

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 66

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2021

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 техно-

логий 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 «Урал-Пресс»:

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 № 1027

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., заместитель директора 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

Белоусова 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

Гетте Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Горбунов С.Г. 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

Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Османов И.М. 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. Тверь, 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

Вялкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия

Габдулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан

Гусаев 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

Малаявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия

Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия

Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., 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

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

5.2021

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., Deputy 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
Gorbulov S.G., 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
Kobrin A.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kuchero Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mizernitsky 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, Tver, 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
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Dobrovannov 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

Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, 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
Chepurmay 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 № ФЦ77-56436 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>

«Ural-Press» 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 № 1027

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»
115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ЮБИЛЕЙ

Менткевич Г.Л.

К 30-летию юбилею первого в России детского отделения трансплантации костного мозга

ПЕРЕДОВАЯ

Кравцова Л.А.

SIDS, SUDC и SUDEP — разные маски одной большой загадки?

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Фисенко А.П., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., Винарская И.В.

Актуализация направлений профилактики детской инвалидности

Савенко И.В., Бобошко М.Ю.

Экссудативный средний отит у детей: роль недоношенности и сопутствующей патологии в его формировании. Часть II

Горбачевский С.В., Шмальц А.А.

Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов

Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Саган Е.В., Денисов Н.С.

Патогенетическая взаимосвязь микробиоты ротовой полости и ожирения у детей и подростков

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Деева Н.С., Цепкина А.В., Шмудевич С.А., Шабалдин А.В.

Роль материнских локусов HLA-DR и HLA-G в детерминировании риска формирования sporadic congenital heart defects в последующем поколении

Андреев А.В., Харламова Н.В., Шилова Н.А., Песенкина А.А.

Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом

Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Чистякова А.А., Рылская Ю.А.

Постуральный тремор у детей первого года жизни с нарушением моторного развития

Мостовой А.В., Жакота Д.А., Карпова А.Л., Карпов Н.Ю., Карпов Л.Н., Володин Н.Н.

Анатомические параметры трахеи у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 г для эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта

Морозов С.Л., Длин В.В.

Роль катионных каналов потенциального рецептора TRPC в патогенезе идиопатического нефротического синдрома у детей

Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Оськин А.Н., Луговская С.А., Наумова Е.В., Почтарь М.Е.

Клиническая характеристика и состояние клеточного иммунитета у детей с ротавирусной инфекцией

ANNIVERSARY

7 *Mentkevich G.L.*

To the 30th anniversary of the first children's department of bone marrow transplantation in Russia

EDITORIAL

10 *Kravtsova L.A.*

Are SIDS, SUDC and SUDEP the different masks of the same great mystery?

LITERATURE REVIEW

15 *Fisenko A.P., Zelinskaya D.I., Terleckaya R.N., Vinyarskaya I.V.*

Updating preventive measures of children disability

21 *Savenko I.V., Boboshko M.Yu.*

Exudative otitis media in children: the role of prematurity and concomitant pathology in its formation. Part II

28 *Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A.*

Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Definition, classification and initial examination of patients

38 *Samoilova Yu.G., Oleynik O.A., Kudlay D.A., Sagan E.V., Denisov N.S.*

Pathogenetic relationship of oral microbiota and obesity in children and adolescents

ORIGINAL ARTICLES

42 *Deeva N.S., Tsepokina A.V., Shmulevich S.A., Shabalдин A.V.*

The role of maternal HLA-DR and HLA-G loci in determining the risk of sporadic congenital heart defects in the next generation

49 *Andreev A.V., Kharlamova N.V., Shilova N.A., Pesenkina A.A.*

Risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in preterm infants with respiratory distress syndrome

56 *Samsonova T.V., Nazarov S.B., Chistyakova A.A., Ryl'skaya Yu.A.*

Postural tremor in children with motor development disorders in their first twelve months of life

60 *Mostovoy A.V., Zhakota D.A., Karpova A.L., Karpov N.Yu., Karpov L.N., Volodin N.N.*

Anatomical tracheal parameters in premature neonates with birth body weight less than 1000 g for effective and safe administration of surfactant

67 *Morozov S.L., Dlin V.V.*

The role of cationic channels of the potential TRPC receptor in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children

75 *Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Oskin A.N., Lugovskaya S.A., Naumova E.V., Pochtar M.E.*

Clinical characteristics and cellular immunity in children with rotavirus infection

Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Вартанян Р.В., Бунин С.В., Драчева Н.А.
Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей

Садыкова Д.И., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Зиатдинов А.И., Сенек С.А., Самойлова Н.В., Макарова Т.П., Мельникова Ю.С., Хуснутдинова Л.Р.
Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Самочерных Н.К., Абрамов К.Б., Николаенко М.С., Сахно Л.В., Самочерных К.А., Потемкина Е.Г.
Лечение больных с постгеморрагической гидроцефалией

Писклаков А.В., Федоров Д.А., Мороз С.В., Пономарев В.И., Лысов А.В., Шлычков Д.А., Горлина А.Ю.
Сочетанный порок развития желчевыводящих путей

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Алимова И.Л.
Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1-го типа у детей, 2020»: что нужно знать педиатру

Миронова А.К., Османов И.М., Ватолин К.В., Милованова О.А., Самигулина М.Г., Комиссарова О.А.
Эхографические особенности структур головного мозга у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в сопоставлении с клинической картиной

Джанджгава Н.Н., Сугак А.Б., Филиппова Е.А., Сатанин Л.А., Крючко Д.С.
Возможности ультразвукового метода в диагностике краниосиностозов у детей первого года жизни

Янкина Г.Н., Горленко Л.В., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Терентьева А.А., Желев В.А., Михалев Е.В., Тютеева Е.Ю., Шемякина Т.А., Давыдова Т.В., Голикова Е.В., Кривоногова Т.С., Барабаш Н.А., Рафикова Ю.С., Рыжакова Н.А., Солнышко А.Л.
Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, и ее осложнения

Боткина А.С., Дубровская М.И., Моисеев А.Б., Вартапетова Е.Е.
Клинические проявления и дифференциальный диагноз atopического дерматита у детей раннего возраста

К XVIII РОССИЙСКОМУ КОНГРЕССУ «ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Камалова А.А., Гайфутдинова А.Р., Малов А.А., Сафина Э.Р., Низамова Р.А., Басанова Л.И.
Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

Макарова Т.П., Нигматуллина Р.Р., Давлиева Л.А., Мельникова Ю.С.
Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия и уровня серотонина в крови при гемолитико-уремическом синдроме у детей

82 Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Vartanyan R.V., Bunin S.V., Dracheva N.A.
Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and rhinovirus infection in children

88 Sadykova D.I., Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Samoylova N.V., Makarova T.P., Melnikova Yu.S., Khusnutdinova L.R.
Clinical manifestations of new coronavirus infection (COVID-19) in children admitted to hospital

CLINICAL CASES

97 Samochernykh N.K., Abramov K.B., Nikolaenko M.S., Sakhno L.V., Samochernykh K.A., Potemkina E.G.
The treatment of patients with posthemorrhagic hydrocephalus

105 Pisklakov A.V., Fedorov D.A., Moroz S.V., Ponomarev V.I., Lysov A.V., Shlychkov D.A., Gorlina A.Yu.
Combined malformation of the biliary tract

FOR THE PRACTITIONER

109 Alimova I.L.
Clinical guidelines "Children with diabetes mellitus type 1, 2020": what a pediatrician needs to know

118 Mironova A.K., Osmanov I.M., Vatolin K.V., Milovanova O.A., Samigulina M.G., Komissarova O.A.
Echographic features of brain structures in children born with very low and extremely low body weight, in comparison with the clinical picture

127 Dzhandzhgava N.N., Sugak A.B., Filippova E.A., Satanin L.A., Kryuchko D.S.
Possibilities of the ultrasonography in the diagnosis of craniostenosis in children of the first year of life

135 Yankina G.N., Gorlenko L.V., Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Terentyeva A.A., Zhelev V.A., Mikhalev E.V., Tyuteva E.Yu., Shemyakina T.A., Davydova T.V., Golikova E.V., Krivonogova T.S., Barabash N.A., Rafikova Yu.S., Ryzhakova N.A., Solnyshko A.L.
Food protein-induced enteropathy and its complications

141 Botkina A.S., Dubrovskaya M.I., Moiseev A.B., Vartapetova E.E.
Clinical manifestations and differential diagnosis of atopic dermatitis in young children

TO THE XVIII RUSSIAN CONGRESS «PEDIATRICS AND PEDIATRIC SURGERY IN THE PRIVOLZHISKY FEDERAL DISTRICT»

LITERATURE REVIEW

150 Kamalova A.A., Gaifutdinova A.R., Malov A.A., Safina E.R., Nizamova R.A., Basanova L.I.
Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease

157 Makarova T.P., Nigmatullina R.R., Davlieva L.A., Melnikova Yu.S.
Clinical and diagnostic significance of endothelial dysfunction and serotonin levels in children with hemolytic-uremic syndrome

Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Схиртладзе А.В.,
Прусаков В.Ф., Волгина С.Я.
Особенности когнитивного развития у детей раннего
и дошкольного возраста, использующих гаджеты

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бахитов Х.М., Сердинская И.Н., Маланичева Т.Г.
Исходы атопического дерматита, манифестировавшего
на первом году жизни

Мамлеев Р.Н.

Сравнительный анализ эффективности ингибитор-
защищенных цефалоспоринов, фортифицированных
базисным антибиотиком

Скорыходкина О.В., Архипова С.А., Клыкова Т.В.,
Зайнетдинова Г.М., Круглова Е.Б., Волкова Д.А.
Динамика цитокинового профиля при достижении те-
рапевтического эффекта аллерген-специфической им-
мунотерапии у детей с аллергическим ринитом и брон-
хиальной астмой

Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н., Морозов В.И.,
Зыкова М.А., Миролюбов А.Л.

Варикозное расширение вен у подростков: prospec-
тивное когортное исследование

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Садыкова Д.И.,
Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С.,
Назарова О.А., Гумарова Т.В., Алатырев Е.Ю.,
Винников А.М., Зиятдинова Л.М.
Постковидный синдром у детей

Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Осипова И.В.
Успешное лечение нейробластомы у новорожденного
ребенка

Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А.,
Кулакова Г.А., Салахов Б.И., Калимуллин Р.Р.,
Салахова К.Р.
Трепетание предсердий у новорожденных

Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Сабирова Д.Р.,
Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Шакурова Н.В.,
Хасанова А.Р.
Семейная форма дилатационной кардиомиопатии

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р.
Кольцевидная эритема и герпетические инфекции
у детей

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В.,
Осипова И.В., Шапиро В.Ю., Петров С.В., Идрисов И.Г.,
Булатова А.Х., Раимова Ю.А.
Диффузная В-клеточная лимфома у ребенка с ВИЧ-
инфекцией

Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Шакирова А.Р.,
Сайфуллина Р.М., Сайфиева Р.Д., Хуснутдинова Д.Р.,
Хабибрахманова З.Р.
Идиопатический гемосидероз легочной ткани

Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Рамазанова И.И.,
Шакурова Н.В.
Синдром Швахмана–Даймонда

Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А.,
Кулакова Г.А., Боголюбова В.В., Иргешова Х.Ж.
Длительное наблюдение пациента с синдромной диа-
реей (трихогепатоэнтеральным синдромом) с кроно-
подобным синдромом

163 Gamirova R.G., Gorobets E.A., Skhirtladze A.V.,
Prusakov V.F., Volgina S.Ya.
Features of cognitive development in children of early and
preschool age using gadgets

ORIGINAL ARTICLES

168 Vakhitov Kh.M., Serdinskaya I.N., Malanicheva T.G.
Outcomes of atopic dermatitis manifesting in the first year
of life

172 Mamleev R.N.

Comparative analysis of the effectiveness of inhibitor-pro-
tected cephalosporins fortified with basic antibiotic

176 Skorokhodkina O.V., Arkhipova S.A., Klykova T.V.,
Zaynetdinova G.M., Kruglova E.B., Volkova D.A.
Dynamics of the cytokine profile in achieving the therapeu-
tic effect of allergen-specific immunotherapy in children
with allergic rhinitis and bronchial asthma

183 Mirolubov L.M., Nurmeev I.N., Morozov V.I.,
Zykova M.A., Mirolubov A.L.

Varicose veins in adolescents: a prospective cohort study

CLINICAL CASES

188 Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Sadykova D.I.,
Makarova T.P., Samoylova N.V., Melnikova Yu.S.,
Nazarova O.A., Gumarova T.V., Alatyrev E.Yu.,
Vinnikov A.M., Ziyatdinova L.M.
Post-covid syndrome in children

194 Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Osipova I.V.
Successful treatment of neuroblastoma in a newborn baby

198 Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A.,
Kulakova G.A., Salahov B.I., Kalimullin R.R.,
Salakhova K.R.
Atrial flutter in newborns

202 Sadykova D.I., Makarova T.P., Sabirova D.R.,
Firsova N.N., Kucheryavaya A.A., Shakurova N.V.,
Khasanova A.R.
Family form of dilated cardiomyopathy

207 Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Khasanova G.R.
Ring-shaped erythema and herpetic infections in children

213 Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V.,
Osipova I.V., Shapiro V.Yu., Retrov S.V., Idrisov I.G.,
Bulatova A.Kh., Raimova Yu.A.
Diffuse B-cell lymphoma in a child with HIV infection

219 Sadykova D.I., Makarova T.P., Shakirova A.R.,
Sayfullina R.M., Sayfieva R.D., Khusnutdinova D.R.,
Khabibrakhmanov Z.R.
Idiopathic hemosiderosis of the lung tissue

223 Sabirova D.R., Shakirova A.R., Ramazanov I.I.,
Shakurova N.V.
Shwachman–Diamond syndrome

227 Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A.,
Kulakova G.A., Bogolyubova V.V., Irgeshova H.Zh.
Long-term follow-up of a patient with syndromic diarrhea
(tricho-hepato-enteral syndrome) with crown-like syndrome

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Волгина С.Я., Спиридонова О.А., Курмаева Е.А.,
Гамирова Р.Г., Полякова С.И.
Ранняя диагностика мукополисахаридоза III типа
(синдрома Санфилиппо) в практике педиатра

Рылова Н.В., Самойлов А.С., Жолинский А.В.,
Большаков И.В.
Актуальные аспекты спортивной нутрициологии дет-
ского возраста

FOR THE PRACTITIONER

233 Volgina S.Ya., Spiridonova O.A., Kurmaeva E.A.,
Gamirova R.G., Polyakova S.I.
Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilip-
po syndrome) in the practice of a pediatrician

240 Rylova N.V., Samoylov A.S., Zholinsky A.V., Bolshakov I.V.
Actual aspects of sports nutrition in children

К 30-летию юбилею первого в России детского отделения трансплантации костного мозга

To the 30th anniversary of the first children's department of bone marrow transplantation in Russia

Статья посвящена истории создания отделения трансплантации костного мозга и развитию детской онкологии в Российской Федерации.

