47–50. (in Russ.)]
2. Рокицкий М.Р., Гребнев П.Н., Осипов А.Ю. Секвестрация легких. Детская хирургия 1998; 1: 54–57. [Rokitskii M.R., Grebnev P.N., Osipov A.Yu. Pulmonary sequestration. Detskaya khirurgiya 1998; 1: 54–57. (in Russ.)]
3. Walker C.M., Wu C.C., Gilman M.D., Godwin J.D., Shepard J.A., Abbott G.F. The imaging spectrum of bronchopulmonary sequestration. Curr Probl Diagn Radiol 2014; 43: 100–114. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2014.01.005
4. Гребнев П.Н., Осипов А.Ю. Диагностика и хирургическое лечение секвестрации легких у детей. Практическая медицина 2010; 45(6): 141–143. [Grebnev P.N., Osipov A.Yu. Pulmonary sequestration diagnostics and surgical treatment in children. Prakticheskaya meditsina 2010; 45(6): 141–143. (in Russ.)]
5. Стальмахович В.Н., Дуденков В.В., Кайгородова И.Н. Клиническое наблюдение секвестрации легкого. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2013; 118(3): 104–105. [Stalmahovich V.N., Dudenkov V.V., Kaygorodova I.N. Clinical case of pulmonary sequestration. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) 2013; 118(3): 104–105. (in Russ.)]
6. Разумовский А.Ю., Гераскин А.В., Шарипов А.М., Батаев С.М., Феоктистова Е.В., Куликова Н.В. и др. Эндокопическое лечение секвестрации легких у детей. Детская хирургия 2012; 5: 4–8. [Razumovskii A.Yu., Geras'kin A.V., Sharipov A.M., Bataev S.M., Feoktistova E.V., Kulikova N.V. et al. Pulmonary sequestration endoscopic surgical treatment in children. Detskaya khirurgiya 2012; 5: 4–8. (in Russ.)]
7. Туманова У.Н., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Шеголев А.И., Дегтярев Д.Н. Секвестрация легкого: классификация, диагностика, лечение. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97(2): 163–171. [Tumanova U.N., Dorofeeva E.I., Podurovskaya Yu.L., Schegolev A.I., Degtyarev D.N. Pulmonary sequestration: classification, diagnostics, treatment. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2018; 97(2): 163–171. (in Russ.)]
8. Окунев Н.А., Кемаев А.Б., Окунева А.И., Солдатов О.М., Ивянский А.В., Ледяйкина Л.В. Легочная секвестрация: случай из практики. Детская хирургия 2016; 20(3): 164–166. [Okunev N.A., Kemaev A.B., Okuneva A.I., Soldatov O.M., Ivyanskii A.V., Ledaikina L.V. Pulmonary sequestration: case from practice. Detskaya khirurgiya 2016; 20(3): 164–166. (in Russ.)]
9. Миронов А.Л., Попков В.П., Исаков А.А., Шемелова Е.Ю., Тюлькова Т.Е. Клинические наблюдения пациентов с легочной секвестрацией. Фтизиатрия и пульмонология 2015; 10(2): 124–136. [Mironov A.L., Popkov V.P., Isaakov A.A., Shmeleva E.Yu., Tulkova T.E. Clinical cases of patients with pulmonary sequestration. Ftiziatriya i pulmonologiya 2015; 10(2): 124–136. (in Russ.)]

10. Гиллер Д.Б., Мартель И.И., Огай И.В. Результаты хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких 2013; 6: 23–24. [Giller D.B., Martel' I.I., Ogaj I.V. The results of respiratory tuberculosis surgical treatment in children and adolocents. Tuberkulez i bolezni legkih 2013; 6: 23–24. (in Russ.)]
11. Гиллер Д.Б., Огай И.В., Мартель И.И., Глотов А.А., Панова Л.В. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких 2012; 1: 30–38. [Giller D.B., Ogaj I.V., Martel' I.I., Glotov A.A., Panova L.V. Long-term results of respiratory tuberculosis surgical treatment in children and adolocents. Tuberkulez i bolezni legkih 2012; 1: 30–38. (in Russ.)]
12. Хирургия туберкулеза у детей. Под ред. Д.Б. Гиллера. М.: Альди-принт, 2016; 457. [Surgery of tuberculosis in children and adolocents. D.B. Giller (ed.). Moscow: Al'di-print, 2016; 457. (in Russ.)]
13. Байахмедов Ф.Ф., Усманхаджаев А.А., Собиров Х.Г. Морфо-функциональный анализ гипоплазии легкого у детей. World science 2016; 6(10–3): 20–24. [Bayahmedov F.F., Usmanhadzhev A.A., Sobirov H.G. Morpho-functional analysis of lung hypoplasia in children. World Scie 2016; 6(10–3): 20–24. (in Russ.)]
14. Сущенко М.А., Вдовиченко М.С. Аплазия легкого. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки 2015; 20(2): 341–342. [Suschenko M.A., Vdovichenko M.S. Pulmonary aplasia. Vestnik Tambovskogo Universiteta. Natural and technical sciences 2015; 20(2): 341–342. (in Russ.)]
15. Сундетов М.М., Ешмуратов Т.Ш., Лукьянченко П.П., Батырханов М.М., Пурова Л.П., Жарылкапов Н.С. и др. Диагностика и хирургическое лечение простой гипоплазии легкого. Медицинский журнал Западного Казахстана 2012; 35(3): 238–239. [Sundetov M.M., Yeshmuratov T.Sh., Lukyanchenko P.P., Battykhanov M.M., Purova L.P., Zharylkapov N.S. et al. Simple pulmonary hypoplasia diagnostics and surgical treatment. Meditsinskiy zhurnal zapadnogo Kazakhstana 2012; 35(3): 238–239. (in Russ.)]
16. Алиев М.М., Султанов Х.Х., Тилавов У.Х., Хамидов Р.И., Байахмедов Ф.Ф. Диагностика и хирургическое лечение гипоплазии легких у детей. Детская хирургия 2011; 2: 34–38. [Aliiev M.M., Sultanov H.H., Tilavov U.H., Hamidov R.I., Bayahmedov F.F. Pulmonary hypoplasia diagnostics and surgical treatment in children. Detskaya khirurgiya 2011; 2: 34–38. (in Russ.)]
17. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Гипоплазия легких: причины развития и патологоанатомическая характеристика. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2017; 4(3): 530–534. [Schegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M. Pulmonary hypoplasia: causes of development and pathological characteristic. Mezhdunarodniy zhurnal prikladnikh i fundamentalnikh issledovaniy 2017; 4(3): 530–534. (in Russ.)]
18. Александров С.В., Баиров В.Г., Щеголева Н.А., Яковлев А.В. Кистoadеноматоз и секвестрация легких у новорожденных и детей раннего возраста. Трансляционная медицина 2016; 3(6): 40–45. [Aleksandrov S.V., Bairov V.G., Schegoleva N.A., Yakovlev A.V. Kistoadenomatosis and pulmonary sequestration in newborns and young children. Translyatsionnaya meditsina 2016; 3(6): 40–45. (in Russ.)]
19. Галыгина Н.А., Халецкая О.В., Удалова О.В., Царева Л.А. Клинико-эпидемиологические особенности врожденных кистозно-аденоматозных пороков развития легких в нижегородской области. Медицинский альманах 2013; 30(6): 106–109. [Galyagina N.A., Haletskaya O.V., Udalovala O.V., Tsareva L.A. Clinical and epidemiological features of congenital cystic adenomatous malformations of the lungs in the Nizhny Novgorod region. Meditsinskiy almanakh 2013; 30(6): 106–109. (in Russ.)]
20. Ключев С.А., Комиссаренко Л.А., Любимова М.А., Беляева Н.А. Врожденная кистозная мальформация легкого. Bulletin of Medical Internet Conferences 2014; 4(4): 330–331. [Kluyev S.A., Komissarenko L.A., Lyubimova M.A., Belyaeva N.A. Congenital cystic pulmonary malformations. Bulletin of Medical Internet Conferences 2014; 4(4): 330–331. (in Russ.)]
21. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Хаматханова Е.М., Подуровская Ю.Л., Дорофеева Е.И., Морозов Д.А. Оказание хирургической помощи детям с пороками развития на базе перинатального центра. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2011; 2: 9–14. [Kuchеров Yu.I., Zhirkova Yu.V., Khamathanova E.M., Podurovskaya Yu.L., Dorofeeva E.I., Morozov D.A. Providing surgical care for children with malformations in the perinatal center. Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2011; 2: 9–14. (in Russ.)]
22. Мизерницкий Ю.Л., Розинова Н.Н., Соколова Л.В., Богоград А.Е., Грязина О.В. Редкие заболевания легких у детей – актуальная проблема современной пульмонологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57(4–1): 44–49. [Mizernitskiy Yu.L., Rozinova N.N., Sokolova L.V., Bogorad A.E., Gryazina O.V. Rare pulmonary diseases in children – a relevant problem of modern pulmonology. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(4–1): 44–49. (in Russ.)]
23. Kestenholz P. B., Schneiter D., Hillinger S. Lardinois D., Weder W. Thoracoscopic treatment of pulmonary sequestration. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29(5): 815–818. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.02.018
24. Hsu J.S., Lee Y.S., Lin C.H., Li F.Y., Jeng M.J., Soong W.J. et al. Primary congenital pulmonary hypoplasia of a neonate. J Chin Med Assoc 2012; 75: 87–90. DOI: 10.1016/j.jcma.2011.12.004
25. Гиллер Д.Б., Ениленис И.И., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Гиллер В.К., Щербак Г.В., Глотов Е.М., Мартель И.И. Успешное хирургическое лечение сочетания внутридолевой секвестрации легкого и туберкулеза внутригрудных лимфоузлов у ребенка. Вопросы практической педиатрии 2019; 14(3): 51–57. [Giller D.B., Enilenis I.I., Koroev V.V., Kesayev O.Sh., Giller V.K., Shcherbakova G.V., Glotov E.M., Martel' I.I. Successful surgical treatment of intralobar pulmonary sequestration and intrathoracic lymph node tuberculosis in a child. Voprosy prakticheskoi pediatrii (Clinical Practice in Pediatrics) 2019; 14(3): 51–57. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2019-3-51-57

Поступила: 01.08.20

Received on: 2020.08.01

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного сравнительного клинического исследования

Л.В. Лукашова¹, О.И. Афанасьева², Е.В. Портнягина¹, А.Н. Хмелева¹, Н.П. Чернышова¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children: multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical trial

L.V. Lukashova¹, O.I. Afanasyeva², E.V. Portnyagina¹, A.N. Khmeleva¹, N.P. Chernyshova¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Smorodintsev Research Influenza Institute, Saint-Petersburg, Russia

В статье представлены основные результаты рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Панавир®, суппозитории ректальные 100 мкг, при лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей.

Характеристика детей и методы исследования. В исследование были включены 40 детей в возрасте от 12 до 17 лет, рандомизированные в 2 группы: 20 человек получали препарат Панавир® по 1 ректальному суппозиторию в сутки в течение 7 дней, 20 человек — плацебо по схеме применения Панавира® на фоне стандартной симптоматической терапии. Мониторировали критерии эффективности: первичные критерии — срок выздоровления пациентов и число пациентов, у которых достигнут успех лечения (нормализация аксиллярной температуры тела не позднее чем через 48 ч терапии); основные вторичные критерии — сроки нормализации температуры тела, исчезновения симптомов интоксикации и катаральных симптомов и удовлетворенность результатами лечения родителями/усыновителями пациентов по шкале IMPSS.