Ключевые слова: дети, трансплантация костного мозга, детская онкология, химиотерапия.

Для цитирования: Менткевич Г.Л. К 30-летию юбилею первому в России отделению трансплантации костного мозга. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 7–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-7-9

The article is devoted to the history of the creation of the bone marrow transplantation department and the development of pediatric oncology in the Russian Federation.

Key words: children, bone marrow transplantation, pediatric oncology, chemotherapy.

For citation: Mentkevich G.L. To the 30th anniversary of the first children's department of bone marrow transplantation in Russia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 7–9 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-7-9

12 августа 1991 г. в Научно-исследовательском институте (НИИ) детской онкологии и гематологии Онкологического центра им. Н.Н. Блохина было открыто первое в России детское отделение трансплантации костного мозга. Первым заведующим этого отделения и в течение последующих 28 лет был доктор Георгий Людомирович Менткевич.

Это событие имело свою предысторию. Академик Л.А. Дурнов — основатель детской онкологии в России и первый директор НИИ детской онкологии за много лет до этого события мечтал о создании такого отделения, и при Л.А. Дурнове начались разработки отдельных компонентов трансплантационного процесса. В то время в Онкологическом центре им. Н.Н. Блохина уже существовал криобанк костного мозга, основанный выдающимся специалистом в этой области Д.М. Мхеидзе. Средства на строительство отделения были выделены правительством. Тогда в России не было компаний на рынке, которые могли построить стерильное отделение, но удалось найти такую на выставке медицинского оборудования. Это был немецкий концерн Steag. Отделение (5 стерильных палат) было построено на месте инфекционных боксов.

Огромнейший вклад в становление программы внес профессор Стюарт Сигал, руководитель программы детской онкологии и гематологии Детского Госпиталя Лос-Анджелеса. На тот момент (1990 г.) это было одно из наиболее значимых мест в США, где работали такие выдающиеся специалисты, как Роберт Паркман, Карл Ленарский, Боб Сигер, — основоположники многих направлений в детской онкогематологии и трансплантологии. В результате тесных дружеских контактов между Л.А. Дурновым и С. Сигалом было принято решение об организации стажировки для потенциального заведующего отделением в США. Л.А. Дурнов остановил свой выбор на Георгии Людомировиче Менткевиче. Через несколько месяцев он получил письмо из Национального ракового

института США о том, что его стажировка одобрена и оплачена за счет американской стороны. Такое развитие событий позволило за относительно короткий срок получить самые современные знания в области детской онкологии и трансплантологии, познакомиться с такими выдающимися детскими онкологами, как Давид Поплак, Джонатан Финлей и многие другие, а также договориться о программе сотрудничества, которая включала многочисленные стажировки, обсуждения пациентов, совместные международные конференции, в которых принимали участие такие специалисты, как лауреат Нобелевской премии в области трансплантологии Дон Томас, профессора Джейн Сандерс (из Сиэтла), Тьерри Филлип (Франция), Том Войт (Нидерланды), Ханс Римм (Германия) и др. В поддержку этой программы огромный вклад внесли такие благотворительные организации, как Concern II (США), благотворительный фонд «Настенька» (учредитель и директор Джамиля Алиева), фонд «Подари жизнь». Развитие научных и клинических программ отделения поддерживалось директорами Центра им. Н.Н. Блохина академиками Н.Н. Трапезниковым, М.И. Давыдовым, М.Д. Алиевым.

В отделении впервые в России разработаны и внедрены новые трансплантационные технологии, которые позволили сделать этот метод лечения оправданным, более доступным и эффективным. К концу 2019 г. выполнено более 700 трансплантаций детям с различными видами злокачественных опухолей; многие из этих пациентов не имели бы шансов на выздоровление, если бы им не была сделана трансплантация стволовых клеток. К важным направлениям клинических исследований, выводы по которым сформулированы в кандидатских и докторских диссертациях, можно отнести следующие. Проведен индивидуальный анализ чувствительности клеток острого лейкоза у детей к химиопрепаратам и цитокинам методом МТТ-анализа. В диссертации детского онколога Максима

Янкелевича впервые (1997 г.) доказана эффективность интенсивной химиотерапии при рецидивной и резистентной опухоли Вильмса (использовались малые дозы стволовых клеток между курсами химиотерапии и высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией стволовых клеток на заключительном этапе лечения). Данный подход позволял излечивать более 35% пациентов в этой прогностически неблагоприятной группе. В 1999 г. Игорем Долгополовым были суммированы результаты разработок методик мобилизации и сепарации периферических стволовых клеток в детской онкологии. Была разработана методика сбора стволовых клеток для аутотрансплантации у детей с массой тела менее 20 кг. В 2000 г. Василием Бояршиновым защищена диссертация на тему «Лечение нейробластомы IV стадии».

Первый этап работы отделения обобщен в докторской диссертации Игоря Долгополова (2003 г.) и посвящен трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в детской онкологии. Имеющиеся к этому времени разработки стали добавляться новыми направлениями. Впервые в России применена методика частично-совместимой (гаплоидентичной) родственной трансплантации, что практически исключило необходимость обращения в донорские регистры для большинства детей, страдающих злокачественными заболеваниями неблагоприятных форм. Огромная работа, проделанная в этом направлении, суммирована в 2010 и 2020 гг.

сначала в кандидатской, а затем и в докторской диссертации детского онколога Наталии Субботиной. Разработанная методика позволяет провести аллогенную трансплантацию стволовых клеток в кратчайшие сроки, что уменьшает необходимость поддерживающих курсов химиотерапии и максимально эффективно использовать феномен трансплантат против опухоли, в определенном проценте случаев позволяющий контролировать опухоль.

В 2006 г. открыты новые протоколы по лечению злокачественной опухоли ЦНС — медуллобластомы. Этот этап нашей работы проводился совместно с профессором С. Горелышевым, заведующим детским отделением НИИ им. Н.Н. Бурденко, и Благотворительным фондом Константина Хабенского. В диссертациях нескольких сотрудников было убедительно доказано улучшение результатов лечения больных детей с данной патологией при включении в программу лечения тандемной аутотрансплантации стволовых клеток на заключительном этапе лечения. Более 70% пациентов могут быть излечены от этого заболевания.

Особое значение для повышения эффективности лечения и введения новых для России методов терапии имело тесное сотрудничество с отделением гематологии, возглавляемым д.м.н., профессором А.В. Попа. Это позволило внедрить в практику новые протоколы лечения онкогематологических заболеваний. Внедрение протокола группы BFM



Рисунок. Роберт Паркман, Карл Ленарский, Дон Томас, Г.Л. Менткевич, Стюарт Сигал на открытии отделения трансплантации костного мозга, 12 августа 1991 г.

Figure. Robert Parkman, Karl Lenarsky, Don Thomas, G.L. Mentkevich, Stuart Segal at the opening of the bone marrow transplant department, August 12, 1991.

с 2002 г. дало возможность практически отказаться от аллогенной трансплантации костного мозга у детей с первично выявленным острым лимфобластным лейкозом. Предложенная А.В. Попа программа лечения острого миелобластного лейкоза с использованием эпигенетической терапии также позволила существенно улучшить результаты лечения по сравнению с тем, что достигалось при применении стандартной терапии в России и Европе. Это позволило сконцентрировать наше внимание на лечении рецидивов и роли частично-совместимой трансплантации у этих больных.

В заключение этой короткой статьи, не отражающей все переживания и усилия, предпринятые командой для достижения наилучших результатов в лечении маленьких пациентов, хотелось бы отметить вклад Натальи Жиганшиной — первой старшей

сестры отделения и Екатерины Курбатовой, которая сменила ее на этом посту, а также всех медицинских сестер, чей самоотверженный труд и высочайшая квалификация позволили достичь прогресса в этой наиболее сложной области медицины. Судьба многих специалистов, упомянутых в этой статье, сложилась по-разному: Г.Л. Менткевич работает в клинике «Нейровита», И.С. Долгополов — в Тверском государственном медицинском университете Минздрава России, Н.Н. Субботина — в «Медси», А.В. Попа занимает ставку профессора кафедры педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, М.Я. Янкелевич работает детским онкологом в Детройте, Л.С. Метелица — в Хьюстоне, Е.А. Литвинова — в Париже, В.К. Бояршинов — в Морозовской детской клинической больнице, Е.И. Курбатова — главной медицинской сестрой в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой.

*Редакционная коллегия журнала и все медицинское сообщество
поздравляет Георгия Людомировича Менткевича и сотрудников детского отделения
трансплантации костного мозга с юбилеем и желает новых научных достижений,
дальнейших успехов в их невероятно сложном, ответственном и бесконечно милосердном труде!
Крепкого вам здоровья, коллеги!*

SIDS, SUDC и SUDEP – разные маски одной большой загадки?

Л.А. Кравцова

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

Are SIDS, SUDC and SUDEP the different masks of the same great mystery?

L.A. Kravtsova

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

Особое место в структуре детской смертности занимают случаи внезапной, неожиданной смерти ребенка на фоне относительного клинического благополучия, т.е. в отсутствие видимых причин. Наиболее часто в основе неожиданно наступившей внебольничной смерти ребенка лежит синдром внезапной смерти младенцев (SIDS), который признан одной из ведущих причин постнатальной младенческой смертности в большинстве экономически развитых стран мира. SIDS остается одной из самых загадочных проблем медицины. Отсутствие поддающихся идентификации механизмов, лежащих в основе SIDS, привело к появлению большого числа теорий о механизмах, ответственных за наступление летального исхода при данном синдроме. Кроме того, в настоящее время среди случаев неожиданной смерти выделяют такую категорию, как внезапная необъяснимая смерть в детстве (SUDC), которая представляет собой необъяснимую смерть детей в возрасте старше года. Основные клинические особенности SUDC: чаще встречается у мальчиков; смерть происходит в ночное время, жертвы обнаруживаются ранним утром в положении на животе лицом вниз; в клиническом симптомокомплексе при жизни у детей часто встречаются судороги, в том числе фебрильные. Ряд авторов обратили внимание, что в некоторых случаях смерть от SUDC напоминает синдром внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP), который служит основной причиной летальности при эпилепсии. Показано, что SUDEP – одна из форм каналопатий, характерных для детей раннего возраста и ассоциированных с высоким риском внезапной смерти. Механизмы танатогенеза при SUDEP остаются неизвестными.

SIDS, SUDC и SUDEP представляют собой ряд фатальных синдромов, объединенных мультифакторными патофизиологическими механизмами, причины развития которых до конца не исследованы. По сути данные синдромы представляют собой катастрофическую мультисистемную недостаточность, которая обусловлена крайне неблагоприятным сочетанием вегетативных, респираторных и кардиогенных нарушений.

Ключевые слова: дети, внезапная смерть, аритмии сердца, генетические формы эпилепсии.

Для цитирования: Кравцова Л.А. SIDS, SUDC и SUDEP – разные маски одной большой загадки? Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 10–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-10-14

The cases of sudden, unexpected child death against the background of relative clinical well-being, i.e., in the absence of apparent reasons take a special place in the structure of infant mortality. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), which is recognized as one of the leading causes of postnatal infant mortality in most developed countries, is the most common cause of unexpected out-of-hospital death of a child. Today SIDS remains one of the most mysterious problems in medicine. The lack of identifiable mechanisms causing SIDS has led to a large number of theories about the mechanisms responsible for death due to this syndrome.

Also, sudden unexplained death in childhood (SUDC), which is the unexplained death of children over one-year-old, is currently distinguished among cases of unexpected death. The main clinical features of SUDC include: more common in boys; death occurs at night time, children are found in the early morning in a prone position, face down; children often have convulsions, including febrile ones in the clinical symptom complex during life. Several authors have noted that in some cases, the death due to SUDC resembles Sudden Death in Epilepsy (SUDEP), which is the leading cause of death in epilepsy. To date, it has already been shown that SUDEP is one of the forms of canalopathies characteristic of young children and it is associated with a high risk of sudden death. The mechanisms of thanatogenesis in SUDEP remain unknown.

SIDS, SUDC, and SUDEP are a series of fatal syndromes united by multifactorial pathophysiological mechanisms, the causes of which are not fully understood. In fact, these syndromes represent a catastrophic multisystem failure, which is caused by an extremely unfavorable combination of autonomic, respiratory and cardiogenic disorders.

Key words: children, sudden death, cardiac arrhythmias, genetic forms of epilepsy.

For citation: Kravtsova L.A. Are SIDS, SUDC and SUDEP the different masks of the same great mystery? Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 10–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-10-14

Смерть ребенка, от каких бы причин она ни произошла – трагедия для всех, кто прямо или кос-

венно оказался к ней причастен. Мгновенная смерть может случиться в исходе многих тяжелых заболеваний, и в этих случаях говорят о скоропостижной смерти. Среди угрожающих жизни состояний, которые могут привести к скоропостижной ненасильственной смерти ребенка первого года жизни, ведущее место занимают инфекции, протекающие с поражением органов дыхания. Из причин неинфекционной природы лидируют пороки развития. Все эти заболе-

© Кравцова Л.А., 2021

Адрес для корреспонденции: Кравцова Любовь Арнольдовна – к.м.н., вед. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6366-5585

e-mail: lkavcova@pedklin.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

вания клинически и патологоанатомически имеют характерные критерии диагностики. Особое место в структуре смертности занимают случаи внезапной, неожиданной смерти ребенка на фоне относительного клинического благополучия, т.е. в отсутствие видимых причин. При этом в большинстве случаев смерть наступает ночью, и родители обнаруживают ребенка мертвым в ранние утренние часы. Как правило, отсутствуют признаки какого-либо заболевания, способного повлечь наступление летального исхода, а последующая аутопсия не позволяет достоверно установить причину смерти.

Ежегодно государственная статистика большинства стран фиксирует случаи внезапной смерти детей раннего возраста, когда отсутствуют данные анамнеза и патоморфологические изменения по результатам аутопсии, позволяющие убедительно объяснить наступление летального исхода. Внезапная необъяснимая смерть в педиатрии (SUDP – сокр. от англ. sudden unexplained death in pediatrics) – объединенный термин для обозначения внезапной смерти детей в возрасте до 4 лет, причины которой остаются невыясненными после тщательной аутопсии, исследования обстоятельств смерти и соответствующей медицинской документации [1].

Наиболее часто причиной неожиданно наступившей внебольничной смерти ребенка служит синдром внезапной смерти младенцев – SIDS. Синдром внезапной смерти младенцев признан одной из ведущих причин постнатальной младенческой смертности в большинстве экономически развитых стран мира, занимая третье место после смерти от врожденных пороков развития и перинатальных причин.

В настоящее время в классификации неожиданной ненасильственной смерти детей раннего возраста помимо SIDS выделяют еще несколько категорий. Термином SUDI (Sudden unexpected death in infancy) обозначают случаи внезапной и неожиданной смерти младенцев, которые не подпадают под категорию SIDS. Смерть классифицируется как SUDI, если она происходит между 7-м и 365-м полными днями жизни и соответствует следующим критериям:

- смерть, которая наступила неожиданно и осталась необъясненной по результатам аутопсии;
- смертельные случаи во время острого заболевания, которое не было признано опасным для жизни;
- смертельные случаи из-за острого заболевания продолжительностью менее 24 ч у ранее здорового младенца (или смерть после этого, если жизнь была продлена только благодаря интенсивной медицинской помощи);
- смерть от ранее существовавших скрытых состояний;
- смертельные случаи от любой формы несчастного случая, травмы или отравления.

Все классифицируемые в категории SUDI случаи могут быть оценены в степени от I до III в зависи-

мости от достоверности, с которой причина смерти может быть установлена [2].

Кроме того, в настоящее время среди случаев неожиданной смерти выделяют такую категорию, как SUDC (сокр. от англ. sudden unexplained death in children), которая представляет собой необъяснимую смерть детей в возрасте старше года [3]. SUDC, в отличие от SIDS и SUDI, – гораздо более редкое явление (от 1,0 до 1,4 случая смерти на 100 тыс. детей) и наиболее часто встречается у детей в возрасте 1–4 лет.

Между SIDS и SUDC существует 2 основных различия. Во-первых, SIDS в детской популяции встречается гораздо чаще, составляя в среднем 38,7 смерти на 100 тыс. живорожденных, в то время как показатель SUDC колеблется от 1,0 до 2,0 смерти на 100 тыс. населения, составляя в среднем всего 1,4–1,8 на 100 тыс. живорожденных. Во-вторых, жертвами SIDS становятся дети в возрасте до 1 года, в то время как SUDC характерен для детей старше 1 года, при этом максимально часто встречается у детей в возрасте 1–4 лет.

Малоизученную, но крайне важную проблему педиатрии представляет собой синдром внезапной смерти при эпилепсии SUDEP (сокр. от англ. sudden unexpected death in epilepsy). SUDEP служит основной причиной летальности при эпилепсии, обуславливая от 10 до 50% всех летальных случаев, и ее частота в 2–3 раза превышает частоту развития синдрома внезапной смерти в общей популяции [4]. В настоящее время механизмы танатогенеза при SUDEP остаются неизвестными.

SIDS – гипотезы и механизмы танатогенеза

Первая известная аутопсия случая смерти от SIDS была выполнена Самуэлем Ферном и опубликована в журнале «Lancet» в 1834 г. В коротких комментариях к статье автор задает вопрос: «Что же стало причиной смерти на самом деле?» Спустя почти 200 лет на этот вопрос по-прежнему нет ответа. Изучение причин и механизмов SIDS составляет цель огромного количества исследований, более 10 тыс. научных статей опубликовано по данной тематике, но SIDS остается одной из самых загадочных проблем медицины. Отсутствие поддающихся идентификации механизмов, лежащих в основе SIDS, привело к появлению большого числа теорий о механизмах, ответственных за наступление летального исхода при данном синдроме.

Гипотезы развития SIDS. К наиболее обоснованным гипотезам развития SIDS относятся врожденные дефекты метаболизма, гипотеза иммунологической некомпетентности, серотонинергическая дисфункция, нейротрансмиттерные нарушения, кардиогенные механизмы. В настоящее время появились данные, свидетельствующие, что в основе патогенеза синдрома внезапной смерти младенцев лежат генетические механизмы.

характерных для детей раннего возраста и ассоциированных с высоким риском внезапной смерти.

В 2012–2016 гг. исследователями была предпринята попытка систематизировать имеющиеся данные по SUDC. Были проанализированы все собранные за период исследования данные о патологических, фенотипических и социально-экономических маркерах синдрома. Наиболее важные выводы заключались в статистически достоверной связи SUDC с личным и/или семейным судорожным анамнезом и наступлением смерти во сне. Наиболее частой неврологической находкой было обнаружение аномалии гиппокампа (почти в 50% случаев), что послужило основанием для выделения понятия «мальформация гиппокампа» как важного признака внезапной смерти [16]. В результате анализа некоторые случаи смерти, похожие на SUDC, были верифицированы как смерть от SUDEP.

Накопление данных привело к тому, что в городе Сан-Диего (США) на базе детской больницы Рэди появился исследовательский проект SUDC. Целью будущих исследований является предотвращение трагической детской смерти, в том числе путем раннего выявления генетических дефектов при молекулярно-генетическом скрининге.

SUDEP — факты и предположения

Синдром внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP) определяется как «внезапная, неожиданная, при свидетелях или без них, не травматическая и не связанная с утоплением смерть пациента с эпилепсией, последовавшая после доказанного приступа или без него, исключая документированный эпилептический статус, и в случае, если данные посмертного вскрытия не подтверждают токсической этиологии и не находят анатомической причины смерти» [17]. К наиболее часто упоминаемым в исследованиях факторам риска развития SUDEP относятся начало эпилепсии в раннем детском возрасте, высокая частота эпилептических приступов, фармакорезистентность, умственная отсталость. Совокупность всех этих факторов риска SUDEP характерна для особой группы тяжелых эпилепсий детства — эпилептических энцефалопатий. Многие случаи, соответствующие критериям диагноза данных тяжелых состояний, генетически детерминированы. Известно, что при эпилептических энцефалопатиях существует более высокий риск летального исхода, чем в общей популяции пациентов с эпилепсией. Показано, что существуют общие «нейрокардиальные» гены, одновременно и вызывающие эпилепсию, и угрожающие жизни нарушения ритма сердца. Чаще всего «нейрокардиальные» гены ответственны за функции ионных каналов — натриевых, калиевых и др. В качестве кардиальных генов — потенциальных биомаркеров SUDEP приводятся такие, как *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* и *RYR2* [18]. Считается, что 30–40%

пациентов с эпилепсией имеют первичные электрические заболевания сердца, в первую очередь синдром удлиненного интервала Q–T, и, наоборот, около 30% пациентов с синдромом удлиненного интервала Q–T страдают эпилептическими приступами.

Наиболее изучены эпилептические энцефалопатии, вызванные дефектом функционирования натриевых каналов, и наиболее известным представителем этого семейства нарушений является синдром Драве. Синдром Драве (патология натриевых каналов, ранее называвшийся тяжелой миоклонической эпилепсией раннего детского возраста) в 70% всех случаев вызывается мутациями в гене *SCN1A*, реже отмечаются мутации в генах *SCN2A* и *SCN1B*. Показано, что при синдроме Драве риск развития SUDEP в 40 раз превышает таковой в общей популяции детей с эпилепсией [19].

Генетические причинно-следственные связи всегда сложны. Генетические факторы SUDEP, скорее всего, обусловлены сложными взаимодействиями разных генов.

Имеются убедительные данные о хронической дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с фармакорезистентной и длительно текущей эпилепсией [20]. Частым следствием дисфункции вегетативной нервной системы у детей являются аритмии сердца, которые развиваются за счет нарушения координации центров вегетативного контроля сердца головным мозгом. Ряд исследований продемонстрировали тесную связь SUDEP с серьезными нарушениями вегетативного контроля таких жизненно важных функций, как дыхание и сердцебиение.

Биомаркером вегетативного контроля сердечной деятельности служит вариабельность ритма сердца. Показано, что у больных с синдромом Драве и другими формами тяжелой резистентной эпилепсии статистически значимо снижены показатели временного анализа вариабельности ритма сердца (SDNN-24, SDNN-index, SDANN-index, RMSSD and pNN50), что отражает снижение вегетативного контроля деятельности и автономизацию ритма сердца, предрасполагающую к развитию аритмий, в том числе угрожающих жизни [21].

К основным видам приступных и послеприступных аритмий относятся тахикардия, брадикардия, асистолия, атриовентрикулярная блокада, трепетание/фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков. Прогностическая значимость этих нарушений ритма довольно вариабельна. Самые распространенные приступные и послеприступные аритмии, такие как синусовая тахикардия и брадикардия, прогностически благоприятны и не ассоциируются с риском внезапной смерти. В то же время фибрилляция желудочков, возникающая как в приступном, так и в послеприступном периодах, всегда носит угрожающий жизни характер и сопряжена с высоким риском развития SUDEP [22].