Результаты. В группе Панавир® зарегистрированы более короткие средние сроки выздоровления пациентов (4,5 дня против 7,4 дня в группе Плацебо), нормализации температуры тела (39,1 ч против 76,1 ч) и регресса проявлений интоксикационного (2,9 дня против 4,3 дня) и катарального (3,4 дня против 5,6 дня) синдромов (со статистической значимостью межгрупповых различий). Установлено достижение успеха лечения в 85% случаев в группе Панавир® относительно 30% случаев в группе Плацебо с превосходством по данному критерию исследуемого препарата над плацебо как минимум на 24,7%. На момент окончания курса терапии отмечена полная удовлетворенность результатами лечения родителями/усыновителями пациентов в 80% случаев в группе Панавир® относительно 25% случаев в группе Плацебо. Определена сопоставимая частота развития нежелательных явлений в группах Панавир® и Плацебо. Не выявлено нежелательных явлений с достоверной степенью связи с приемом препарата Панавир®.

Заключение. В рамках данного исследования установлены эффективность и безопасность препарата Панавир® в лечении гриппа и других ОРВИ у детей 12–17 лет. Данный препарат с комбинированным противовирусным и иммуномодулирующим эффектом перспективен для применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, Панавир®, плацебо-контролируемое исследование.

Для цитирования: Лукашова Л.В., Афанасьева О.И., Портнягина Е.В., Хмелева А.Н., Чернышова Н.П. Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного сравнительного клинического исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 131–139. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-131-139

The article presents the main results of a randomized clinical trial of the efficacy and safety of Panavir®, rectal suppositories 100 µg, in children with influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI).

Characteristics of children and research methods. The trial included 40 children from 12 to 17 years old, the children were randomized into 2 groups: 20 children were treated with Panavir®, 1 rectal suppository per day for 7 days, 20 children received placebo according to Panavir® regimen on the background of standard symptomatic therapy. The scientists monitored the efficacy criteria: the primary criteria: recovery time and the number of patients with successful treatment (normalization of axillary body temperature no later than 48 hours of therapy); the main secondary criteria: the timing of the normalization of body temperature, the disappearance of intoxication and catarrhal symptoms and satisfaction with the results of treatment by the parents / adoptive parents of patients on the IMPSS scale. Results. In the Group of Panavir®, the authors registered shorter mean recovery periods (4.5 days versus 7.4 days in the Group of Placebo), normalization of body temperature (39.1 hours versus 76.1 hours) and regression of intoxication manifestations (2.9 days versus 4.3 days) and catarrhal (3.4 days versus 5.6 days) syndromes (with statistical significance of intergroup differences). The treatment success was achieved in 85% of cases in the Panavir® Group versus 30% of cases in the Placebo Group; according to this criterion Panavir® exceeded placebo by at least 24.7%. At the end of the therapy course, 80% of the parents / adoptive parents were satisfied with the treatment results in the Panavir® Group versus 25% of cases in the Placebo Group. The authors determined a comparable incidence of adverse events in the Panavir® and Placebo Groups. There were no adverse events associated with the administration of Panavir®.

Conclusion. This study established the efficacy and safety of Panavir® in the treatment of children of 12–17 years old with influenza and other acute respiratory viral infections. This drug with a combined antiviral and immunomodulatory effect is promising for pediatric practice.

Key words: children, acute respiratory viral infections, influenza, Panavir®, placebo-controlled study.

For citation: Lukashova L.V., Afanasyeva O.I., Portnyagina E.V., Khmeleva A.N., Chernyshova N.P. Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children: multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical trial. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 131–139 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-131-139

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии у взрослых и детей. Ежегодно в мире регистрируют до 1 млрд случаев гриппа, из которых 3–5 млн — тяжелые формы заболевания, с летальным исходом у 290–650 тыс. человек [1, 2]. В Российской Федерации в 2019 г. заболеваемость гриппом и другими ОРВИ, согласно официальным данным, составила 37,3 и 20355,0 на 100 тыс. населения соответственно, при этом доля детей до 17 лет среди перенесших ОРВИ достигла 71,6% [3].

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы противовирусные препараты с различным механизмом действия и иммуномодуляторы, которые применяют в терапии ОРВИ — селективные ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), индукторы интерферонов и др. [4]. В последние годы обозначены следующие проблемные аспекты этиотропной терапии ОРВИ: ограниченный спектр противовирусных препаратов с прямым воздействием на репликацию возбудителя, узкая направленность их действия и ограничения по применению, связанные с состоянием или возрастом пациента, возрастающая резистентность вирусов к наиболее часто и необоснованно используемым лекарственным средствам, противоречивость данных о клинической эффективности и безопасности препаратов в повседневной практике, недостаточная приверженность пациентов лечению (комплаентность) [5–9].

Всемирная организация здравоохранения в 2019 г. анонсировала глобальную стратегию борьбы с гриппом на 2019–2030 гг., одно из направлений которой — содействие разработке более эффективных противовирусных препаратов, модуляторов иммунного ответа и широко реактивных моноклональных антител [1]. В рамках данной стратегии перспективны дальнейшие исследования и внедрение в клиническую прак-

тику лекарственных средств с комбинированной противовирусной и иммуномодулирующей активностью для лечения гриппа и других ОРВИ.

С этой позиции представляет интерес оригинальный отечественный препарат Панавир® с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами (владелец регистрационного удостоверения (РУ) — ООО «Национальная Исследовательская Компания»). Активное вещество препарата — Панавир® (полисахариды побегов растения *Solanum tuberosum*). В проведенных ранее доклинических и клинических исследованиях (во взрослой популяции, у пациентов в возрасте 18 лет и старше) продемонстрирован хороший профиль безопасности и эффективности данного препарата. Панавир® разрешен к медицинскому применению в качестве противовирусного средства в виде раствора для внутривенного введения 0,04 мг/мл (РУ №Р N000299/02 от 07.11.2011), суппозитории ректальные 200 мкг (РУ №ЛС-001696 от 02.12.2011) и геля для наружного и местного применения 0,002% (РУ №ЛС-001697 от 02.12.2011). Препарат рекомендован для лечения герпесвирусных инфекций различной локализации, цитомегаловирусной инфекции, папилломавирусной инфекции и клещевого энцефалита. Препарат Панавир®, суппозитории ректальные 200 мкг разрешен к применению у взрослых по показанию «ОРВИ и грипп в составе комплексной терапии».

В 2017 г. проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по оценке эффективности и безопасности препарата Панавир®, суппозитории ректальные 100 мкг, при лечении гриппа и других ОРВИ у детей — PSD-01-2016 (разрешение на проведение РКИ Минздрава России №823 от 29.11.2016). В статье представлены основные результаты данного исследования.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности препарата Панавир® в лечении гриппа и других ОРВИ у детей на фоне стандартной симптоматической терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Данное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы проводили в эпидемический сезон 2017 г. в 2 российских исследовательских центрах. РКИ выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. До включения в исследование родители/усыновители участников были ознакомлены с информацией об исследовании и подписывали форму информированного согласия.

В исследование были включены 40 детей (21 мальчик и 19 девочек) в возрасте от 12 до 17 полных лет с диагнозом гриппа или другой ОРВИ.

Критерии включения в исследование: письменно оформленное информированное согласие на участие в исследовании и соблюдение всех указаний врача-исследователя со стороны родителей/усыновителей

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Лукашова Лариса Владимировна — д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7119-391X 634050 e-mail: luni-april@yandex.ru

Портнягина Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, зав. инфекционной клиникой Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4063-5329

Хмелева Анастасия Николаевна — врач инфекционной клиники Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2425-9696

Чернышова Наталия Павловна — врач инфекционной клиники Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1482-1702

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Афанасьева Ольга Ивановна — д.м.н., рук. отделения респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, ORCID: 0000-0002-1229-171X

197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

пациента; возраст пациентов мужского и женского пола от 12 до 17 лет включительно; масса тела от 35 до 70 кг включительно; наличие клинически подтвержденного диагноза гриппа или другой ОРВИ легкой или средней степени тяжести неосложненного течения; появление первых симптомов заболевания не позднее 24 ч до начала Визита 0/1; симптомы заболевания и их выраженность (температура тела в подмышечной впадине от 37,5 °С до 39 °С включительно на протяжении 2 последних измерений с интервалом между измерениями, используемыми для определения данного критерия, не менее 2 ч; наличие не менее 3 симптомов из следующих 9: кашель, затрудненное носовое дыхание, выделения из носа, першение/боль в горле, гиперемия глотки, осиплость голоса, общее недомогание, головная боль, боль в мышцах/суставах); сумма балльной оценки (по шкале от 0 — отсутствие симптома до 5 — наивысшая выраженность симптома) по следующим симптомам: кашель, выделения из носа, общее недомогание — от 3 до 9 баллов включительно; заключение врача-исследователя (с консультацией, при необходимости, независимых врачей-специалистов, не занятых в исследовании) об отсутствии осложнений гриппа/ОРВИ.

Критерии отказа от включения в исследование: длительность проявления клинических симптомов более 24 ч; температура тела более 39 °С; мононуклеоз; хронические заболевания ЛОР-органов (синуситы, отиты, тонзиллит); реакции гиперчувствительности в анамнезе к препаратам исследования или их компонентам, а также к препаратам стандартной симптоматической терапии; наличие клинически и/или лабораторно диагностированного осложненного течения основного заболевания, в том числе в виде бактериальной инфекции верхних и/или нижних дыхательных путей; необходимость стационарного лечения гриппа/ОРВИ; тяжелые сопутствующие заболевания, требующие назначения антибиотиков и стероидных противовоспалительных средств; беременность или период лактации; декомпенсированная сердечно-сосудистая патология, врожденные дефекты или тяжелые хронические заболевания легких, почечная или печеночная недостаточность (острая или хроническая); наличие в анамнезе онкологических заболеваний, иммунодепрессивных состояний, выраженных аллергий, сахарного диабета и других выраженных эндокринных расстройств, туберкулеза, алкогольной или наркотической зависимости, неврологических и психических заболеваний; вакцинация от сезонного гриппа менее чем за 12 мес до начала исследования; прием запрещенных в настоящем исследовании препаратов, а также любых исследуемых препаратов и зарегистрированных препаратов вне рамок показаний в инструкции по медицинскому применению (в том числе участие в клинических исследованиях, кроме неинтервен-

ционных) в течение 1 мес до включения пациента в исследование и в течение всего периода исследования; прием пациентом других противовирусных препаратов менее чем за 30 дней до начала исследования; тяжелое течение гриппа или других ОРВИ; любое другое состояние или заболевание, препятствующее, по мнению врача-исследователя, участию пациента в исследовании; дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей; участие в другом клиническом исследовании на момент подписания информированного согласия, а также, в случае участия в предыдущем клиническом исследовании не ранее чем через 3 мес после его окончания.

Первичным критерием эффективности выбран срок выздоровления пациентов. Учитывали следующие критерии выздоровления больных: нормализация температуры тела в течение не менее 3 последовательных суток; 0 баллов по симптомам интоксикации и катаральным симптомам; отсутствие осложнений; нормализация количества лейкоцитов и лимфоцитов и СОЭ. В качестве дополнительного критерия эффективности рассматривали число пациентов, у которых достигнут успех лечения (нормализация аксиллярной температуры тела не позднее чем через 48 ч терапии). Вторичные критерии эффективности: сроки нормализации температуры тела, исчезновения симптомов интоксикации и катаральных симптомов; количество респираторных и прочих осложнений основного заболевания; число случаев потребности в назначении антибактериальной терапии; число случаев перехода ОРВИ/гриппа в тяжелую форму; суммарная доза парацетамола/ибупрофена, принятого в ходе исследования; ответ на лечение по шкале IMOS (Integrative Medicine Outcome Scale), с точки зрения врача-исследователя; удовлетворенность результатами лечения родителями/усыновителями пациентов по шкале IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale).

Для оценки безопасности использовали следующие параметры: наличие и характер нежелательных явлений и тяжелых нежелательных явлений, их степень тяжести, связь с исследуемым препаратом/препаратом сравнения и исход.