Заключение

Таким образом, SIDS, SUDC и SUDEP представляют собой ряд фатальных синдромов, объединенных мультифакторными патофизиологическими механизмами, причины развития которых до конца не исследованы. В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих, что суще-

ствует специфическая генетическая предрасположенность к потенциальному развитию фатальной кардиореспираторной недостаточности, характерной для этих синдромов. По сути, данные синдромы представляют собой катастрофическую мульти-системную недостаточность, которая обусловлена крайне неблагоприятным сочетанием вегетативных, респираторных и кардиогенных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Goldstein R.D., Kinney H.C., Willinger M. Sudden unexpected death in fetal life through early childhood. *Pediatrics* 2016; 137: 2015–2061. DOI: 10.1542/peds.2015-2298
2. Blair P.S., Byard R.W., Fleming P.J. Sudden unexpected death in infancy (SUDI): Suggested classification and applications to facilitate research activity. *Forensic Sci Med Pathol* 2012; 8: 312–315. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306424
3. CDC. Sudden unexpected infant death and sudden infant death syndrome. <https://www.cdc.gov/sids/data.htm>. Ссылка активна на 13.09.2017
4. Bagnall R.D., Crompton D.E., Semsarian C. Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol* 2017; 20(8): 348. DOI: 10.3389/fneur.2017.00348
5. Courts C., Madea B. Genetics of the sudden infant death syndrome. *Forensic Sci Int* 2010; 203(1–3): 25–33. DOI: 10.1038/pr.2016.45
6. Duncan J.R., Paterson D.S., Hoffman J.M., Mokler D.J., Borenstein N.S., Belliveau R.A. Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2010; 303(5):430–437. DOI: 10.1001/jama.2010.45
7. Machaalani R., Waters K.A. Neurochemical abnormalities in the brainstem of the sudden infant death syndrome (SIDS). *Paediatr Respir Rev* 2014; 15(4): 293–300. DOI: 10.1016/j.prrv.2014.09.008
8. Filiano J.J., Kinney H.C. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: The triple-risk model. *Biol Neonate* 1994; 65(3–4): 194–197. DOI: 10.1159/000244052
9. Molander N. Sudden natural death in later childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 1982; 57(8): 572–576. DOI: 10.1136/adc.57.8.572
10. Neuspiel D.R., Kuller L.H. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *JAMA* 1985; 254(10):1321–1325. DOI: 10.1001/jama.1985.03360100071016
11. Southall D.P., Stebbens V., Shinebourne E. Sudden and unexpected death between 1 and 5 years. *Arch Dis Child* 1987; 62(7): 700–705. DOI: 10.1136/adc.62.7.700
12. Krous H., Chadwick A., Crandall L., Nadeau-Manning J.. Sudden unexpected death in childhood: A report of 50 cases. *Ped Dev Path* 2005; 8(3): 307–319. DOI: 10.1007/s10024-005-1155-8
13. Kinney H.C., Armstrong D.L., Chadwick A.E., Crandall L.A., Hilbert C., Belliveau R.A. Sudden death in toddlers associated with developmental abnormalities of the hippocampus: A report of five cases. *Pediatr Dev Pathol* 2007; 10: 208–223. DOI: 10.2350/06-08-0144.1
14. Skinner J., Crawford J., Smith W., Aitken A., Heaven D., Evans C. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 years old. *Heart Rhythm* 2011; 8(3): 412–419. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.11.016
15. McGarvey C.M., O'Regan M., Cryan J., Treacy A., Hamilton K., Devaney D. Sudden unexplained death in childhood (1–4 years) in Ireland: An epidemiological profile and comparison with SIDS. *Arch Dis Child* 2012; 97: 692–697. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301393
16. Hefti M.M., Cryan J., Haas E., Chadwick A.E., Crandall L.A., Trachtenberg F.L. Hippocampal malformation associated with sudden death in early childhood: A neuropathologic study. *Forensic Sci Med Pathol* 2016; 12(1): 14–25. DOI: 10.1007/s12024-015-9731-3
17. Nashef L., So E.L., Ryvlin P., Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53(2): 227–233. DOI: 10.1111/j.528-67.2011.03358.x 4
18. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav* 2014; 38: 172–179. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.09.019
19. Cooper M.S., McIntosh A., Crompton D.E., McMahon J.M., Schneider A., Farrell K. et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016; 128: 43–47. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006
20. Myers K.A., Bello-Espinosa L.E., Symonds J.D. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia* 2018; 00: 1–9. DOI: 10.1111/epi.14438
21. Baysal-Kirac L., Serbest N.G., Şahin E., Dede H.Ö., Gürses C., Gökyiğit A. et al. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behavior* 2017; 71: 60–64. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.04.018
22. Lende M., Surges R., Sander J.W., Thijs R.D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 69–74. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310559

Поступила: 15.06.21

Received on: 2021.06.15

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил 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.

Актуализация направлений профилактики детской инвалидности

А.П. Фисенко¹, Д.И. Зелинская², Р.Н. Терлецкая¹, И.В. Винярская¹¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Updating preventive measures of children disability

A.P. Fisenko¹, D.I. Zelinskaya², R.N. Terleckaya¹, I.V. Vinyarskaya¹¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлен обзор данных специальной литературы, который дает возможность по-новому рассмотреть некоторые вопросы профилактики детской инвалидности при редких (орфанных) болезнях, что позволит совершенствовать организационные мероприятия профилактической работы по данному направлению. Профилактика детской инвалидности рассматривается как система мер по охране здоровья матери и ребенка на всем протяжении детства. Создание системы ранней профилактики инвалидности у детей и поддержка семей, воспитывающих детей-инвалидов и детей с ограниченными возможностями здоровья, входят в число основных приоритетов государственной социальной политики Российской Федерации. Изложены современные технологии снижения генетического груза в популяции с позиции профилактики наследственных и врожденных патологий. Обозначены приоритетные направления профилактики инвалидности при редких заболеваниях у детей — внедрение пренатальной и преимплантационной диагностики; использование организационной модели «Пренатальный консилиум»; более широкое проведение скрининговых исследований в целях выявления врожденных и наследственных болезней обмена с включением наиболее распространенных нозологических форм орфанных болезней; поиск методов патогенетической терапии; повышение знаний педиатров об орфанных заболеваниях.

Ключевые слова: дети-инвалиды, редкие (орфанные) болезни, раннее вмешательство, профилактика, патогенетическая терапия.

Для цитирования: Фисенко А.П., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., Винярская И.В. Актуализация направлений профилактики детской инвалидности. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 15–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-15-20

The article provides an overview of special literature, which gives an opportunity to redefine some issues of disability prevention in children with rare (orphan) diseases, which will improve the organizational measures in this area. The prevention of children's disability is considered as a system of measures to protect the health of the mother and child throughout childhood. The early disability prevention system in children and support for families raising children with disabilities remain among the main priorities of the State social policy of the Russian Federation. The authors describe modern technologies for reducing the genetic burden in the population from the point of view of preventing hereditary and congenital pathologies. They identify the priority areas of disability prevention in children with rare (orphan) diseases, i.e. introduction of prenatal and preimplantation diagnostics; use of the Prenatal Consultation organizational model; conducting a wider screening for congenital and hereditary metabolic diseases with the inclusion of the most common nosological forms of rare (orphan) diseases; finding pathogenetic therapy methods; increasing the knowledge of pediatricians about rare (orphan) diseases.

Key words: children's disability, rare (orphan) diseases, early intervention, prevention, pathogenetic therapy.

For citation: Fisenko A.P., Zelinskaya D.I., Terleckaya R.N., Vinyarskaya I.V. Updating preventive measures of children disability. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 15–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-15-20

В настоящее время профилактика инвалидности у детей представляется как программа мер по охране здоровья матери и ребенка на протяже-

нии всего детства, в которой основной упор сделан на факторах, в наибольшей степени влияющих на здоровье каждого ребенка и детское население в целом [1]. В Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 гг. и в проекте «Десятилетие детства» были даны основные направления по профилактике инвалидности у детей в Российской Федерации. К настоящему времени произошли значительные перемены, касающиеся нормативного правового сопровождения больных редкими (орфанными) заболеваниями. Законодательно был закреплен ряд дефиниций, определены источники финансирования лекарственного обеспечения, упрощена процедура регистрации соответствующих лекарственных препаратов. Важным представляется утверждение «Перечня из 24 жизнеугрожающих и хронически прогрессирующих редких заболеваний». Дети, зарегистрированные в Федеральном регистре, «обес-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Зелинская Дина Ильинична — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и социальной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, e-mail: di.zel@list.ru

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Фисенко Андрей Петрович — д.м.н., проф., директор Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-8586-7946

Терлецкая Римма Николаевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории социальной педиатрии и качества жизни Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6313-3810
Винярская Ирина Валериевна — д.м.н., проф. РАН, зав. лабораторией социальной педиатрии и качества жизни Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-1257-2212
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

печиваются базовой лекарственной терапией за счет федерального бюджета», при этом определен объем и порядок оказания медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями [1, 2].

В 2020 г. в России насчитывалось 687,7 тыс. детей-инвалидов в возрасте 0–17 лет, что составило немногим более 2% от всего детского населения. В структуре причин инвалидности у детей болезни, входящие в класс «Врожденные аномалии развития (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» постоянно находятся на третьем месте, на их долю приходится более 16% случаев. По данным отечественных и зарубежных авторов, многие редкие (орфанные) заболевания обусловлены врожденными аномалиями и хромосомными нарушениями [2, 3]. Кроме того, ряд нозологических форм, обусловленных генетическими нарушениями, классифицируются в других рубриках (фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, мукополисахаридозы, болезнь Гоше и др.). Несмотря на обширный спектр причин, приводящих к возникновению заболевания, и многообразие клинических проявлений, характерными для многих из них считаются формирование инвалидности и преждевременная смертность [2–4].

Особое значение проблемы диагностики и лечения орфанных заболеваний имеют в педиатрии. По данным Европейского союза организаций больных редкими заболеваниями, диагностика редких наследственных болезней более чем в 75% случаев происходит в раннем детском возрасте, а тяжелая инвалидность с прогнозируемым тяжелым исходом формируется у 65% заболевших детей. Установлено, что 35% больных детей умирают в возрасте до 1 года жизни, почти 30% больных не доживают до 5 лет, 12% детей умирают в возрасте 5–15 лет [2, 5].

Первое упоминание об «орфанных» болезнях и лекарственных препаратах относится к 1983 г., когда в США был принят закон, в котором имелся перечень около 1600 болезней и 300 лекарственных препаратов, относящихся к этой категории [2, 6, 7]. В данном законодательном документе были представлены названия редких болезней и перечень «льгот для производителей фармакологических препаратов, пищевых продуктов и медицинской техники, используемых для лечения больных орфанными заболеваниями» [8, 9].

Обращается внимание на существование некоего «парадокса редкости» — орфанные болезни отличаются низкой распространенностью, однако общее число таких больных велико и постоянно растет. В настоящее время в мире зарегистрировано до 8 тыс. редких болезней, а на долю заболевших приходится 6–8% от всего населения [5].

В связи с тем что редкие (орфанные) заболевания у детей относятся к врожденным аномалиям и хромосомным нарушениям, по мнению ряда авторов, «одним из основных направлений профилактики

распространенности данной патологии должно быть снижение так называемого общего генетического груза в популяции, который проявляется более чем у 5% населения. Немаловажной составной частью всех профилактических мероприятий при этом считаются пренатальная и предимплантационная диагностика, позволяющие снизить риск рождения ребенка с наследственным заболеванием» [10–12]. Установлено, что при рациональной догестационной подготовке возможно сокращение числа случаев фолатазависимых врожденных пороков развития [13].

Инвазивные и неинвазивные методы пренатальной диагностики используются в нашей стране начиная с 2000 г. Ультразвуковое исследование плода (неинвазивный метод) должно проводиться на 10–14, 20–24 и 30–34-й неделях беременности, чтобы выявлять структурные повреждения на ранних этапах онтогенеза (анэнцефалия, полидактилия, хейлосхизис, врожденные пороки сердца и т.д.). Показано, что постоянное совершенствование аппаратных медицинских технологий (доплерографии, цветового доплерографического картирования, трехмерной эхографии и кардиотахографии) повышает разрешающую способность ультразвукового исследования и соответственно его диагностическую точность до 68–86%. Представляется важным, что данный метод может применяться для скрининговых исследований в целях снижения высокого риска рождения больного ребенка. Вместе с тем многие авторы обращают внимание на зависимость результатов ультразвукового исследования плода от субъективных и объективных факторов, в основном технические особенности оборудования, подготовленность специалистов, положение плода и объем околоплодных вод [14].

Среди неинвазивных методов пренатальной диагностики крайне важным считается биохимический скрининг при беременности, который проводится в два этапа (10–13 и 17–20-й неделя) и позволяет определять в крови матери специфические белки — сывороточные маркеры хромосомной патологии плода. К последним относятся альфа-фетопротеин, Р-частица хорионического гонадотропина человека, свободный эстриол и ассоциированный с беременностью протеин А (pregnancy associated plasma protein, PAPP-A) [15, 16]. Цель биохимического скрининга также состоит в выявлении беременных с высоким риском рождения ребенка с хромосомными аномалиями. Сообщается о высокой диагностической информативности биохимического скрининга, на современном этапе достигающей 75–80% [17].

К инвазивным методам пренатальной диагностики относятся биопсия ворсин хориона (в I триместре беременности), плацентоцентез, кордоцентез и амниоцентез (во II триместре беременности). Показаниями к проведению этих исследований служат наличие отклонений при скрининге во время неинвазивной пренатальной диагностики, а также случаи наслед-

ственной и врожденной патологии у детей, повторных самопроизвольных аборт и мертворождений в семье. Установлено, что данные методы исследования «обладают высочайшей диагностической точностью и применяются в качестве верифицирующих, подтверждающих методов в постановке пренатального диагноза, выполняются в амбулаторных условиях с соблюдением норм асептики и антисептики, не требуют премедикации и анестезии» [18]. Важным преимуществом биопсии ворсин хориона по сравнению с другими методами инвазивной пренатальной диагностики считается возможность ее проведения в I триместре беременности, начиная с 9,5 нед [18].