Дизайн исследования — двойное слепое, сравнительное, плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах.

Исследование осуществляли при амбулаторном приеме пациентов. Участников исследования рандомизировали в одну из групп. Пациенты группы Панавир® применяли исследуемый препарат ректально, по 1 суппозиторию (100 мкг) вечером перед сном, в течение 7 дней. Пациенты группы Плацебо получали препарат сравнения по схеме применения Панавира®. Участникам исследования назначали по показаниям лекарственные средства для стандартной симптоматической терапии гриппа и других ОРВИ: парацетамол/ибупрофен, ксилометазолин (капли назальные), амброксол, аскорбиновая кислота, комплексные

поливитаминные препараты в периоде реконвалесценции заболевания. Общая продолжительность участия пациента в исследовании составила не менее 7 и не более 14 дней.

Дизайн исследования с процедурами визитов представлен на рис. 1.

Статистический анализ данных проводили с использованием языка статистического программирования R, в варианте сборки от Microsoft R Application Network (R версии 3.4.0 (2017-04-21)).

При расчете размера выборки учитывали следующие аспекты: статистические тесты проводили для односторонней гипотезы о превосходстве эффекта от применения исследуемого препарата над плацебо; критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p принимали равным 0,05; мощность критериев — 80%. В качестве критерия эффективности для расчета размера выборки использованы данные по частоте нормализации температуры тела не позднее 48 ч терапии. В связи с отсутствием клинических данных об эффективности исследуемого препарата Пана-

вир®, суппозитории ректальные 100 мкг, по первичному критерию эффективности, принятому в настоящем исследовании, для расчета размера выборки были взяты результаты проведенных ранее исследований по применению противовирусных препаратов с иммуномодулирующим эффектом: ожидаемая частота нормализации температуры тела не позднее 48 ч терапии в группе Плацебо составляла около 30%, в группе Арбидола® — около 60% и в группе Ингавирина® — около 90% [10]. Таким образом, нормализация температуры тела должна наступать не позднее 48 ч лечения в 60–90% (в среднем 75%) случаев лечения препаратами с иммуномодулирующим эффектом. На основании данного статистического положения число участников составило 32 (по 16 в каждой группе). С учетом коэффициента ожидаемого досрочного выбывания включенных пациентов из исследования до 20% размер выборки составил 40 участников.

В статистическом анализе использовали двух-выборочный критерий Стьюдента для нормально распределенных данных и U-критерий Манна–

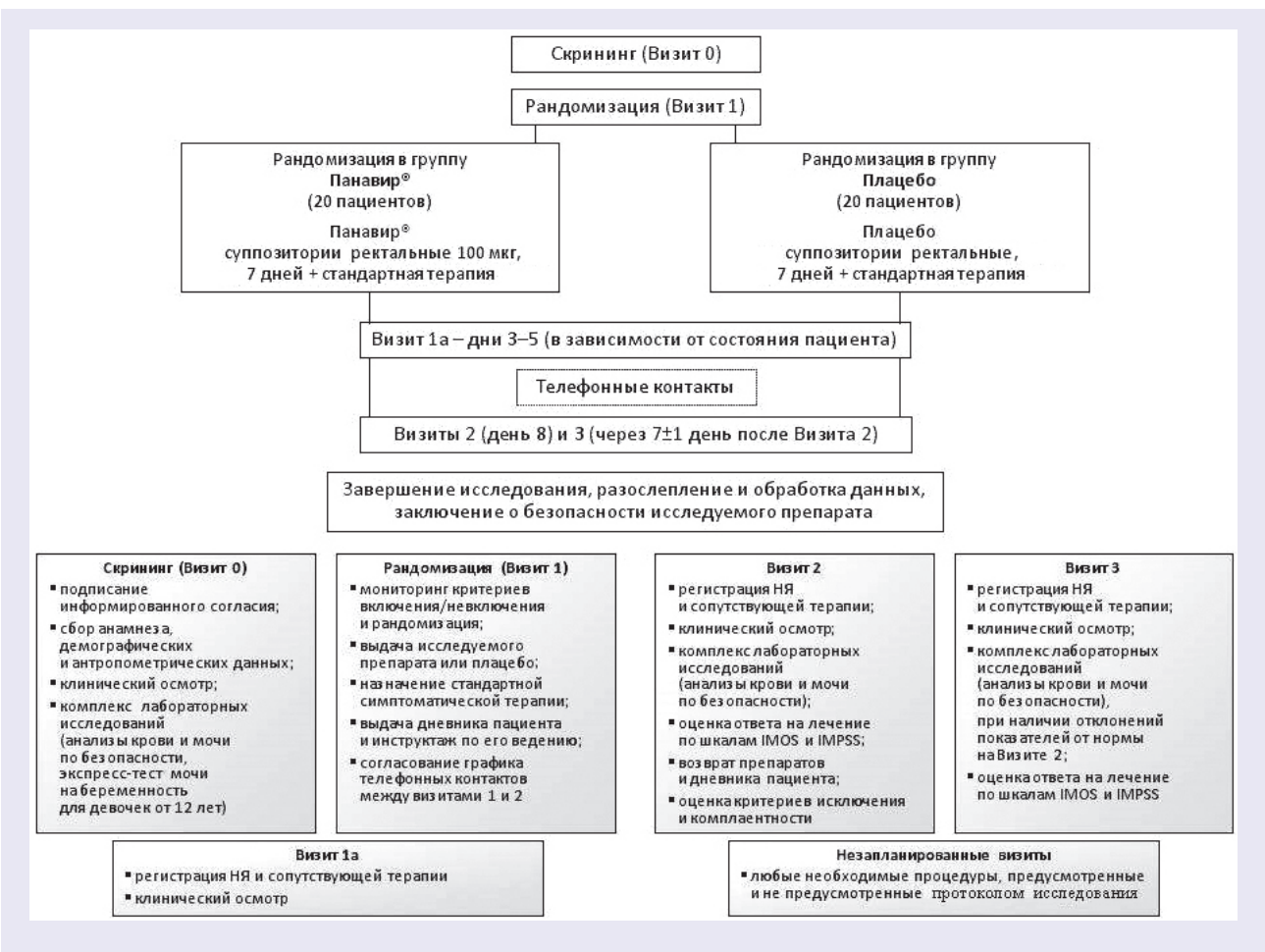


Рис. 1. Дизайн исследования.
НЯ — нежелательные явления.
Fig. 1. Study design.
НЯ — adverse events.

Уитни для данных, законы распределения которых отличались от нормального. Проверку нормальности данных осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Однородность данных проверяли с использованием критерия Фридмана.

Для описания количественных переменных, распределенных по нормальному закону, определяли среднее значение (М), стандартное отклонение (СО) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для описания количественных данных, распределенных по отличному от нормального закону распределения, вычисляли медиану (Ме) и межквартильный диапазон (МКД). Для описания категориальных переменных (измеренных по номинальной шкале) применяли частоты и доли, а также 95% ДИ для доли; обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот и сопряженности, точного критерия Фишера, критерия равенства частот и критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

При статистическом анализе на исходном этапе зарегистрирована сопоставимость групп Панавир® и Плацебо по полу, возрасту и массе тела пациентов (табл. 1).

Результаты анализа эффективности. При оценке эффективности терапии по первичному критерию зарегистрирован более короткий средний срок выздоровления в группе Панавир® – 4,5 дня (95% ДИ 3,3–5,7 дня) в сравнении с аналогичным показателем в группе Плацебо – 7,4 дня (95% ДИ 6,6–8,1 дня; $p=0,0003$). При мониторинге дополнительного критерия эффективности выявлено достижение успеха лечения у 85% пациентов группы Панавир® (95% ДИ 62,1–96,8%) и всего у 30% больных группы Плацебо (95% ДИ 11,9–54,3%; $p=0,001$). Интервальная оценка различий между группами свидетельствует, что исследуемый препарат Панавир® превосходит плацебо как минимум на 24,7% в отношении успеха лечения (рис. 2).

Данные исследования эффективности терапии по вторичным критериям представлены в табл. 2 и на рис. 3 и 4. В группе Панавир® зафиксированы более короткие средние сроки нормализации температуры тела и регресса проявлений интоксикационного и катарального синдромов. При статистическом анализе суммарных доз парацетамола/ибупрофена, принятого в процессе исследования, определены медианы суммарных доз препарата: в группе Панавир® – 500,0 мг (МКД 507,0 мкг), в группе Плацебо –

Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели обследованных пациентов

Table 1. Demographic and anthropometric indicators of the patients

Группа	Параметр	Возраст, годы	Масса тела, кг	
Панавир® (n=20)	М	14,6	51,9	
	СО	1,1	9,3	
	95% ДИ	13,8–15,5	47,5–56,2	
	Min–max	12,0–17,0	38,0–74,0	
	Ме	14,5	49,0	
	МКД	3,0	11,8	
Плацебо (n=20)	М	13,6	48,2	
	СО	1,6	9,9	
	95% ДИ	12,9–14,5	43,5–52,9	
	Min–max	12,0–17,0	32,0–70,0	
	Ме	13,0	47,5	
	МКД	2,3	10,3	
p		0,078	0,240	
Распределение пациентов по полу				
Группа	Пол	Абс.	%	95% ДИ
Панавир® (n=20)	Мужской	9	45	23,1–68,5%
	Женский	11	55	31,5–76,9%
Плацебо (n=20)	Мужской	12	60	36,1–80,9%
	Женский	8	40	19,1–63,9%
p			0,527	

Примечание. М – среднее значение; СО – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; Ме – медиана; МКД – межквартильный диапазон.

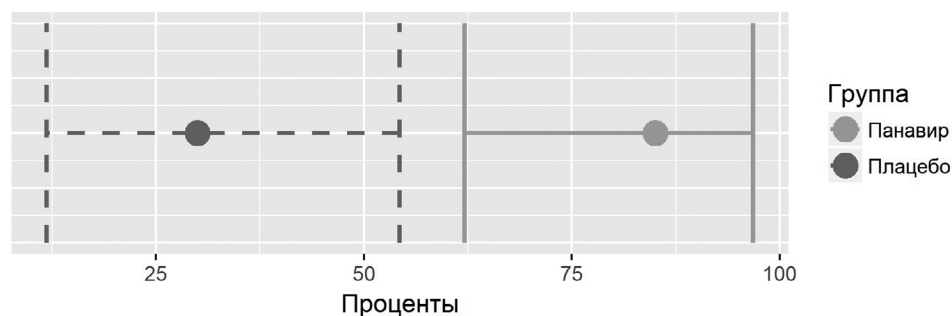


Рис. 2. Частота достижения успеха лечения в группах Панавир® и Плацебо.
Fig. 2. Treatment success rates in Panavir® and Placebo groups.

750,0 мг (МКД 988,5 мкг); различия между группами статистически незначимы ($p=0,423$).

При оценке ответа на лечение по шкале IMOS врачи-исследователи отмечали «полное выздоровление» в 100% случаев в группе Панавир® и в 90% случаев в группе Плацебо (в 10% случаев состояние оценено как «значительное улучшение») на Визите 2 и у всех пациентов обеих групп на Визите 3. Результатов «умеренное или незначительное улучшение», «без изменений» и «ухудшение» не фиксировали.

Анализ удовлетворенности результатами лечения родителями/усыновителями пациентов по шкале IMPSS показал «полную удовлетворенность» от эффекта применения препарата у большинства респондентов группы Панавир® и у 1/4 лиц группы Плацебо на Визите 2 ($p=0,0008$). На Визите 3 межгрупповых статистически значимых различий в оценке удовлетворенности результатами лечения не выявлено.

В течение периода наблюдения не регистрировали случаев перехода инфекционного процесса в тяжелую форму и осложнений основного заболевания,

а также случаев потребности в назначении антибактериальной терапии.

Результаты анализа безопасности. В течение периода наблюдения отмечена хорошая переносимость препарата Панавир® и плацебо у всех испытуемых. В процессе исследования зарегистрировано 6 нежелательных явлений – 3 у 2 (10%) пациентов в группе Панавир® и 3 у 3 (15%) пациентов в группе Плацебо.

В структуре нежелательных явлений в группе Панавир® фигурировали относительный лимфоцитоз (2 случая) и увеличение СОЭ (1 случай), в группе Плацебо – диарея (2 случая) и сыпь (1 случай). Все случаи нежелательных явлений были легкой степени. В группе Панавир® связь нежелательных явлений с приемом препарата оценена как сомнительная, в группе Плацебо – как вероятная (1), возможная (1) и сомнительная (1). В 2 случаях нежелательных явлений в группе Панавир® и 3 случаях в группе Плацебо отмечен исход «выздоровление без последствий». В 1 случае нежелательных явлений в группе Панавир® зарегистрированное умеренное повышение относи-

Таблица 2. Динамика клинических проявлений в группах Панавир® и Плацебо
Table 2. Dynamics of clinical manifestations in the Panavir® and Placebo groups

Группа	Параметр	Сроки нормализации температуры тела, ч	Сроки исчезновения симптомов интоксикации, дни	Сроки исчезновения катаральных симптомов, дни
Панавир® (n=20)	М	39,1	2,9	3,4
	СО	16,4	1,7	2,1
	95% ДИ	31,4–46,7	2,6–3,3	2,9–3,8
	Min–max	0–60	2–7	2–7
	Me	48,0	2,0	2,0
	МКД	23,7	0,0	0,0
Плацебо (n=20)	М	76,1	4,3	5,6
	СО	36,6	2,5	2,4
	95% ДИ	59,0–93,3	3,7–4,9	5,1–6,1
	Min–max	0–120	2–14	2–14
	Me	96,0	3,0	7,0
	МКД	48,0	0,0	0,0
p		0,002	0,0005	0,00003

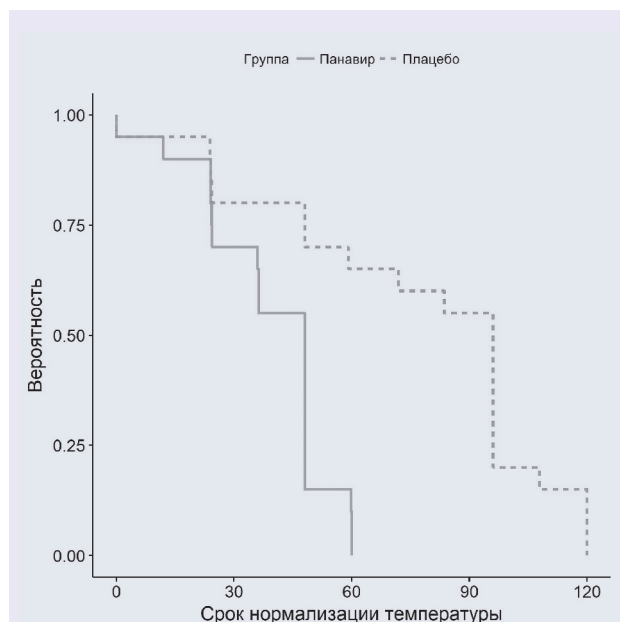


Рис. 3. Оценки Каплана–Мейера для времени до нормализации температуры тела (в часах) в группах Панавир® и Плацебо.

Fig. 3. Kaplan–Meier estimates for time to normalization of body temperature (in hours) in Panavir® and Placebo groups.

тельного количества лимфоцитов до 48%, что соответствовало стадии инфекционного процесса, в связи с чем исход данного нежелательного явления был оценен как «неприменимо». Статистически значимых межгрупповых различий по частоте, степени тяжести, связи с приемом препарата и исходах нежелательных явлений не зафиксировано.

В процессе наблюдения в обеих группах не зарегистрировано случаев развития тяжелых нежелательных явлений и досрочного выбывания пациентов из исследования.

Среднее значение показателя приверженности к терапии составило почти 100%.

Обсуждение

Результаты РКИ продемонстрировали статистически значимое превосходство препарата Панавир® над плацебо по первичным и вторичным критериям эффективности (в соответствии с протоколом исследования) в лечении гриппа и ОРВИ у детей 12–17 лет на фоне стандартной симптоматической терапии. В группе Панавир® зарегистрированы более короткие средние сроки выздоровления пациентов (4,5 дня против 7,4 дня в группе Плацебо), нормализации температуры тела (39,1 ч против 76,1 ч соответственно)

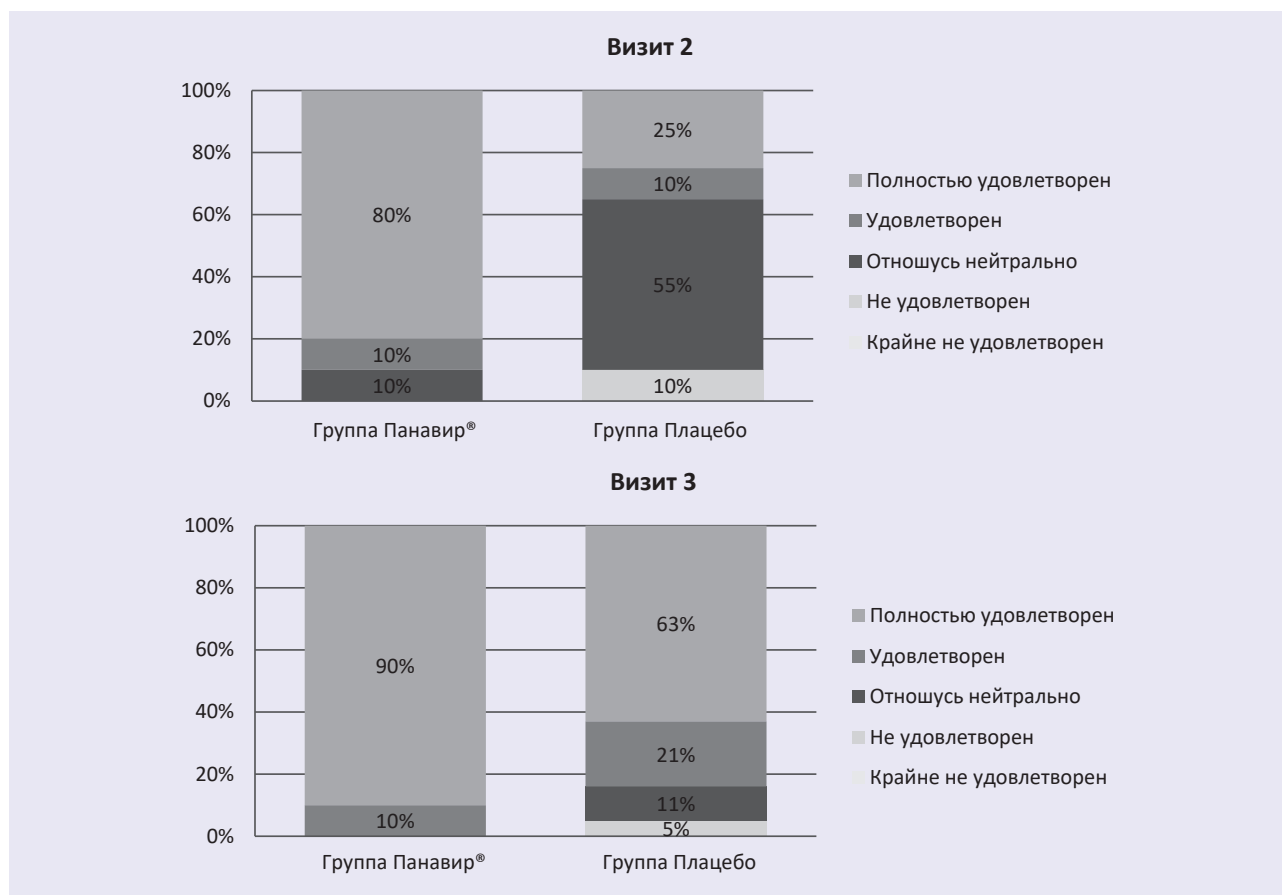


Рис. 4. Распределение респондентов групп Панавир® и Плацебо по удовлетворенности результатами лечения (оценка по шкале IMPSS) на Визитах 2 и 3.

Fig. 4. Distribution of respondents in Panavir® and Placebo groups satisfaction with treatment results (IMPSS score) at Visits 2 and 3.

и регресса проявлений интоксикационного (2,9 дня против 4,3 дня соответственно) и катарального (3,4 дня против 5,6 дня соответственно) синдромов. При мониторинге дополнительного критерия эффективности зафиксировано достижение успеха лечения у 85% пациентов группы Панавир® относительно 30% больных группы Плацебо с превосходством по данному критерию исследуемого препарата над плацебо как минимум на 24,7%. Полученные данные согласуются с опубликованной информацией по иммуномодулирующему препарату Ингавирин®, которая была использована для обоснования объема выборки в настоящем исследовании, с предполагаемым порогом достижения успеха лечения 75% [10]. На момент окончания курса терапии отмечена полная удовлетворенность результатами лечения родителями/усыновителями пациентов (в соответствии с данными анкетирования по шкале IMPSS) в 80% случаев в группе Панавир® относительно 25% случаев в группе Плацебо.

В процессе исследования установлены высокая комплаентность, хорошая переносимость сравниваемых препаратов и сопоставимая частота нежелательных явлений в группах Панавир® (10%) и плацебо (15%), а также не зафиксировано статистически значимых межгрупповых различий в степени тяжести, связи с приемом препарата и исходах нежелательных явлений.

В периоде наблюдения не зарегистрировано случаев выбытия пациентов и существенных отклонений от протокола исследования, которые могли бы повлиять на эффективность и безопасность.

Таким образом, препарат Панавир® обладает большей терапевтической эффективностью в сравне-

нии с плацебо и не отличается от препарата сравнения по профилю безопасности. Препарат Панавир® с комбинированным противовирусным и иммуномодулирующим эффектом перспективен для применения в терапии гриппа и других ОРВИ в педиатрической практике.

Заключение

Анализ приведенных данных позволяет сформулировать следующие положения.

1. Препарат Панавир® — эффективное и безопасное лекарственное средство для лечения гриппа и других ОРВИ у детей возрастной категории 12–17 лет на фоне стандартной симптоматической терапии.

2. Курсовое применение препарата Панавир® в лекарственной форме суппозитории ректальные в суточной дозе 100 мкг в течение 7 дней приводит к сокращению сроков выздоровления пациентов, нормализации температуры тела и регресса проявлений интоксикационного и катарального синдромов.

3. На фоне терапии препаратом Панавир® не зарегистрировано случаев формирования тяжелой формы, респираторных и иных осложнений инфекционного процесса и, соответственно, показаний к назначению антибактериальной терапии.

4. При терапии препаратом Панавир® не выявлено нежелательных явлений с достоверной степенью связи с его приемом.