По данным официальной статистики, в Российской Федерации в 2013–2018 гг. отмечен высокий (более 97%) охват беременных женщин скрининговыми ультразвуковыми исследованиями плода и биохимическим скринингом. При этом доля плодов с выявленными врожденными пороками развития была не более 2%, а отклонения при проведении проб в рамках биохимического скрининга регистрировались в 3–5% случаев. По мнению авторов, недостаточная информированность медицинских работников и населения, прежде всего женщин, о возможностях пренатальной и предимплантационной диагностики ограничивает использование этого направления профилактики [12].

Особое место пренатальная диагностика занимает в профилактике наследственной патологии при применении вспомогательных репродуктивных технологий, так как у семейных пар, страдающих бесплодием, часто выявляются факторы риска рождения детей с врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями. В данном случае важна возможность пренатальной диагностики до переноса бластоцисты в полость матки [19]. Многие зарубежные и отечественные исследователи сообщают о превышении доли пороков у детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения, по сравнению с общей популяцией на 30–40% [20–22].

В плане профилактики редких (орфанных) болезней представляется перспективной организация в многопрофильных педиатрических учреждениях «Пренатального консилиума», который предполагает привлечение в качестве консультантов педиатра, генетика, хирурга-неонатолога, специалиста по ультразвуковой диагностике и других специалистов по показаниям. В данном случае уже в пренатальном периоде можно не только выявить врожденные аномалии у будущего ребенка, но и планировать их коррекцию в раннем неонатальном периоде. По данным литературы, внедрение организационной модели «Пренатальный консилиум» позволило предотвратить формирование инвалидности, обусловленной врожденными аномалиями, у детей в 98% случаев. Кроме того, данный вид консультирования позволяет информировать родителей о проблемах, которые

могут возникнуть непосредственно после рождения ребенка с врожденным пороком развития, о том, какие хирургические вмешательства предстоят в будущем [1, 23, 24].

Одно из основных условий повышения эффективности лечения детей, больных редкими заболеваниями, считается их ранняя диагностика. Именно это послужило основанием для разработки программ скрининга в целях выявления таких болезней. Несомненно, целесообразен неонатальный скрининг для выявления тех нозологических форм, для которых существует патогенетическое лечение, позволяющее избежать тяжелого течения заболевания при условии ранней его диагностики. Экономически оправданным считается скрининг для выявления заболеваний, частота которых среди новорожденных превышает 1:10 тыс. В ряде стран скрининг осуществляется для выявления болезней даже с существенно более низкой частотой (1:20 000 – 1:40 000), так как их ранняя диагностика снижает вероятность преждевременной смерти больных. Перечень заболеваний новорожденных, подлежащих скринингу, варьирует в разных странах и определяется их региональной распространенностью – от 6 в Бразилии до 30 в Канаде [25–29].

В Москве с 2018 г. неонатальный скрининг был расширен до 11 заболеваний и добавлены в перечень 6 нозологий: глутаровая ацидурия типа I, тирозинемия типа I, лейциноз, метилмалоновая/пропионовая ацидурия, недостаточность биотинидазы, недостаточность среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот [30]. В настоящее время в России обсуждается создание тест-систем для 28–30 орфанных заболеваний и протокола мультиплексного скрининга с использованием тандемной масс-спектрометрии. Этот метод, являясь продолжением используемого биохимического скрининга, увеличивает перечень тестируемых редких (орфанных) заболеваний из класса наследственных нарушений обмена веществ [31].

В России охват неонатальным скринингом не превышает 95%, при этом болезни, входящие в его программу, выявляются каждый год в среднем у 1200 новорожденных. По данным Росстата, за период 2013–2018 гг. проведено 74,3 млн скрининговых тестов и выявлено 11,3 тыс. новорожденных с врожденными и наследственными заболеваниями. По мнению исследователей, представляется важным включение в неонатальный скрининг редких (орфанных) болезней, при которых возможна патогенетическая терапия: тирозинемия, болезнь «кленового сиропа», другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая, метилмалоновая, пропионовая ацидемии), нарушения обмена жирных кислот, гомоцистинурия, глутарикацидурия, другие сфинголипидозы (болезнь Фабри, болезнь Гоше), мукополисахаридозы (I тип, II тип, VI тип) [12]. Отсутствие неонатального скрининга при многих редких (орфанных) заболеваниях усложняет их диагностику,

приводит к ошибочным диагнозам. В исследовании Европейской организации редких болезней (2012) по 8 редким (орфанным) болезням, не имеющим скрининговую программу, было установлено, что 25% больных ожидали диагностику от 5 до 30 лет, 40% получили первоначальный ошибочный диагноз. Средний возраст постановки диагноза редкого (орфанного) заболевания в Европе составляет 5,6 года, а в США — 7,6 года [32]. В настоящее время для расшифровки молекулярных основ болезней детского возраста актуальным считается «проведение геномных и прогеномных исследований, создание Всероссийской базы геномных данных о структуре и наследственной отягощенности различных популяционных групп, проживающих на территориях Российской Федерации, и разработка алгоритма расчета распространенности наследственных болезней в ее субъектах» [33].

Вкладом в процесс своевременного распознавания орфанного заболевания является внедрение технологий ранней помощи семьям с детьми в возрасте до 3 лет, отстающими в физическом или умственном развитии. Утвержденная Концепция развития ранней помощи в Российской Федерации предусматривает мероприятия по организации ранней помощи с учетом лучшего отечественного и зарубежного опыта, внедрению механизмов своевременного выявления детей, нуждающихся в ней [1]. Дополнительная проблема в борьбе с редкими болезнями состоит в недостаточной информированности о них врачей. Предлагается модернизировать систему последилового и дополнительного профессионального образования в медицинских вузах и институтах повышения квалификации врачей, создать многопрофильные центры, доступные для всех регионов, с организацией медико-генетических консультаций, лабораторных обследований, программ повышения квалификации врачей первичного звена [25, 34]. Современные средства интеллектуальной поддержки принятия клинических решений определяют целесообразность и актуальность разработки новых «компьютеризированных систем распознавания заболеваний». Предлагается комплексный подход к процессу извлечения знаний из литературы с последующими экспертными оценками для разных возрастных периодов, соответствующих развитию заболеваний [35].

Важным направлением профилактики формирования инвалидности у детей с редкими болезнями признан поиск патогенетической терапии. Генотерапевтические препараты и препараты на основе жизнеспособных клеток человека стали использоваться

с начала 2000-х годов и были оценены как весьма перспективные для лечения этих болезней [36–40]. При одном и том же орфанном заболевании могут применяться препараты, содержащие разные типы жизнеспособных клеток: дифференцированные, стволовые и фибробласты, индуцированные плюрипотентные, *ex vivo* генетически модифицированные [41]. К настоящему времени среди огромного числа генетических заболеваний только примерно для 300 нозологических форм существуют методы лечения и соответствующие лекарственные препараты [42, 43].

В связи с законодательством Российской Федерации препараты, используемые для генной терапии *ex vivo*, были отнесены к биомедицинским клеточным продуктам. Это новый раздел для российского фармацевтического рынка, в настоящее время пока ни один биомедицинский клеточный продукт не зарегистрирован. Дополнительными сдерживающими факторами разработки биомедицинских клеточных продуктов для лечения генетических заболеваний в нашей стране считаются небольшое число пациентов и потребность в длительных клинических исследованиях [36].

Заключение

Таким образом, существуют определенные резервы по снижению инвалидности детей с редкими заболеваниями. Прежде всего, это внедрение современных технологий снижения генетического груза в популяции, т.е. профилактики наследственных и врожденных, в том числе орфанных болезней. Важными представляются создание Всероссийской базы геномных данных о структуре и наследственной отягощенности различных популяционных групп, проживающих на территории Российской Федерации, и разработка алгоритма расчета распространенности наследственных болезней в ее субъектах, а также выявление биохимических маркеров повреждения и репарации клеток мозга.

Среди других направлений по снижению распространенности орфанной патологии, по профилактике инвалидности при ней находятся внедрение пренатальной и предимплантационной диагностики; использование организационной модели «Пренатальный консилиум»; проведение более широкого скрининга в целях выявления врожденных и наследственных болезней обмена в неонатальном периоде с включением наиболее распространенных нозологических форм редких (орфанных) болезней; поиск методов патогенетической терапии, повышение знаний педиатров о редких (орфанных) заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Инвалидность детского населения России (современные правовые и медико-социальные процессы). Монография. М.: Юрайт; 2019: 194. [Zelinskaja D.I., Terleckaja R.N. Disability of the children's

population of Russia (modern legal and medical-social processes). Monograph. M.: Jurajt; 2019: 194. (in Russ.)]

2. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-

- правовые аспекты ее решениях. Терапевтический архив 2014; 86(12–2): 3–12. [Novikov P.V. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: medical and normative legal aspects of its solution. *Terapevticheskiy arkhiv* 2014; 86(12–2): 3–12. (in Russ.)]
3. Berry S.A., Coughlin C.R., McCandless S., McCarter R., Seminara J., Yudkoff M., LeMons C. Developing interactions with industry in rare diseases: lessons learned and continuing challenges. *Genet Med* 2020; 22(1): 219–226. DOI: 10.1038/s41436-019-0616-9
 4. Brenna E., Polisten B., Spandonaro F. The implementation of health technology assessment principles in public decisions concerning orphan drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 22(1): 219–226. DOI: 10.1007/s00228-020-2855-7
 5. Михайленко Е.В., Кузьмин С.Б. Анализ правового регулирования лекарственного обеспечения граждан Российской Федерации, страдающих орфанными заболеваниями. *Медицинское право: теория и практика*. 2018; 4(7): 226–230. [Mihajlenko E.V., Kuz'min S.B. Analysis of the legal regulation of drug supply of citizens of the Russian Federation suffering from orphan diseases. *Meditsinskoe pravo: teoriya i praktika* 2018; 4(7): 226–230. (in Russ.)]
 6. Sarpatwari A., Kesselheim A.S. Reforming the Orphan Drug Act for the 21st Century. *N Engl J Med* 2019; 381(2):106–108. DOI: 10.1056/NEJMp1902943
 7. Scherman D., Fetro C. Drug repositioning for rare diseases: Knowledge-based success stories. *Therapie* 2020;75(2):161–167. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.007
 8. Hong Y.D., Villalonga-Olives E., Perfetto E.M. Patient-Reported Outcomes in Orphan Drug Labels Approved by the US Food and Drug Administration. *Value Health* 2019; 22(8): 925–930. DOI: 10.1016/j.jval.2019. 03.010
 9. Wu J., Wang C., Toh S., Pisa F.E., Bauer L. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States-Current status and future directions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(10):1213–1218. DOI: 10.1002/pds.4962
 10. Шавалиев Р.Ф., Яфарова С.Ш., Волгина С.Я. Современные медицинские технологии в профилактике орфанных болезней. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2018; 26(5): 346–9. [Shavaliyev R.F., Jafarova S.Sh., Volgina S.Ja. The modern medical technologies in orphan diseases prevention. *Problemy social'noj gigieny, zdravooohraneniya i istorii meditsiny*. 2018; 26(5): 346–349. (in Russ.)] DOI: 10.32687/0869-866X-2018-26-5-346-349
 11. Суворов Г.Н., Зенин С.С. Особенности правового регулирования процедуры пренатальной диагностики в Федеративной Республике Германия. Пробелы в российском законодательстве 2019; 5: 200–205. [Suvorov G.N., Zenin S.S. Features of legal regulation of prenatal diagnosis procedure in the Federal Republic of Germany. *Probely v rossiiskom zakonodatel'stve* 2019; 5: 200–205. (in Russ.)]
 12. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. Состояние здоровья детей современной России (Серия «Социальная педиатрия», выпуск 21). М.: «ПедиатрЪ»; 2020: 116. [Baranov A.A., Al'bickij V.Yu., Namazova-Baranova L.S., Terleckaja R.N. State of health of children of modern Russia (Seriya «Sotsial'naya pediatriya», vypusk 21). М.: «Pediatr»; 2020: 116. (in Russ.)]
 13. Цуркан С.В. Технологии ранней профилактики детской инвалидности от врожденных пороков развития. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2011; 20(4): 18. [Curkan S.V. Early prevention of infants' disability due to congenital malformation. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2011; 20(4): 18. (in Russ.)] <https://elibrary.ru/item.asp?id=17271903>
 14. Юдина Е.В., Медведев М.В. Основы пренатальной диагностики. М.: РАВУЗДПГ, Реальное время; 2002: 184. [Yudina E.V., Medvedev M.V. Fundamentals of prenatal diagnostics. М.: RAVUZDPG, Real'noe vremja; 2002: 184. (in Russ.)]
 15. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга I триместра. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2011; 5(1): 18–21. [Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I. Prediction of unfavorable outcomes of pregnancy based on biochemical screening in trimester. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukt-siya* 2011; 5(1): 18–21. (in Russ.)]
 16. Dershem R., Metpally R.P.R., Jeffreys K., Krishnamurthy S., Smelser D.T., Hershinkel M. et al. Rare-variant pathogenicity triage and inclusion of synonymous variants improves analysis of disease associations of orphan G protein-coupled receptors. *Biol Chem* 2019; 48(294): 18109–18121. DOI: 10.1074/jbc.RA119.009253
 17. Мирошникова И.В., Маркова Ж.Г., Шилова Н.В., Золотухина Т.В. Анализ совместного использования результатов неинвазивного скрининга, полученных в первом и во втором триместрах беременности. В сб.: *Генетика человека и патология. Сборник научных трудов. Выпуск 11. Под редакцией В.А. Степанова*. Томск: Литературное бюро; 2017: 281–284. [Miroshnikova I.V., Markova Zh.G., Shilova N.V., Zolotuhina T.V. Analysis of the sharing of non-invasive screening results obtained in the first and second trimesters of pregnancy. In sb.: *Human genetics and pathology. Collection of scientific works. Vypusk 11. Editor V.A. Stepanova*. Tomsk: Literary Bureau; 2017: 281–284. (in Russ.)]
 18. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Барков И.Ю., Донников А.Е., Шубина Е.С., Коростин Д.О. и др. Новые подходы к проведению пренатального скрининга хромосомной патологии: ДНК-скрининг по крови матери. *Акушерство и гинекология* 2016; 8: 72–78. [Suhikh G.T., Trofimov D.Yu., Barkov I.Yu., Donnikov A.E., Shubina E.S., Korostin D.O. et al. New approaches to prenatal screening for chromosomal abnormalities: maternal blood and screening. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 8: 72–78. (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2016.8.72-78
 19. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Семенов С.С., Фетисов Н.С., Савельева Е.В. и др. Результаты преимплантационного генетического тестирования эмбрионов у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2019; 24(2): 36–38. [Fetisova I.N., Malysheva A.I., Boyko E.L., Semenov S.S., Fetisov N.S., Savelyeva E.V. et al. The results of embryo preimplant genetic test in patients of tardy reproductive age. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii* 2019; 24(2): 36–38. (in Russ.)]
 20. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов И.Е. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2015; 70(3): 307–314. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Beljaeva I.A., Bombardirova E.P., Smirnov I.E. Medical and social problems of assisted reproductive technologies from the perspective of pediatrics. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2015; 70(3): 307–314. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1326
 21. Chaabane S., Sheehy O., Monnier P., Bissonnette F., Trasler J.M., Fraser W., Bérard A. Ovarian stimulators, intrauterine insemination, and assisted reproductive technologies use and the risk of major congenital malformations-the AtRISK Study. *Birth Defects Research Part B. Developmental and Reproductive Toxicology* 2016; 107(3): 1361–1347. DOI: 10.1002/bdrb.21178
 22. Iwashima S., Ishikawa T., Itoh H. Reproductive technologies and the risk of congenital heart defects. *Human Fertility (Cambridge, England)* 2017; 20(1): 14–21. DOI: 10.1080/14647273.2016.1254352
 23. Кучеров Ю.И., Стыгар А.М., Жиркова Ю.В., Борисова Н.И. Пренатальный консилиум при пороках развития плода. *Детская хирургия* 2016; 20(4): 211–5. [Kuchеров Yu.I.,