5. Применение препарата Панавир® сопровождается высоким уровнем приверженности к терапии и удовлетворенности результатами лечения родителями/усыновителями пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Accessed 23.12.2020]
2. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia S. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018; 391(10127): 1285–1300. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020; 145–147. [About the condition of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019. State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020; 145–147. (in Russ.)]
4. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В., Карева Е.Н., Селькова Е.П., Городин В.Н. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. *Терапевтический архив* 2019; 91(11): 105–109. [Pshenichnaya N.Yu., Bulgakova V.A., Volchkova E.V., Kareva E.N., Sel'kova E.P., Gorodin V.N. Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia. *Terapevticheskii arkhiv* (Therapeutic archive) 2019; 91(11): 105–109. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454
5. Лиознов Д.А., Карнаухова Е.Ю., Зубкова Т.Г., Шахланская Е.В. Оценка эффективности схемы лечения ОРВИ, включающей этиотропную (энисамия йодид) и симптоматическую терапию. *Терапевтический архив* 2020; 92 (3): 50–55. [Lioznov D.A., Karnaukhova E.Yu., Zubkova T.G., Shahlanskaya E.V. Evaluation of the effectiveness of the ARVI treatment regimen, including etiotropic (enisamia iodide) and symptomatic therapy. *Terapevticheskij arkhiv* (Therapeutic archive) 2020; 92 (3): 50–55. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000572
6. Yacine A., Boivin G. A Review of Clinical Influenza A and B Infections With Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. *Open forum infectious diseases* 2017; 4(3): 1–10. DOI: 10.1093/ofid/ofx105
7. Ono H., Okamura M., Fukushima A. Similarity of Clinically Significant Neuropsychiatric Adverse Reactions Listed in Package Inserts between the Anti-influenza Drugs Oseltamivir and Amantadine (Possibility Attributable to Common Pharmacological Effects). *Yakugaku Zasshi* 2018; 138(9): 1201–1215. DOI: 10.1248/yakushi.18-00022

8. Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Семилетко Ю.С., Овчинникова Н.В., Головачева Е.Г., Осидак Л.В. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей в современной клинической практике. Медицинский совет 2019; 2: 183–187. [Dondurei E.A., Obratsova E.V., Semiletko Yu.S., Ovchinnikova N.V., Golovacheva E.G., Osidak L.V. et al. Antiviral therapy for acute respiratory viral infections in children in modern clinical practice. Meditsinskii sovet (Medical Council) 2019; 2: 183–187. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-183-187
9. Рациональная терапия острых респираторных заболеваний у детей. Обзор выступлений С.В. Зайцевой. Consilium Medicum. Педиатрия 2019; 4: 32–38. [Rational therapy of acute respiratory diseases in children. Review of S.V. Zaitseva. Consilium Medicum. Pediatriya 2019; 4: 32–38. (in Russ.)] DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190748
10. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом. Русский медицинский журнал. Болезни дыхательных путей 2008; 16 (22): 1502–1506. [Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Merkulova L.N., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu. Study of the efficacy and safety of the new antiviral drug Ingavirin® in the treatment of patients with influenza. Russkii meditsinskii zhurnal. Bolezni dykhatel'nykh putei (Russian medical journal. Diseases of Respiratory Tract) 2008; 16 (22): 1502–1506. (in Russ.)]

Поступила: 24.11.20

Received on: 2020.11.24

Источник финансирования

Исследование финансировалось за счет ООО «Национальная Исследовательская Компания» (Россия). Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи были предоставлены ООО «Национальная Исследовательская Компания».

Source of financing

The study was funded by the National Research Company LLC (Russia). Statistical analysis and running costs for processing the article were provided by National Research Company LLC.

Конфликт интересов

Панавир® — коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «Национальная Исследовательская Компания». Лукашова Л.В., Афанасьева О.И., Портнягина Е.В., Хмелева А.Н., Чернышова Н.П. получили грант исследователя от ООО «Национальная Исследовательская Компания» на проведение клинического исследования.

Conflict of interests

Panavir® is a commercial drug manufactured and marketed by National Research Company LLC. Lukashova L.V., Afanasyeva O.I., Portnyagina E.V., Khmeleva A.N., Chernyshova N.P. received a research grant from National Research Company LLC to conduct a clinical trial.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The authors of this article have confirmed that there is no other possible conflict of interest that needs to be reported.

Защитные свойства и способы активации слизистых оболочек верхних дыхательных путей

Е.Ю. Радциг, А.Н. Радциг, М.А. Варавина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Protective properties of the mucosa of the upper respiratory tract and methods of their activation

E.Yu. Radtsig, A.N. Radtsig, M.A. Varavina

Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

В статье рассмотрены вопросы защитных механизмов слизистых оболочек верхних дыхательных путей: мукоцилиарный клиренс, продукция защитных белков и система мукозального иммунитета. Приведены данные о значении и взаимосвязи лимфоидных структур, связанных со слизистыми оболочками различной анатомической локализации. Рассмотрены механизмы воздействия топических бактериальных лизатов, описаны их эффективность в лечении и профилактике респираторных заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: дети, взрослые, мукозальный иммунитет, слизистые оболочки, верхние дыхательные пути, лечение, профилактика, топические бактериальные лизаты, ИРС®19, ИМУДОН®.

Для цитирования: Радциг Е.Ю., Радциг А.Н., Варавина М.А. Защитные свойства и способы активации слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 140–146. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-140-146

The article discusses the issues of the protective mechanisms of the mucous membranes of the upper respiratory tract: mucociliary clearance, production of protective proteins and the mucosal immunity system. The data on the significance and relationship of lymphoid structures associated with mucous membranes of various anatomical localization are presented. The mechanisms of action of topical bacterial lysates are considered, their effectiveness in the treatment and prevention of respiratory diseases and their complications is described.

Key words: children, adults, mucosal immunity system, mucosa associated lymphoid tissue, upper airway tract, treatment, prevention, topical bacterial lysates, IRS®19, Imudon®.

For citation: Radtsig E.Yu., Radtsig A.N., Varavina M.A. Protective properties of the mucosa of the upper respiratory tract and methods of their activation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 140–146 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-140-146

Как никогда актуально в текущий и предшествующий календарные годы обсуждение способов защиты организма от различных инфекционных заболеваний. Широко тиражируемая, в том числе средствами массовой информации, эта тема порой выходит за рамки медицинского контента, обрастая недостоверными фактами и рекомендациями.

Врачебное сообщество хорошо информировано о различных способах не только лечения, но и профилактики инфекционных заболеваний: как спе-

цифической (вакцинация), так и неспецифической (препаратами различных классов и форм выпуска). В рамках данной статьи мы хотим обратить внимание врачей, особенно первичного звена, не на системные, а на топические препараты, воздействующие на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и назначаемые как с лечебной, так и с профилактической целью.

Топические лекарственные средства исторически широко применяются в отечественной медицине, яркий пример — ушные капли и сосудосуживающие средства. Назальный (интраназальный) путь введения препаратов используют при необходимости воздействия непосредственно в локусе воспаления (с этим связана и быстрота появления эффекта от их применения) и при назначении средств, которые при пероральном введении подвержены предсистемной элиминации. При рассасывании лекарственных форм абсорбция из полости рта через слизистую оболочку щек или из подъязычной области (сублингвально) дает возможность лекарству поступать непосредственно в кровь, минуя воздействия в желудочно-кишечном тракте и печени, связанные с переходом в систему *v. portae*. Важно помнить, что топи-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Радциг Елена Юрьевна — д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4613-922X e-mail: radtsig_e@rsmu.ru

Радциг Антон Николаевич — клинический ординатор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7572-8512

Варавина Мария Алексеевна — клинический ординатор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-5090-9269

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

ческие формы выпуска лекарственных средств могут оказывать системный эффект, хотя независимо от локуса применения взаимодействуют с «барьерными» структурами: кожей, конъюнктивной или слизистыми оболочками.

Слизистая оболочка верхних дыхательных путей представляет собой обширную площадь «контакта» организма человека с окружающей средой, своего рода «платформу» для взаимодействия инфекционных и неинфекционных агентов (в том числе ксенобиотиков) с макроорганизмом. С вдыхаемым воздухом (его ежедневный объем составляет около 7 м³) на слизистую оболочку верхних дыхательных путей попадает $7 \cdot 10^4$ – 10^7 только бактериальных клеток [1]. Кроме того, на нее воздействуют физические и химические факторы (влажность воздуха, его газовый состав, примеси (выхлопные газы, продукты утилизации отходов, выбросы промышленных производств) и т.д. Поэтому в процессе эволюции сформировался особый комплекс иммунобиологических механизмов защиты от различных патогенов, распознавания непатогенных частиц и толерантности к собственной симбиотической/индигенной микрофлоре.

Обсуждая вопрос о собственных защитных силах организма, можно вспомнить все механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, но мы остановимся на защитных способностях именно слизистых оболочек верхних дыхательных путей: мукоцилиарном клиренсе, продукции защитных белков и системе мукозального иммунитета. Особый интерес в последние годы уделяется роли лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками — MALT (от англ. Mucosa associated lymphoid tissue; система мукозального иммунитета, иммунитет барьерных тканей). Она подразделяется на несколько уровней в зависимости от анатомического расположения лимфоидной ткани [2]. В верхних дыхательных путях находятся такие уровни MALT, как TALT (носоглотка, евстахиева труба, среднее ухо), NALT (носовая полость, рот и ротоглотка), LALT (лимфоидная ткань, ассоциированная с гортанью), BALT (трахея, бронхи, легкие), но есть и другие не менее важные: GALT (желудочно-кишечный и урогенитальный тракты), SALT (кожа, или дерма), CALT (лимфоидная ткань, ассоциированная с конъюнктивой), LDALT (лимфоидная ткань, ассоциированная со слезными протоками), DALT (лимфоидная ткань, ассоциированная со слюнной железой и ее протоками), VALT (лимфоидная ткань, ассоциированная с сосудами) [2]. Хотя в слизистых оболочках человека сосредоточено более 80% всех плазматических клеток организма [3], некоторые ее уровни (GALT, BALT) хорошо изучены [4, 5], о других до сих пор мало что известно (CALT, LDALT, DALT, LALT) [6–8].

Предполагается, что лимфоидная ткань, связанная с конъюнктивой (CALT), и слезная лимфоидная ткань, ассоциированная с дренажной системой (LDALT),

формируют единое функциональное подразделение («дренажная система глаза» — содержит все компоненты, присущие MALT), части которого соединены между собой благодаря течению слезной жидкости, рециркуляции лимфоцитов и, по-видимому, нервным рефлексам [6]. Лимфоидная ткань, связанная с протоками слюнных желез (DALT), в неизмененных слюнных железах человека развита слабо, но возможно ее поражение при аутоиммунных заболеваниях (синдром Шегрена); постоянная антигенная стимуляция также может приводить к развитию MALT-лимфом В-клеточной лимфоидной ткани [7].

Выявление элементов LALT наиболее часто описывают на гортанной поверхности надгортанника и в желудочках гортани, а в области голосовой щели и в подскладковом отделе гортани они обнаруживаются очень редко. У лиц в возрасте от 2 до 20 лет LALT присутствовала в гортани в 84% случаев и в 56% случаев — в возрастной группе старше 20 лет [8].

Одной из важных составляющих MALT считается NALT, хотя молекулярные механизмы, а также ее роль в захвате антигена в носовой полости в значительной степени неизвестны [9, 10]. По данным гистологического исследования тканей и структур полости носа, NALT была выявлена в различных частях слизистой оболочки полости носа с преимущественной локализацией на средней носовой раковине [9, 10]. Анатомическое расположение TALT, NALT и LALT на перекрестке дыхательного и пищеварительного трактов — идеальная локализация для участника системы мукозального иммунитета, чьи отделы в различных системах организма тесно взаимодействуют между собой, подчиняясь единым регулирующим влияниям.

Общей для всех отделов MALT задачей является продукция иммуноглобулина А (IgA) [2], защитные свойства которого связаны с его способностью предупреждать адгезию и инвазию патогенных бактерий, а также проникать в энтероциты кишечника и воздействовать на репликационный цикл вирусов, находящихся внутри клеток. Важен IgA и для нормального существования кишечных бактерий-комменсалов [3], которые индуцируют гуморальные адаптивные иммунные ответы [4]. Нарушение данного взаимодействия (например, при изменении состава или полном подавлении нормальной флоры кишечника) приводит к снижению продукции секреторного IgA и размера пейеровых бляшек, в которых располагаются плазматические клетки, его синтезирующие [5]. Кроме того, установлено, что бактерии-комменсалы с иммуномодулирующими свойствами могут способствовать развитию иммунного ответа организма человека против патогенов [5]. В связи с этим напомним, что избыточное/бесконтрольное назначение антимикробных препаратов (в частности антисептиков) в ряде случаев сопровождается уничтожением и нормальной флоры локуса применения.

Секреторные IgA в отличие от остальных иммуноглобулинов выполняют функции специфического иммунологического барьера. Связывая антигены на поверхности эпителия и препятствуя их проникновению внутрь организма, они тем самым уменьшают вероятность развития как воспалительного, так и аллергического процессов.

MALT в определенной степени изолирована от других (периферических) вторичных лимфоидных органов в связи с автономностью путей рециркуляции лимфоцитов и может функционировать независимо от системного иммунитета [3]. Наивные Т- и В-лимфоциты непрерывно перемещаются из места первичной локализации в конкретном лимфоидном органе или ткани в лимфатическое и кровяное русло и затем возвращаются в ту же ткань (хоминг), благодаря находящимся на поверхности лимфоцитов рецепторам [2]. При этом MALT различных анатомических локализаций функционально связана между собой (общая мукозальная иммунная система), поэтому презентация антигена и активация В-клеток в одной анатомической области может вызвать секрецию вируссpezifических иммуноглобулинов в слизистых оболочках других локализаций, что следует учитывать при выборе лекарственных средств в пользу топических.

Не стоит забывать про другие защитные механизмы, присущие слизистой оболочке верхних дыхательных путей и относящиеся к системе врожденного иммунитета, в частности особенности строения мерцательного (или респираторного) эпителия. Слизистые железы и бокаловидные клетки слизистой оболочки секретируют слизь, содержащую липиды, гликопротеины и гликоконъюгаты, которая увлажняет поверхность верхних дыхательных путей и является «ловушкой» для патогенов и других микрочастиц. Эта «инфицированная» слизь продвигается к пищеводу при помощи движений реснитчатых клеток мерцательного эпителия в процессе мукоцилиарного клиренса. Данный механизм транспорта секрета нарушается при воспалительном процессе различной этиологии, при котором меняется двигательная активность реснитчатых клеток и реология самого секрета желез слизистой оболочки. Защитными свойствами обладают и продуцируемые слизистыми верхних дыхательных путей активные формы кислорода (оксид азота, перекись водорода) или белки (лактоферрин, дефензины, лизоцим).

Лизоцим, открытый Александром Флемингом около 100 лет назад, вызывает лизис клетки путем гидролиза клеточной стенки бактерии с выделением различных продуктов распада, в том числе пептидогликана, который узнают рецепторы клеток человека [5]. С течением времени патогенные бактерии выработали ряд механизмов, защищающих их от лизоцима, например изменение структуры пептидогликана, делающее его устойчивым к гид-

ролизу; изменение заряда и структуры клеточной стенки и синтез ингибиторов лизоцима [5]. У здоровых людей содержание лизоцима в сыворотке крови равно приблизительно 10 мкг/л, а в носовой слизи и слюне — 75–80 мкг/л [2].

Важную роль во врожденном иммунитете играют TOLL-подобные рецепторы (TOLL-like receptors, TLR). У человека выделено 10 различных типов TLR, все они располагаются на поверхности антигенпрезентирующих клеток (дендритные клетки, моноциты и макрофаги), распознают патогенассоциированные молекулярные паттерны (PAMP — Pathogen-associated molecular patterns) и активируют клеточный иммунный ответ [2]. Активация TLR определенного типа косвенным путем активирует синтез интерферонов, которые делятся на 3 типа (I, II и III) и являются цитокинами, способными запускать механизмы противовирусной защиты организма и препятствовать репликации вирусов, за что и получили свое название (interfere — мешать, препятствовать) [6].

Слизистые оболочки носо- и ротоглотки также служат входными воротами респираторных инфекций, поэтому возможность активации их собственных защитных сил — способ не только лечения, но и профилактики инфекций верхних дыхательных путей (ринита, синусита, назофарингита, тонзиллита, фарингита, тонзиллофарингита). Препаратами выбора в данной ситуации могут быть иммуномодуляторы, к которым относятся топические бактериальные лизаты (ИРС®19, ИМУДОН®). Основные компоненты обоих препаратов — антигенные и неантигенные структуры лизированных бактерий (липополисахариды, протеогликианы и другие структуры бактериальной стенки), которые являются PAMP. Как видно из таблицы, в состав обоих препаратов входят основные патогены, вызывающие не только респираторные инфекции, но и их бактериальные осложнения (отит, синусит и др.).

В состав препарата ИМУДОН® входят также лактобактерии (*johnsonii*, *helveticus*, *delbrueckii* ss *lactis*, *fermentum*), которые обладают способностью активировать клеточный иммунитет и подавлять продукцию IgE. Иммуномодулирующее действие лактобактерий связывают с наличием в их клеточной стенке пептидогликанов и тейхоевых кислот (поликлональных индукторов и иммуномодуляторов). Введение лактобактерий мышам сопровождалось увеличением количества плазматических клеток, усилением синтеза антител к вирусу гриппа и ротавирусу, а также увеличением синтеза IgA и IgM на слизистых оболочках бронхов. К настоящему времени в клинических исследованиях установлено, что виды лактобактерий различаются по степени выраженности оказываемого ими иммуномодулирующего эффекта и в отличие от бифидобактерий обладают большей резистентностью к антибиотикам и могут применяться на фоне антибиотикотерапии.

Таблица. Состав топических бактериальных лизатов
Table. Composition of topical bacterial lysates

Лизаты бактерий	ИРС®19	ИМУДОН®
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type I	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type II	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type III	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type V	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type VIII	+	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type XII	+	
<i>Haemophilus influenzae</i> , type B	+	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss <i>pneumoniae</i>	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i> ss <i>aureus</i>	+	+
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	+	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	
<i>Neisseria subflava</i>	+	
<i>Neisseria perflava</i>	+	
<i>Streptococcus pyogenes</i> , group A	+	+
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> , group C	+	
<i>Enterococcus faecium</i>	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+
<i>Streptococcus</i> , group G	+	
<i>Candida albicans</i>		+
<i>Lactobacillus johnsonii</i>		+
<i>Lactobacillus helveticus</i>		+
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ss <i>lactis</i>		+
<i>Lactobacillus fermentum</i>		+
<i>Staphylococcus gordonii</i>		+
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>		+
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ss <i>fusiforme</i>		+

Механизм действия топических иммуномодуляторов — бактериальных лизатов заключается в следующем. После нанесения препаратов на слизистую оболочку полости носа и носоглотки (ИРС®19) или ротовой полости и ротоглотки (ИМУДОН®) РАМР бактерий, входящих в состав препарата, распознаются TLR нейтрофилов, циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов. Это активирует клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, моноциты, макрофаги), в результате чего повышается их активность, ускоряется созревание дендритных клеток, повышается продукция интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) и интерферона-γ (ИФН-γ), происходит активация натуральных киллеров, возрастает экспрессия ко-стимулирующих молекул на мембране дендритных клеток и повышается чувствительность рецепторов к ИЛ-2 на лимфоцитах. Отмеченная

выше активация факторов врожденного иммунитета позволяет запустить процессы презентации антигенов и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, благодаря чему инициируются процессы адаптивного иммунитета [11]. Таким образом, бактериальные лизаты при топическом использовании активируют и врожденный, и адаптивный иммунитет, и местные защитные механизмы (в частности, выработку собственных интерферона и лизоцима). На этом аспекте остановимся более подробно, так как препараты, содержащие лизоцим, довольно часто назначаются в педиатрической практике.

Приведем данные оценки **амбулаторного применения топических (таблетированных) лекарственных препаратов для лечения боли в горле у детей с острым БГСА*-негативным тонзиллофарингитом** [12], в рамках которого в том числе оценивалась эффективность топического бактериального лизата ИМУДОН® и содержащего лизоцим препарата (рис. 1–4). Как видно из представленных данных, эффективность обоих препаратов сопоставима, хотя по ряду показателей препарат ИМУДОН® к 7-му дню применения оказывает более выраженное действие или исходно назначается пациентам с более выраженными симптомами **тонзиллофарингита**. Подчеркнем также, что входящие в состав препарата ИМУДОН® лизаты бактерий рода *Lactobacillus*, вероятно, потенцирует противовоспалительные эффекты, а фрагменты клеточной стенки разрушенных *Candida albicans* могут усиливать стимулирующее действие противомикробного врожденного иммунного ответа [11].

ИМУДОН® может применяться для коррекции микробиоценоза полости рта у пациентов не только с острыми, но и с хроническими заболеваниями полости рта и ротоглотки. По данным [13], лечение препаратом обеспечило уменьшение частоты носительства и степени контаминации на поверхности небных миндалин патогенно и условно-патогенной флоры на 54%. Авторы делают вывод, что препарат может применяться в комплексной терапии хронического тонзиллита, в том числе с профилактической целью [13].

Клиническая эффективность препарата ИМУДОН® подтверждается и другими работами [14–16]. По данным [14], в течение 6-месячного периода катamnестического наблюдения отмечено 3-кратное снижение частоты и продолжительности обострений фарингита и развития ОРЗ, снижение потребности в антибиотикотерапии. Применение препарата ИМУДОН® предупреждает развитие кандидоза глотки (при использовании базисной терапии уровень колонизации *Candida* увеличивался в 2 раза) [15], устраняет клинические проявления дисбиоза ротоглотки у часто болеющих детей с патологией лимфоидно-глоточного кольца [16],

* Бета-гемолитический стрептококк группы А.

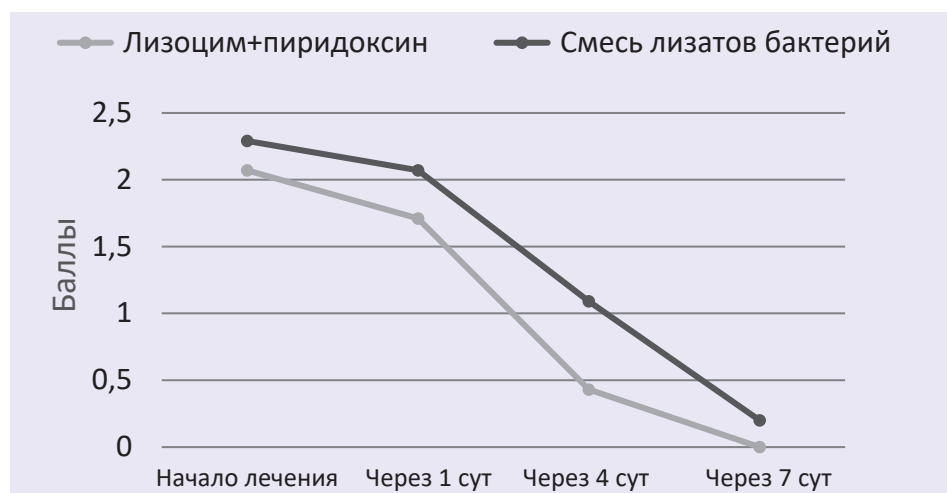


Рис. 1. Динамика симптома «боль в горле».
Fig. 1. Dynamics of the symptom "sore throat".