- Styggar A.M., Zhirkova Ju.V., Borisova N.I. Prenatal consilium for fetal malformations. *Detskaya khirurgiya* 2016; 20(4): 211–215. (in Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2016-20-4-211-215
24. Benachi A., Samacki S. Prenatal counselling and the role of the paediatric surgeon. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 240–243. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.002
 25. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петряйкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2018; 2(1–1): 62–66. [Vitkovskaja I.P., Pechatnikova N.L., Petrijajkina E.E., Koltunov I.E. Early detection of congenital and hereditary diseases (neonatal screening, selective screening). Regional experience and development prospects. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* 2018; 2(1–1): 62–66. (in Russ.)]
 26. Волкова Н.С., Аксу Э. Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. *Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения* 2018; 71(4): 154–160. [Volkova N.S., Aksu Je. Rare (orphan) diseases: legal regulation abroad. *Zhurnal zarubezhnogo zakonodatel'stva i sravnitel'nogo pravovedeniya* 2018; 71(4): 154–160. (in Russ.)] DOI: 10.12737/art.2018.4.20
 27. He J., Song P., Kang Q., Zhang X., Hu J., Yang Y. et al. Overview on social security system of rare diseases in China. *Biosci Trends* 2019; 4(13): 314–323. DOI: 10.5582/bst.2019.01209
 28. Harris E. Addressing the needs of Canadians with rare diseases: an evaluation of orphan drug incentives. *J Law Biosci* 2018 31; 3(5): 648–681. DOI: 10.1093/jlb/lsy019
 29. Giugliani L., Vanzella C., Zambrano M.B., Donis K.C., Wal-lau T.K.W., Costa F.M.D. Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil. *Genet Mol Biol* 2019; 1(42): 305–311. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0174
 30. Воинова В.Ю., Школьников М.А., Найговзина Н.Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. *Доктор.Ру* 2018; 148(4): 6–13. [Voinova V.Ju., Shkol'nikova M.A., Najgovzina N.B. Rare (orphan) diseases: legal regulation abroad. *Doktor.Ru* 2018; 148(4): 6–13. (in Russ.)] DOI: 10.12737/art.2018.4.2
 31. Захарова Е., Красильникова Е.И. Орфанные болезни. *Практика педиатра* 2019; 4: 20–26. [Zaharova E., Krasil'nikova E.I. Orphan disease. *Praktika pediatra* 2019; 4: 20–26. (in Russ.)]
 32. Heard J.M., Vrinten C., Schlander M., Bellettato C.M., van Lingen C., Scarpa M. Availability, accessibility and delivery to patients of the 28 orphan medicines approved by the European Medicine Agency for hereditary metabolic diseases in the MetabERN network. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 3. DOI: 10.1186/s13023-019-1280-5
 33. Ларионова В.И., Храмова Е.Г., Никитина А.П., Серебрякова Е.А., Мельникова И.Ю. Роль новых молекулярно-генетических технологий в дифференциальной диагно- стике орфанных болезней у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 161(1): 145–149. [Larionova V.I., Hramova E.G., Nikitina A.P., Serebrjako-va E.A., Mel'nikova I.Yu. New molecular-genetic technol-ogies in differential diagnostics of orphan diseases in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2019; 161(1): 145–149. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-145-149
 34. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Съемицкова Ю.П. Опыт практической подготовки будущих врачей-педиатров по учебной дисциплине по выбору «орфанные за-болевания». *Тихоокеанский медицинский журнал* 2020; 79(1): 85–87. [Martynovich N.N., Barzunova T.V., S'emsh-hikova Yu.P. Experience of practical training of future pedi-atricians in academic discipline of choice «orphan diseases». *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* 2020; 79(1): 85–87. (in Russ.)] DOI: 10.34215/1609-1175-2020-1-85-87
 35. Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. Разработка основан-ной на знаниях системы диагностики орфанных забо-леваний. *Врач и информационные технологии* 2019; 4: 72–78. [Blagosklonov N.A., Kobrinskij B.A. Knowledge-based diagnostic system for orphan diseases development. *Vrach i informatsionnye tekhnologii* 2019; 4: 72–78. (in Russ.)] DOI: 10.37690/1811-0193-2019-4-72-78
 36. Рачинская О.А., Водякова М.А., Мельникова Е.В., Мерку-лов В.А. Терапия генетических заболеваний: актуальные направления разработки биомедицинских клеточных продуктов. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2019; 19(4): 225–232. [Rachinskaja O.A., Vodjako-va M.A., Mel'nikova E.V., Merkulov V.A. Treatment of genet-ic diseases: current trends in the development of biomedical cell products. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, leche-nie* 2019; 19(4): 225–232. (in Russ.)] DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-4-225-232
 37. Brasil S., Pascoal C., Francisco R., Dos Reis Ferreira V., Vi-deira P.A., Valadão A.G. Artificial Intelligence (AI) in Rare Diseases: Is the Future Brighter? *Genes (Basel)* 2019; 10(12): E978. DOI: 10.3390/genes10120978
 38. Karas L. Incentivizing Therapies for Rare Diseases. *JAMA* 2019; 322(5): 464–465. DOI: 10.1001/jama.2019.6954
 39. Blin O., Lefebvre M.N., Rascol O., Micallef J. Orphan drug clinical development. *Therapie* 2020; 75(2): 141–147. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.004
 40. Fetro C., Scherman D. Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality. *Therapie* 2020; 75(2): 157–160. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.006
 41. Guttmacher A.E., Collins F.S. Genomic medicine — a primer. *N Engl J Med* 2002; 347(19): 1512–1520. DOI: 10.1056/NEJMr012240
 42. Kerr K.W., Glos L.J. Effective Market Exclusivity of New Mo-lecular Entities for Rare and Non-rare Diseases. *Pharmaceut Med* 2020; 34(1): 19–29. DOI: 10.1007/s40290-019-00317-9
 43. Lapeyre-Mestre M. The challenges of pharmacoepidemiology of orphan drugs in rare diseases. *Therapie* 2020; 75(2): 215–220. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.013

Поступила: 18.01.21

Received on: 2021.01.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие кон- фликта 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.

Экссудативный средний отит у детей: роль недоношенности и сопутствующей патологии в его формировании. Часть II

И.В. Савенко¹, М.Ю. Бобошко^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Exudative otitis media in children: the role of prematurity and concomitant pathology in its formation. Part II

I.V. Savenko¹, M.Yu. Boboshko^{1,2}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Mechnikov Northwest State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Несмотря на многолетнее изучение проблемы экссудативного среднего отита, многие ее аспекты до настоящего времени не решены. Широкая распространенность патологии у детей и рост заболеваемости, отмечаемый в последние десятилетия, объясняют интерес специалистов к вопросам ее этиологии, которым посвящен обзор литературы. В статье изложены современные взгляды на роль недоношенности, гастроэзофагеального рефлюкса, системного и локального иммунодефицита, нарушений в системе антиоксидантной защиты, мукополисахаридозов, наследственной предрасположенности и ряда других факторов в возникновении экссудативного среднего отита. К сожалению, причину его формирования удается установить не всегда, и это требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований с целью разработки эффективных подходов к этиопатогенетически обоснованному, своевременному и полноценному лечению заболевания для внедрения их в практическую медицину.

Ключевые слова: дети, экссудативный средний отит, этиология, факторы риска.

Для цитирования: Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит у детей: роль недоношенности и сопутствующей патологии в его формировании. Часть II. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 21–27. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-21-27

Despite the long-term study of exudative otitis media, the disease is not well understood. The wide prevalence of exudative otitis media in children and the increase in the incidence during recent decades explain the interest of specialists in the etiology of the disease. The article presents current views on the role of premature birth, gastroesophageal reflux, systemic and local immunodeficiency, disorders in the antioxidant defense system, mucopolysaccharidosis, genetic predisposition, and other factors in otitis media development. Unfortunately, the cause of exudative otitis media cannot always be established, and it requires further experimental and clinical studies in order to develop effective approaches to etiopathogenetically justified, timely and successful treatment of the disease and its implementation in clinical medicine.

Key words: children, exudative otitis media, etiology, risk factors.

For citation: Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in children: the role of prematurity and concomitant pathology in its formation. Part II. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 21–27 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-21-27

Несмотря на многолетнее изучение проблемы экссудативного среднего отита, многие ее аспекты до настоящего времени не решены. Широкая распространенность патологии и рост заболеваемости, отмечаемый в последние десятилетия, объясняют интерес специалистов к вопросам ее этиологии, которым посвящен данный обзор литературы. В предыдущей статье [1] были рассмотрены теории

формирования экссудативного среднего отита, роль вирусной и бактериальной флоры в развитии заболевания, влияние обструкции слуховой трубы, возникающей на фоне новообразований носоглотки, краниофациальных аномалий, хромосомных аберраций, аллергических заболеваний, риносинуситов и аденоидитов.

Причиной развития экссудативного среднего отита у детей может быть *гастроэзофагеальный (ларингофарингеальный) рефлюкс*. При этом нарушении происходит заброс желудочного содержимого проксимально через верхний пищеводный сфинктер. Воздействие рефлюктата на слизистую оболочку гортани и глотки приводит, в том числе, к дисфункции слуховых труб и расстройствам мукоцилиарного клиренса. При этом в образцах отделяемого из среднего уха, полученных при миринготомии, обнаруживаются пепсин, пепсиноген, другие протеолитические ферменты желудочного происхождения,

© Савенко И.В., Бобошко М.Ю., 2021

Адрес для корреспонденции: Савенко Ирина Владимировна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории слуха и речи Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, ORCID: 0000-0002-2374-3005
e-mail: irina@savenko.su

Бобошко Мария Юрьевна — д.м.н., проф., зав. лабораторией слуха и речи Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, проф. кафедры оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0003-2453-523X
197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

а также *Helicobacter pylori*. По данным разных авторов, при хроническом течении экссудативного среднего отита гастроэзофагеальный рефлюкс диагностируется у 55,6–83,7% пациентов [2–4].