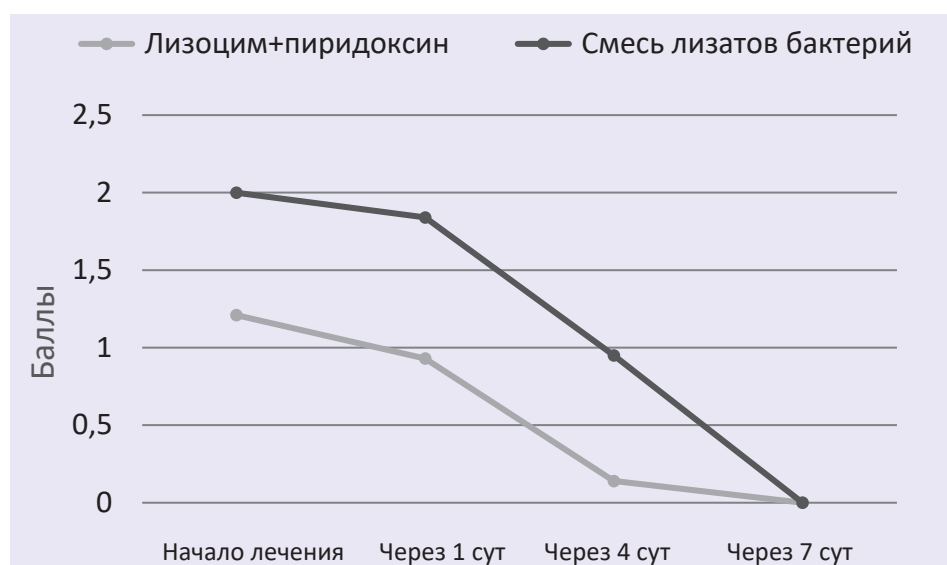


Рис. 2. Динамика симптома «боль при глотании»
Fig. 2. Dynamics of the symptom "pain on swallowing"

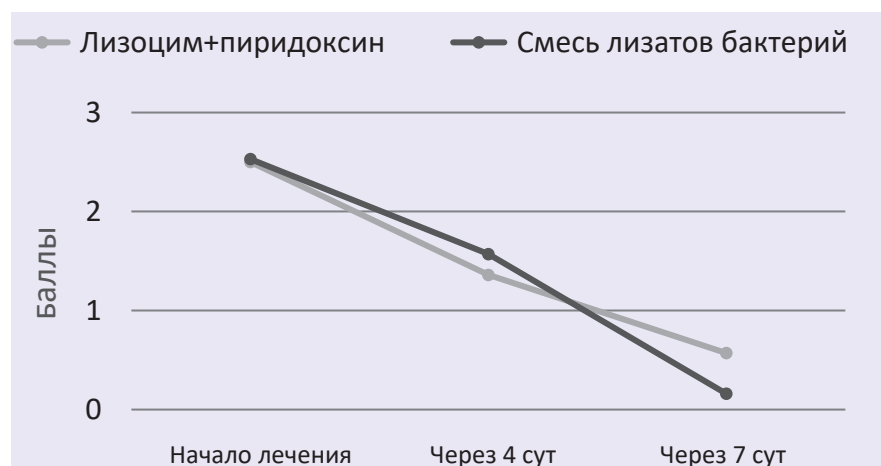


Рис. 3. Динамика симптома «гиперемия слизистой оболочки ротоглотки».
Fig. 3. Dynamics of the symptom "hyperemia of the oropharynx mucous membrane".

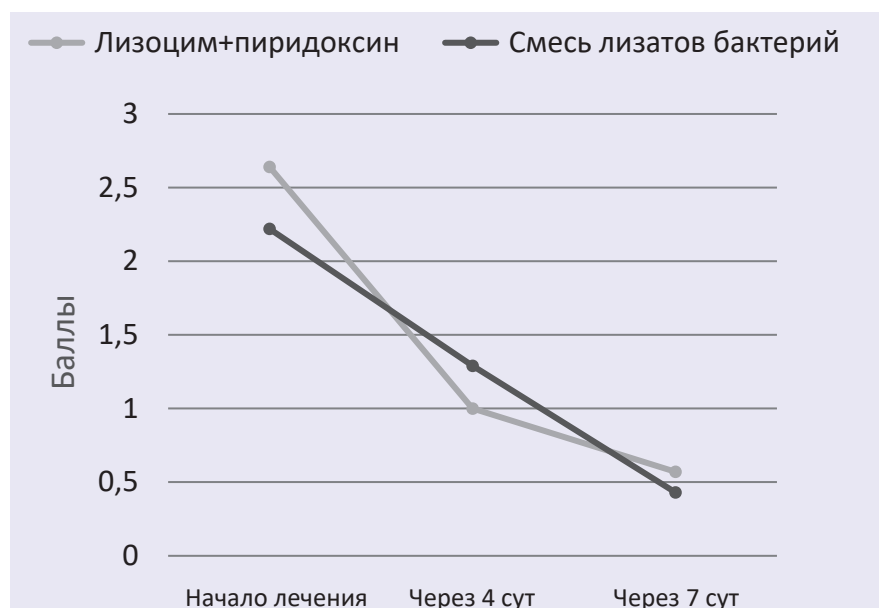


Рис. 4. Динамика симптома «лимфоидные гранулы на задней стенке глотки».

Fig. 4. Dynamics of the symptom "lymphoid granules on the posterior wall of the pharynx."

повышает концентрации секреторного IgA и компонента комплемента C3 в слюне у пациентов с различными формами хронического тонзиллита, оказывая противовоспалительное действие (уменьшая катаральные явления, связанные со слизистыми оболочками, а также болевой синдром).

Обширная доказательная база накоплена и по применению препарата ИРС®19 [17–19]. Клинические эффекты заключались в нормализации назофарингеальной микрофлоры, элиминации бактериальных патогенов, более быстром уменьшении объема лимфоидной ткани носоглотки, нормализации индуцированной продукции ИФН-γ у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями [18], достоверном снижении выраженности симптомов ОРЗ (уменьшение заложенности и выделений из носа, нормализация носового дыхания), усилении фагоцитарной активности и стимуляции интерфероногенеза [19]. Препарат эффективен также у пациентов с патологией нижних дыхательных путей

и с воспалением ротовой полости, и у пациентов с сопутствующей аллергопатологией. Профилактическое действие препарата сохраняется по некоторым данным до 15 мес, но максимальный профилактический эффект отмечается в первые 3 мес [18].

Изложенное подтверждает высокую эффективность топических бактериальных лизатов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и их осложнений у детей и взрослых. Напомним, что ИРС®19 разрешен к применению у детей с 3 мес, ИМУДОН® – у детей с 3-летнего возраста. Локальное использование препаратов (нанесение на слизистые оболочки полости носа и ротовой полости/ротоглотки) обеспечивает дополнительный профиль безопасности при сохранении высокой клинической эффективности, так как оба препарата обладают и системным действием вследствие функционального единства компонентов системы мукозального иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kumpitsch C., Koskinen K., Schöpf V., Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. BMC Biol 2019; 17(1): 87. DOI: 10.1186/s12915-019-0703-z
2. Cesta M.F. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. Toxicol Pathol 2006; 34(5): 599–608. DOI: 10.1080/01926230600865531
3. Brandtzaeg P., Farstad I.N., Johansen F.E., Morton H.C., Nordertaug I.N., Yamanaka T. et al. The B-cell system of human mucosae and exocrine glands. Immunol Rev 1999; 171: 45–87.
4. Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol 2013; 13(5): 321–335. DOI: 10.1038/nri3430
5. Shroff K.E., Meslin K., Cebra J.J. Commensal enteric bacteria engender a selflimiting humoral mucosal immune response while permanently colonizing the gut. Infect Immun 1995; 63: 3904–3913.
6. Knop E., Knop N. Lacrima drainage-associated lymphoid tissue (LDALT): a part of the human mucosal immune system. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42(3): 566–574.
7. Ciccone E., Truini M., Grossi C.E. Lymphoid complement of the human salivary glands: function and pathology. Eur J Morphol 1998; 36 Suppl: 252–6.
8. Hiller A.S., Tschernig T., Kleemann W.J., Pabst R. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) and larynx-associated lymphoid tissue (LALT) are found at different frequencies

- in children, adolescents and adults. *Scand J Immunol* 1998; 47(2): 159–162. DOI: 10.1046/j.1365-3083.1998.00276.x.
9. Ciccone E., Truini M., Grossi C.E. Lymphoid complement of the human salivary glands: function and pathology. *Eur J Morphol* 1998; 36 Suppl: 252–256.
 10. Date Y., Ebisawa M., Fukuda S., Shima H., Obata Y., Takahashi D. et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *Int Immunol* 2017; 29(10): 471–478. DOI: 10.1093/intimm/dxx064.
 11. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина* 2016; 3(95): 120–25. [Kaljuzhin O.V. Topical bacterial lysates in common cold treatment and prevention. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 3(95): 120–25. (in Russ.)]
 12. Радциг Е.Ю., Котова Е.Н., Злобина Н.В., Пастушная В.С., Шерстнева Е.В., Гарнова М.М. Острый фарингит и тонзиллофарингит у детей – вопрос выбора препарата для местного применения. *Вопросы практической педиатрии* 2016; 11(4): 18–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-18-23 [Radcig E.Yu., Kotova E.N., Zlobina N.V., Pastushnaja V.S., Sherstneva E.V., Garnova M.M. Acute tonsillopharyngitis in children – the topical drug choice. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2016; 11(4): 18–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-18-23]
 13. Фошина Е.П., Полищук В.Б., Костинов М.П., Краснопрошина Л.И. Коррекция нарушений микробиотоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата. *Вопросы современной педиатрии* 2007; 6(2): 107–109. [Foshina E.P., Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Krasnoproschina L.I. Microbiom disturbances correction in chronic tonsillitis patients with topical bacterial lysated usage. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2007; 6(2): 107–109. (in Russ.)]
 14. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Эфендиева К.Е., Торшхоева Р.М. Применение Имудона у детей с острой респираторной инфекцией. *Педиатрическая фармакология* 2003; 1(3): 83–87. [Namazova L.S., Voznesenskaja N.I., Jefendieva K.E., Torshhoeva R.M. Imudon usage in common cold treatment. *Pediatriceskaja farmakologija* 2003; 1(3): 83–87. (in Russ.)]
 15. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П., Рыжова Е.А., Земскова Л.А., Бутакова Е.П. и др. Клиническая эффективность Имудона у больных с тонзиллофарингитом на фоне ОРЗ. *Детские инфекции*. 2005; 1: 55–59. [Kladova O.V., Kornjushin M.A., Legkova T.P., Ryzhova E.A., Zemskova L.A., Butakova E.P. et al. Imudon clinical efficacy in patints with tonsillopharyngitis and acute respiratory infections. *Detskie infektsii* 2005; 1: 55–9.] (in Russ.)]
 16. Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона у часто и длительно болеющих детей с патологией лимфоидного кольца. *Педиатрия* 2009; 88(5): 98–104. [Garashhenko T.I., Garashhenko M.V., Ovechkina N.V., Kac T.G. Imudon clinical-immunological efficacy in often and long-term ill children with lymphoid glottal ring pathology. *Pediatrja* 2009; 88(5): 98–104. (in Russ.)]
 17. Богомилский М.Р., Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю., Стребкова О.А., Сквиря И.Е. Опыт применения препарата ИРС 19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Детский доктор* 2000; 2: 10–12. [Bogomil'skij M.R., Garashhenko T.I., Radcig E.Ju., Strebkova O.A., Skvira I.E. IRS-19 usage clinical experience in acute respiratory infections treatment in often and long-term ill children *Detskii doktor* 2000; 2: 10–12. (in Russ.)]
 18. Коровина Н.А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В., Иванов В.А. Лечебно-профилактическая эффективность топического иммуномодулятора ИРС®19 у часто болеющих детей. *Педиатрия* 2009; 88(6): 116–21. [Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V., Ivanov V.A. Treatment and prevention efficacy of IRS®19 in often and long-term ill children. *Pediatrja* 2009; 88(6): 116–21. (in Russ.)]
 19. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П., Демина Е.Д., Учайкин В.Ф. Местный иммуномодулятор ИРС®19 в комплексной терапии ОРЗ. *Детские инфекции* 2006; 1: 51–4. [Kladova O.V., Kornjushin M.A., Legkova T.P., Demina E.D., Uchaikin V.F. Topical immunomodulator IRS®19 in common cold complex treatment. *Detskie infektsii* 2006; 1: 51–54. (in Russ.)]