Одним из этиологических факторов экссудативного среднего отита может быть *патологический тубарный рефлюкс* (заброс содержимого носоглотки в слуховые трубы), который встречается при гипертрофии или, напротив, возрастной невыраженности трубных валиков, искривлении носовой перегородки, вследствие рецидивирующих и хронических аденоидитов и риносинуситов, при низком расположении устья слуховой трубы, что наблюдается у детей раннего возраста [5].

«Зияющие» слуховые трубы как возможная причина формирования экссудативного среднего отита встречаются при краниофациальных аномалиях, ювенильном боковом амиотрофическом склерозе у недоношенных и незрелых детей, а также детей первого года жизни [6–9]. У младенцев в связи с более горизонтальным, чем у взрослых, расположением слуховых труб нарушается не только вентиляционная, но и их дренажная функции, что при наличии эмбриональной (миксоидной) ткани в полостях среднего уха (у детей первых месяцев жизни) также повышает риск формирования отита.

Высокая частота выявления экссудативного среднего отита у недоношенных детей и детей первого года жизни в последние годы обусловлена внедрением аудиологического скрининга новорожденных и наблюдением детей первых лет жизни, имеющих в анамнезе факторы риска развития тугоухости. Среди всех новорожденных, не прошедших неонатальный аудиологический скрининг, экссудативный средний отит диагностируется у 29–55%, при этом вероятность его развития у недоношенных младенцев выше. Высокая предрасположенность детей раннего возраста к развитию экссудативного среднего отита в первую очередь связана с возрастными анатомическими особенностями слуховых труб, среднего уха в целом, носоглотки [10–12]. У недоношенных детей формированию заболевания в период младенчества способствуют морфофункциональная незрелость ряда систем и органов, в том числе среднего уха и пищеварительного тракта (дети склонны к развитию упорного гастроэзофагеального рефлюкса); несостоятельность факторов системного и локального иммунитета; сопутствующая патология, в том числе двигательные расстройства и нарушения психомоторного развития; травматическое воздействие, связанное с реанимационными мероприятиями в анамнезе, а именно с привлечением пролонгированной интубации и длительной nCPAP-терапии (nasal continuous positive airway pressure — постоянным положительным давлением в дыхательных путях) как метода респираторной поддержки, а также использование назогастральных зондов для энте-

рального питания в отделениях патологии новорожденных [7, 13, 14]. Недостаточность сурфактантной системы организма, которая характерна для глубоко недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, также может способствовать возникновению экссудативного среднего отита на первом году жизни и его рецидивированию и/или хронизации в последующем [14, 15]. Достаточно частой причиной формирования экссудативного отита служит *патология среднего уха* при необоснованном и неадекватном применении антибиотиков, а также недостаточно активной тактике отиатра, неоправданно исключаящей миринготомию при лечении острых средних отитов [6, 16].

Известно, что слуховая труба осуществляет не только вентиляционную и дренажную, но и защитную функции. Существенную роль в развитии экссудативного среднего отита играет *системный и локальный иммунодефицит* с нарушением мукоцилиарного, секреторного и фагоцитарного компонентов защитной функции слизистой оболочки слуховой трубы. Патология иммунитета (дефицит составляющих гуморального и клеточного звеньев, факторов неспецифической защиты) не только способствует манифестации заболевания, но также и играет немаловажную роль в прогрессировании, рецидивировании и хронизации патологического процесса. При этом, по мнению некоторых авторов, при остром течении экссудативного среднего отита в основном активно функционируют механизмы врожденного, а при хронической форме заболевания — адаптивного (приобретенного) иммунитета [17, 18].

Дефицит факторов неспецифической защиты врожденного или приобретенного характера в первую очередь связан с нарушением барьерной функции слизистой оболочки и лимфоидных элементов всего труботимпанального комплекса, которое может быть обусловлено патологией реснитчатого эпителия (первичной или приобретенной, связанной с воздействием различных повреждающих факторов); врожденной мукоцилиарной недостаточностью, проявляющейся снижением продукции сурфактанта, лизоцима, секреторного иммуноглобулина А; нарушением фагоцитарной функции, в том числе детерминированной функциональной неполноценностью нейтрофилов крови [18, 19].

У детей с частым рецидивированием экссудативного отита при исследовании отделяемого из среднего уха обнаруживается уменьшение экспрессии паттерн-распознающих рецепторов (Pattern Recognition receptors, PRRs), в том числе Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR), а также нуклеотидсвязывающего олигомеризующего домена (nucleotide binding oligomerization domain, NOD), запускающих ответ врожденного иммунитета при воспалении. Эти нарушения, в большей степени выраженные при верификации в экссудате бактериальной флоры, свидетельствуют о *недостаточности*

факторов врожденной иммунной защиты у пациентов, предрасположенных к развитию экссудативного среднего отита [20, 21].

Системные нарушения адаптивного (приобретенного) иммунитета, в частности его гуморального звена, у пациентов с упорным течением экссудативного среднего отита проявляются снижением уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови, главным образом IgG и IgA, относительно нормы [22–24]. Дефицит клеточного звена иммунного ответа также рассматривается как один из факторов, обуславливающих предрасположенность к рецидивирующему и хроническому течению заболевания. Он, в частности, может быть связан с низким относительным содержанием клеток CD3+ (Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперов) и CD8+ (цитотоксических Т-лимфоцитов) в периферической крови, а также с функциональной несостоятельностью Т-клеток памяти с фенотипом CD4+, участвующих в запуске синтеза специфических антител и реализации некоторых вариантов иммунной цитотоксичности [17, 24–26].

В формировании экссудативного среднего отита также участвуют цитокины — низкомолекулярные пептиды, которые играют роль медиаторов межклеточного и межсистемного взаимодействия. Цитокины либо способствуют разрешению воспаления в среднем ухе, либо инициируют локальные клеточные и молекулярные реакции, приводящие к необратимым патогистологическим изменениям в слизистой оболочке и подслизистом слое, исходом чего является хроническая форма заболевания [25, 26]. В отличие от острого среднего отита развитие экссудативного отита не сопровождается изменением уровней цитокинов в плазме крови, что свидетельствует об отсутствии системной воспалительной реакции организма при заболевании [27]. Особенности локального цитокинового профиля, которые идентифицируются на основании исследования экссудата и клеток слизистой оболочки среднего уха, отражая активность воспалительного процесса, обуславливают клиническую форму экссудативного среднего отита — острую или хроническую [17, 21, 27]. В развитии острой фазы воспаления при экссудативном среднем отите участвуют главным образом провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , IL-1 β ; интерлейкин-6, IL-6; интерлейкин-8, IL-8; интерлейкин-12, IL-12; интерферон- β , IFN- β ; фактор некроза опухоли альфа, TNF- α). Уровень экспрессии противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10, IL-10; трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra) повышается на поздних стадиях воспаления и по его завершении, что свидетельствует об их участии в процессах репарации поврежденных тканей в среднем ухе [25, 28, 29]. Дисбаланс в системе иммунорегулирующих (противовоспалительных) цитокинов способствует сохранению высоких уровней провоспалительных цитокинов в экссудате в течение

длительного времени, что приводит к переходу острой стадии воспаления в хроническую [28, 29]. Характер иммунного ответа в большинстве случаев генетически детерминирован [30]. В целом высокий уровень провоспалительных цитокинов в экссудате обосновывает необходимость противовоспалительной терапии в рамках лечебных мероприятий при экссудативном среднем отите.

В контексте связи экссудативного отита с дисфункцией иммунной системы следует упомянуть о влиянии на возникновение заболевания дефицита *холекальциферола (витамина D₃)* и *эргокальциферола (витамина D₂)*, уровень которых в крови определяется по содержанию их основного метаболита 25(OH)D. Известно, что, помимо кальциевого обмена, витамин D, рецепторы которого находятся на поверхности всех клеток иммунной системы, влияет на ее функционирование и, соответственно, способствует подавлению воспалительного процесса. В первую очередь от его активности зависит продукция антимикробных пептидов (дефензина, кателицидина и др.). Кроме того, этот витамин нормализует функцию антигенпрезентирующих клеток, в частности макрофагов и моноцитов, индуцируя хемотаксис и фагоцитарную активность. Витамин D также оказывает антипролиферативное действие на клетки CD4+, в том числе ингибирующее воздействие на Th1-зависимую и активирующее — на Th2-зависимую продукцию цитокинов, тем самым изменяя баланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону продукции последних [31, 32]. Недавние исследования показали, что между риском возникновения экссудативного среднего отита и дефицитом витамина D имеется прямая корреляция [33]. Очевидно, что на распространенность патологии существенным образом влияет фактор сезонности — заболевание чаще встречается зимой и осенью, когда уровень 25(OH)D в крови ниже в связи с естественным недостатком инсоляции. Тем не менее при равных прочих условиях у пациентов, страдающих экссудативным средним отитом, уровень 25(OH)D в крови был ниже, чем у испытуемых контрольной группы. Это подтверждало влияние дефицита витамина D на формирование заболевания, а также позволяло прогнозировать его развитие и давало основания рекомендовать препараты витамина D в качестве вспомогательного средства в процессе лечения [34, 35].

Развитию хронического экссудативного среднего отита может способствовать избыточное накопление в тканях среднего уха активных форм кислорода (свободных радикалов) при *дефиците системы антиоксидантной защиты* (окислительном стрессе). Окислительный стресс запускает «метаболический каскад», центральным звеном которого служит перекисное окисление липидов. Избыточные реакции перекисного окисления липидов в условиях пато-

логии оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны, способствуя гибели клеток. Этот процесс сопровождается увеличением уровня продуктов перекисного окисления (пероксидов липидов), в том числе в секрете из среднего уха. Нейтрализация свободных радикалов посредством локального применения антиоксидантов, в частности внеклеточного антиоксидантного фермента глутатиона, приводит к редукции воспалительных изменений при экссудативном среднем отите, что обосновывает целесообразность использования препаратов этой группы в комплексном лечении заболевания [36].

Вопрос *наследственной предрасположенности* к формированию экссудативного среднего отита активно изучается в последнее время. Склонность к развитию заболевания может быть следствием отягощенной аллергологической наследственности, обуславливаясь особенностями цитокинового статуса и регуляции метаболизма муцина в организме [26, 30, 37, 38]. Помимо этого, стало известно, что форма, характер и сила иммунного ответа, определяющие склонность к развитию средних отитов, в том числе экссудативных, также генетически детерминированы [39]. Рассматривается и возможность аутомно-рецессивного типа наследования предрасположенности к развитию экссудативного среднего отита, обусловленного однонуклеотидным полиморфизмом (single nucleotide polymorphism, SNP) генов [40–42].

Следует упомянуть об экссудативном среднем отите, причиной развития которого служит **первичная цилиарная дискинезия**. Это генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутомно-рецессивному типу, в основе которого лежат врожденные дефекты строения ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта и аналогичных структур, приводящие к нарушению их двигательной активности. Наиболее частая, классическая форма первичной цилиарной дискинезии – синдром Зиверта–Картагенера, характеризующийся триадой признаков: обратным расположением внутренних органов (situs viscerum inversus), наличием хронических бронхоэктазов, гипоплазией околоносовых пазух и/или хроническим синуситом. Причиной развития экссудативного среднего отита при этом синдроме служат угнетение мукоцилиарного транспорта и нарушение эвакуации отделяемого из полостей среднего уха. Заболевание у таких пациентов, как правило, протекает хронически, манифестируя на первом году жизни, и продолжается во взрослом возрасте, несмотря на лечение, которое заключается главным образом в длительном шунтировании барабанных полостей [43].

К болезням, провоцирующим возникновение экссудативного среднего отита в раннем детском возрасте, с более высокой частотой, чем в целом в педиатрической популяции, относятся также *мукополисахаридозы*. Они представляют группу редких

наследственных метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов. Различают мукополисахаридозы I типа (синдромы Гурлер, Гурлер–Шейе, Шейе), мукополисахаридозы II типа (синдром Хантера), мукополисахаридозы III, IV, VI и VII типов. Все они наследуются по аутомно-рецессивному типу, за исключением синдрома Хантера (X-сцепленного рецессивного заболевания). Наряду с многообразной клинической картиной, отражающей поражение различных органов и систем, для мукополисахаридозов в 76% случаев характерно наличие отитатрической симптоматики, которая обусловлена вовлечением в патологический процесс среднего уха, а также улитки и реже – ретрокохлеарного и центрального отделов слуховой системы. Рецидивирующие/хронические экссудативные отиты обуславливают наличие выраженного кондуктивного компонента тугоухости, который в ряде случаев маскирует имеющийся сенсоневральный слуховой дефицит. Формированию экссудативного среднего отита при мукополисахаридозах способствуют обструкция слуховой трубы или ее выраженная дисфункция вследствие макроглоссии, отека слизистой оболочки мягкого неба, гиперплазии небных и глоточной миндалин и в редких случаях врожденных аномалий строения среднего уха. Кроме того, возникновение заболевания связано с гиперпродукцией и качественным изменением секрета в барабанной полости, что провоцируется нарушениями обменных процессов. Тугоухость при мукополисахаридозах может носить смешанный (в 32% случаев), кондуктивный (28%), перцептивный (16%) характер, и только у 24% больных слуховая функция не страдает. Лечение экссудативного среднего отита, как правило, направлено на коррекцию основного заболевания, привлечение аденоотонзиллотомии, шунтирования барабанных полостей. Рассматриваются также различные варианты слухопротезирования [44].