Поступила: 01.02.21

Received on: 2021.02.01

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Памяти Валова Алексея Леонидовича (25.06.1962 – 31.01.2021)

31 января 2021 ушел из жизни заведующий отделением Российской детской клинической больницы по пересадке почки, доктор медицинских наук, член-корреспондент РИА, врач—детский хирург Валов Алексей Леонидович.

Алексей Леонидович закончил Кубанский медицинский институт им. Красной Армии в 1985 г.

С 1985 г. проходил интернатуру в Краевой клинической больнице Краснодарского края в должности врача хирургического отделения, а затем врача-интерна отделения по применению аппарата «Искусственная почка».

С 1988 г. по 1990 г. был призван в ряды Советской Армии, где проходил военную службу в качестве врача медицинского пункта, а после военной службы работал хирургом отделения хронического гемодиализа с краевыми центрами по применению методов сорбционной терапии и гравитационной хирургии крови. С 1991 г. работал хирургом в группе забора донорских органов. В 1991 г. поступил в очную аспирантуру Кубанского медицинского института, и в 1994 г. защитил кандидатскую диссертацию.

В 1996 г. А.В. Валов был принят на должность врача-хирурга отделения по пересадке почки с гемодиализом и пересадки поджелудочной железы НИИ трансплантологии и искусственных органов, в котором проработал до октября 2000 г.

С 30.10.2000 г. вплоть до 31.01.2021 г. заведовал отделением по пересадке почки Российской детской клинической больницы.

В 2009 г. Алексей Леонидович защитил докторскую диссертацию по теме «Фазово-интерференционная микроскопия и компьютерная морфоцитометрия в дифференциальной диагностики дисфункций почечного аллотрансплантата и оценке эффективности противокризисной терапии». Им было опубликовано более 60 научных статей, посвященных проблемам детской трансплантации, трансплантационной иммунологии.



Алексей Леонидович Валов — один из опытейших специалистов в стране в области трансплантологии, много сделавший для детей с заболеваниями почек.

За годы его руководства отделением выполнено более 600 пересадок почки, более 600 пациентов обрели возможность расти и взрослеть, получили шанс на полноценную жизнь. Алексей Леонидович всего себя посвятил борьбе со смертью, спасал жизни детей, для которых трансплантация почки — единственная и последняя надежда! Он всегда будет для нас примером милосердия, мудрости и безграничной преданности своей профессии.

Алексей Леонидович был человеком широкой эрудиции и разносторонних интересов.

Мы запомним Алексея Леонидовича как выдержанного и очень заботливого руководителя, который всегда приходил на помощь своим сотрудникам.

Коллектив Российской детской клинической больницы, отделение по пересадке почки и отделение диализа выражает глубокие соболезнования родным и близким Алексея Леонидовича в связи с его ранним уходом из жизни. Редколлегия журнала также присоединяется к словам соболезнования. Память об Алексее Леонидовиче Валове останется в сердцах его коллег и пациентов.

Памяти Капранова Николая Ивановича (1941.5.01-2021.08.03)

8 марта 2021 г. на 81 году жизни после тяжелой болезни ушел из жизни основоположник изучения муковисцидоза в России, заслуженный деятель науки, профессор Капранов Николай Иванович.

Н.И. Капранов родился 5 января 1941 года в городе Моршанске Тамбовской области. В 1964 году окончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института имени Н.И.Пирогова. По окончании института работал в Усть-Алданском районе Якутской АССР в качестве районного педиатра (с 1964 по 1967 год), и добился снижения детской смертности в районе в 2 раза. Затем поступил в аспирантуру Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР и в 1970 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему “Респираторные и смешанные формы муковисцидоза у детей”, которая была отмечена именной премией М.С. Маслова. После защиты остался работать в НИИ педиатрии АМН СССР. По заданию МЗ СССР Н.И. Капранов командировался в качестве педиатра в Сомали (1975–1977 гг.), и Алжир (1980–1982 гг.), где проявил высокую квалификацию и профессионализм. В 1987 году успешно защитил докторскую диссертацию на тему: “Особенности течения муковисцидоза в России”. В 1990 г. Н.И. Капранов возглавил сформированный на базе института медицинской генетики АМН СССР (в настоящее время ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки) научно-клинический отдел муковисцидоза, в котором проработал до конца своих дней. В 2003 году на базе ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова под его руководством был также организован Городской центр помощи больным муковисцидозом детям г. Москвы и Московской области.

Исследования профессора Капранова Н.И. были посвящены разноплановым, в т.ч. генетическим, аспектам муковисцидоза, разработке эффективных методов диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных. Впервые, благодаря усилиям Н. И. Капранова и его учеников, в нашей стране были разработаны и внедрены в практику созданных региональных центров диагностики и лечения муковисцидоза стационарзамещающие технологии по образцу ведущих европейских центров, программа неонатального скрининга, заместительная терапия панкреатическими ферментами, гиперкалорийная диета, антисинегнойные антибактериальные препараты, современные муколитики и кинезитерапия. Все устремления Николая Ивано-



вича, как врача и ученого, были направлены на то, чтобы муковисцидоз в нашей стране перестал быть фатальным заболеванием и перешел в разряд хронической патологии взрослых.

Образцовые монографии Н.И. Капранова по проблемам муковисцидоза (1974, 1985, 2014) являются настольными руководствами российских врачей. Им опубликовано более 350 научных работ, под его руководством защищены 9 докторских и 22 кандидатских диссертации. Н.И. Капранов — лауреат национальной врачебной премии «Призвание» (2002), Заслуженный деятель науки Российской Федерации (2003).

Врач — это не профессия, это — призвание. Как говорил сам Николай Иванович: “Это как раз тот случай, когда не ты выбираешь дело всей твоей жизни, а оно тебя. И я благодарен судьбе, что мое призвание педиатра и мой научный потенциал были с полной отдачей реализованы на благо больных с тяжелейшим наследственным заболеванием — муковисцидозом”.

Наряду с плодотворной научной, учебной, организационно-методической и консультативной работой Н. И. Капранов вел большую общественно-научную деятельность.

Вся жизнь профессора Н.И. Капранова — бесконечная преданность выбранной профессии и людям. Он навсегда останется в наших сердцах как учитель, российский врач и ученый, мудрый, добрый и отзывчивый человек.

Редакция журнала, ученики и коллеги выражают глубокое соболезнование родным и близким Николая Ивановича.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Представляем вашему вниманию недавно вышедшую монографию:

ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Под редакцией Л.Б. Кистеневой, В.С. Сухорукова, А.Д. Царегородцева

В монографии, посвященной феномену персистирующих герпес-вирусных инфекций в педиатрии, представлена краткая историческая справка исследования вирусов герпеса человека, отображен общебиологический аспект данной проблемы, приведены современные данные общей характеристики персистирующих вирусов герпеса человека 4–6, вопросы эпидемиологии, патогенеза и клинических проявлений герпес-вирусных инфекций. Подробно

изложены этиопатогенетическое значение персистирующих инфекций в системах мать—плацента—плод—ребенок и связь инфицирования герпес-вирусами с соматическими заболеваниями. Важное место в монографии уделено вопросам диагностики и современным принципам терапии персистирующих герпес-вирусных инфекций у детей и беременных.

Для врачей инфекционистов, педиатров, неонатологов, акушеров, вирусологов, эпидемиологов.

ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Под редакцией
Л.Б. Кистеневой,
В.С. Сухорукова,
А.Д. Царегородцева



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

Рецензенты

Мазанкова Людмила Николаевна, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей ДЗМ и ЦФО, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ.

Анохин Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета.

Персистирующие герпес-вирусные инфекции у детей / Под ред. Л.Б. Кистеневой, В.С. Сухорукова, А.Д. Царегородцева. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2021. — 336 с.

Приобрести книгу можно:

- на сайте издательства medbook.ru
- в интернет – магазине combook.ru

Элапраза®
(Идурсульфаз)

Когда важна КАЖДАЯ ДЕТАЛЬ

Сайлас | 1,5 года

Сайлас | 5 лет

**Элапраза® — проверенная
временем ФЗТ* с человеческим профилем
гликозилирования для эффективного улучшения
соматических показателей у пациентов с МПС II¹⁻⁵**

Элапраза®

Регистрационный номер: ЛСР-001413/08

МНН: идурсульфаз

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ – ферменты. **Показания к применению.** Элапраза® показана для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридозом II типа, МПС II). **Противопоказания.** Клинически выраженная или представляющая угрозу для жизни пациентов повышенная чувствительность к идурсульфазе или любому из вспомогательных веществ в тех случаях, когда симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения. **С осторожностью.** Дети с полным отсутствием (дефекцией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) в ответ на введение препарата имеют высокий риск образования антител к идурсульфазе, в том числе нейтрализующих антител (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения и дозы.** Только для внутривенных инфузий. Введение препарата Элапраза® необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского работника, который имеет опыт лечения пациентов с мукополисахаридозом II типа или другими наследственными нарушениями метаболизма. Препарат Элапраза® следует вводить внутривенно капельно в течение 3 часов в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. Время введения можно постепенно уменьшать до 1 часа, если на фоне инфузий не развиваются нежелательные реакции. **Применение у детей.** У детей и подростков доза составляет 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. Применение у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Опыт клинического применения препарата у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствует. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, отмеченные в клиническом исследовании препарата Элапраза®, почти во всех случаях были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями были реакции со стороны кожи (сыпь, зуд, крапивница и эритема), лихорадка, «приливы» крови к коже лица, свистящее дыхание, одышка, головная боль, рвота, боль в животе, тошнота и боль в груди. По мере продолжения терапии частота развития

реакций, связанных с инфузией, снижалась. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, тремор. Нарушения со стороны сердца: часто – цианоз, аритмия, тахикардия. Нарушения со стороны сосудов: очень часто – приливы «крови» к коже лица; часто – повышение артериального давления (АД), снижение АД. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – свистящее дыхание, одышка; часто – гипоксия, бронхоспазм, кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в животе, тошнота, диарея, рвота; часто – отек языка, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – крапивница, сыпь, зуд, эритема. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – лихорадка, боль в груди; часто – припухлость в области инфузии, отек лица, периферический отек. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: очень часто – реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Иммуногенность: В рамках 4 проведенных исследований (THT008, THT018, THT024/024EXT) у 53/107 пациентов (50 %) в различные сроки вырабатывались антитела класса IgG к идурсульфазе. Частота случаев формирования нейтрализующих антител составила 24% (у 26/107 пациентов). У детей: Нежелательные лекарственные реакции, наблюдаемые у детей, не отличались от соответствующих реакций у взрослых пациентов. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:** ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация, 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, ном. 6; 8; 12. Тел.: +7 (495) 787-04-77; факс: +7 (495) 787-04-78. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата (ИМП).

Настоящая сокращенная инструкция по применению (СИП) представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата. СИП (V.5) от 24.05.2019 на основании ИМП от 08.04.2019.

* ФЗТ – ферментная заместительная терапия.

1. Whiteman D.A. and Hirtum A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. Drug Des. Devel. Ther. 2017; 11: 2467-2490.

2. Burton B.H., Whiteman D.A., HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). Mol. Genet. Metab. 2011; 103(2):113-20.

3. Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз тип II. 2019.

4. Muenzer J., Wraith J.E., Beck M., et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet. Med. 2006; 8(8): 465-73.

5. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet. Med. 2011; 13(2): 95-101.

ООО «Танеда Фармасьютикалс»: ул. Усачёва, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия

Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625

www.takeda.com.ru

C-APROM/RU//0606, дата разработки: август 2020