Следует отметить, что в абсолютном большинстве случаев возникновению экссудативного среднего отита способствует не один фактор, а сочетание различных вариантов тубарной дисфункции, а также нарушения системного характера. Это может обуславливать как особенности манифестации, так и тяжесть течения заболевания, его склонность к рецидивам и хронизации. Например, у больных с хроническими аденоидитами, сопровождающимися аллергическими ринитами и риносинуситами, риск развития экссудативного среднего отита высокий, как и у пациентов с тубарной дисфункцией и селективным дефицитом секреторных иммуноглобулинов A и G2 [22]. Возможность формирования заболевания существенно возрастает при сочетании риновирусной инфекции (при этом риновирус обнаруживается в экссудате из среднего уха у 40,5% пациентов) и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей [45]. Триггерным фактором развития экссуда-

тивного среднего отита может стать сосуществование острых и хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух с системными вазомоторно-аллергическими изменениями слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Факторами, предрасполагающими к развитию экссудативного среднего отита у детей, могут быть недоношенность и низкая масса тела при рождении; продолжительные роды; искусственное вскармливание, в том числе раннее введение в рацион коровьего молока; посещение детского дневного учреждения; рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей; низкое социально-экономическое положение семьи; избыточная масса тела и ожирение; муковисцидоз; мужской пол; наличие родных старших братьев или сестер с верифицированным экссудативным средним отитом и др. [22, 46, 47]. Некоторые авторы отмечают роль вдыхания табачного дыма (в частности, при пассивном курении) в возникновении заболевания, что подтверждается результатами экспериментальных исследований, проводимых при длительном воздействии этого фактора [46–49].

По мнению большинства исследователей, основной причиной тубарных дисфункций при экссуда-

тивном среднем отите в детском возрасте служат воспалительные процессы в носоглотке, полости носа, околоносовых пазухах. По данным Н.С. Дмитриева и соавт. (1996) [48], экссудативный средний отит наиболее часто встречается у детей в возрасте от 2 до 7 лет, причем обычно ему предшествует острая респираторная инфекция, сопровождающаяся острым ринитом, хронический аденоидит, острый катаральный средний отит. В возрасте от 8 до 15 лет заболевание чаще наблюдается на фоне длительно текущего вазомоторного ринита или хронического риносинусита. Есть сведения, что экссудативный средний отит, впервые «заявив о себе» в детском возрасте, может рецидивировать или приобретать хроническое течение во взрослой жизни [50].

В завершение следует отметить, что, несмотря на все представленные сведения, установить причину формирования экссудативного среднего отита удается не всегда. Это требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований с целью разработки эффективных подходов к этиопатогенетически обоснованному, своевременному и полноценному лечению заболевания для внедрения их в практическую медицину [51].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(4): 32–38. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–32–38 [Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in children: the main causes. Part I. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66(4): 21–38. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–32–38]
2. Рахманова И.В., Солдатский Ю.Л., Матроскин А.Г., Маренич Н.С., Шеламова В.Н. Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании хронического экссудативного среднего отита у детей первого года жизни. Вестник оториноларингологии 2018; 2: 14–16. [Rakhmanova I.V., Soldatskii Yu.L., Matroskin A.G., Marenich N.S., Shelamova V.N. The role of gastroesophageal reflux disease in the development of chronic exudative otitis media. Vestnik otorinolaringologii 2018; 2: 14–16. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201883214-16
3. Boronat-Echeverría N., Aguirre-Mariscal H., Carmolina-Ponce M., Sevilla-Delgado Y., Miceli-Flores R., Kennedy-Padilla A. et al. Helicobacter pylori detection and clinical symptomatology of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with otitis media with effusion. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 87: 126–129. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.06.023
4. Górecka-Tuteja A., Jastrzbska I., Składzień J., Fyderek K. Laryngopharyngeal reflux in children with chronic otitis media with effusion. J. Neurogastroenterol Motil 2016; 22(3):452–458. DOI: 10.5056/jnm16013
5. Гаращенко Т.И., Котов Р.В., Полунин М.М. Эндоскопическая хирургия слуховой трубы и среднего уха у детей с экссудативным средним отитом. Российская оториноларингология 2009; 3 (40): 34–41. [Garashchenko T.I., Kotov R.V., Polunin M.M. Endoscopic auditory tube surgery in children with otitis media with effusion. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2009; 3 (40): 34–41. (in Russ.)]
6. Преображенский Н.А., Гольдман И.И. Экссудативный средний отит. М.: Медицина, 1987; 189 с. [Preobrazhenskii N.A., Gol'dman I.I. Otitis media with effusion. M.: Medicina, 1987; 189. (in Russ.)]
7. Рахманова И.В., Зинкер Г.М., Матроскин А.Г., Котов Р.В., Донин И.М. Патология среднего уха у детей различного гестационного возраста. Вестник Российского государственного медицинского университета 2015; 1: 21–25. [Rahmanova I.V., Zinker G.M., Matroskin A.G., Kotov R.V., Donin I.M. Middle ear pathology in premature infants of different gestational age. Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2015; 1: 21–25. (in Russ.)]
8. Kemalolu Y.K., Goksu N., Ozbiliz N. Otitis media with effusion and craniofacial analysis-II: «Mastoid-middle ear-eustachian tube system» in children with secretory otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1995; 32(1): 69–76. DOI: 10.1016/0165-5876(94)01117-g
9. Adil E., Poe D. What is the full range of medical and surgical treatments available for patients with Eustachian tube dysfunction? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 22(1): 8–15. DOI: 10.1097/moo.0000000000000020
10. Boudewyns A., Declau F., Van der Ende J., Van Kerschaver E. Otitis media with effusion: an underestimated cause of hearing loss in infants. Otol Neurotol 2011; 32(5): 799–804. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31821b0d07
11. Lammens F., Verhaert N., Devriendt K., Debruyne F., Desloovere C. Aetiology of congenital hearing loss: A cohort review of 569 subjects. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77(9): 1385–1391. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.06.002
12. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит у недоношенных детей первых трех лет жизни. Врач 2014; 2: 56–59. [Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in premature infants at the first three years of life. Vrach 2014; 2: 56–59. (in Russ.)]

13. Engel J., Mahler E., Anteunis L., Marres E., Zielhuis G. Why are NICU infants at risk for chronic otitis media with effusion? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 57(2): 137–144. DOI: 10.1016/s0165-5876(00)00462-6
14. Савенко И.В., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Экссудативный средний отит у детей, родившихся недоношенными: этиопатогенез, характер течения и исходы. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2018; 24(4): 27–37. [Savenko I.V., Boboshko M.Yu., Garbaruk E.S. Otitis media with effusion in children born prematurely: etiopathogenesis, course and outcomes. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2018; 24(4): 27–37. (in Russ.)]
15. Zanchetta S., Resende L.A., Bentlin M.R., Rugulo L.M., Trindade C.E. Conductive hearing loss in children with bronchopulmonary dysplasia: a longitudinal follow-up study in children aged between 6 and 24 months. *Early Hum Dev* 2010; 86(6): 385–389. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.006
16. Coates H., Thornton R., Langlands J., Filion P., Keil A.D., Vijayasekaran S., Richmond P. The role of chronic infection in children with otitis media with effusion: evidence for intracellular persistence of bacteria. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138(6): 778–781. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.02.009
17. Очиров Д.Д., Щербик Н.В., Кологривова Е.Н. Дифференциальный подход к лечению экссудативного среднего отита с применением мукозальной иммунокоррекции. *Вестник оториноларингологии* 2012; 5: 65–68 [Ochirov D.D., Shcherbik N.V., Kologrivova E.N. The differential approach to the treatment of exudative otitis media with the use of mucosal immunocorrection. *Vestnik otorinolaringologii* 2012; 5: 65–68. (in Russ.)]
18. Бурмистрова Т.В. Современные этиопатогенетические аспекты экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология* 2004; 1 (8): 25–28. [Burmistrova T.V. Modern etiopathogenetic aspects of otitis media with effusion. *Rossiskaya otorinolaringologiya* 2004; 1(8): 25–28. (in Russ.)]
19. Щербик Н.В., Юнусов Р.Ш., Староха А.В. Плешко Р.И., Кологривова Е.Н., Литвак М.М. и др. Клинико-иммунологические проявления экссудативного среднего отита у детей на фоне иммунокоррекции. *Омский научный вестник. Медицинские науки* 2014; 134(2): 66–69. [Shcherbik N.V., Yunusov R.Sh., Starokha A.V., Pleshko R.I., Kologrivova E.N., Litvak M.M. et al. Clinical and immunological features of otitis media with effusion in children with immunocorrection. *Omskii nauchnyi vestnik. Meditsinskie nauki* 2014; 134(2): 66–69. (in Russ.)]
20. Kim M.G., Park D.C., Shim J.S., Jung H., Park M.S., Kim Y.I. et al. TLR-9, NOD-1, NOD-2, RIG-I and immunoglobulins in recurrent otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(12): 1425–1429. DOI: 10.1016/j.ijporl.2010.09.026
21. Lee H.Y., Kim Y.I., Lee J.W., Byun J.Y., Park M.S., Yeo S.G. Decreased expression of TLR-9 and cytokines in the presence of bacteria in patients with otitis media with effusion. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2013; 6(4): 195–200. DOI: 10.3342/ceo.2013.6.4.195
22. Straetmans M., van Heerbeek N., Sanders E.A., Engel J.A., Schilder A.G., Rijkers G.T. et al. Immune status and Eustachian tube function in recurrence of otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(9): 771–776. DOI: 10.1001/archotol.131.9.771
23. Yeo S.G., Park D.C., Lee S.K., Cha C.I. Relationship between effusion bacteria and concentration of immunoglobulin in serum and effusion fluid in otitis media with effusion patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72(3): 337–342. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.11.005
24. Sharma S.K., Casey J.R., Pichichero M.E. Reduced memory CD 4+ T-cell generation in the circulation of young children may contribute to the otitis-prone condition. *J Infect Dis* 2011; 204(4): 645–653. DOI: 10.1093/infdis/jir340
25. Smirnova M.G., Birchall J.P., Pearson J.P. The immunoregulatory and allergy-associated cytokines in the aetiology of the otitis media with effusion. *Mediators Inflamm* 2004; 13(2): 75–88. DOI: 10.1080/09629350410001688477
26. Smirnova M.G., Birchall J.P., Pearson J.P. Evidence of T-helper cell 2 cytokine regulation of chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 2005; 125(10): 1043–1050. DOI: 10.1080/00016480510035449
27. Skotnicka B., Hassmann E. Proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the middle ear effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72(1): 13–17. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.09.005
28. Zielnik-Jurkiewicz B., Stankiewicz-Szymczak W. Proinflammatory interleukins in middle ear effusion from atopic and non-atopic children with chronic otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 273(6): 1389–1378. DOI: 10.1007/s00405-015-3683-9
29. Zielnik-Jurkiewicz B., Stankiewicz-Szymczak W. Evaluation of the interleukin-1 receptor antagonist and immunoregulatory interleukin-10 in the middle ear in chronic otitis media with effusion in children with and without atopy. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016; 9(2): 104–108. DOI: 10.21053/ceo.2015.00129
30. Ilija S., Goulielmos G.N., Samonis G., Galanakis E. Polymorphisms in IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ and TGF- β 1 genes and susceptibility to acute otitis media in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 2014; 33(5): 518–521. DOI: 10.1097/inf.0000000000000229
31. Иванцова Н.Л., Белякова А.Г., Дмитриевская М.И., Мельникова В.М., Полевик И.В. Участие активного метаболита витамина D в качестве иммуномодулятора гуморального и клеточного иммунного ответа. *Таврический медико-биологический вестник* 2017; 20(3): 152–158. [Ivantsova N.L., Belyakova A.G., Dmitrievskaya M.I., Mel'nikova V.M., Polevik I.V. Participation of active metabolites of vitamin D as the immunomodulator of humoral and cellular immune response. *Tavriskiy mediko-biologicheskij vestnik* 2017; 20(3): 152–158. (in Russ.)]
32. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun* 2017; 85: 78–97. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.07.007
33. Walker R.E., Bartley J., Camargo Jr C.A., Flint D., Thompson J.M.D., Mitchell E.A. Higher serum 25(OH)D concentration is associated with lower risk of chronic otitis media with effusion: a case-control study. *Acta Paediatr* 2017; 106(9): 1487–1492. DOI: 10.1111/apa.13908
34. Asghari A., Bagheri Z., Jalessi M., Salem M.M., Amini E., GhalehBaghi S. et al. Vitamin D levels in children with adenotonsillar hypertrophy and otitis media with effusion. *Iran J Otorhinolaryngol* 2017; 29(90): 29–33. DOI: 10.22038/ijorl.2016.8066
35. Akcan F.A., Dündar Y., Akcan H.B., Uluat A., Cebeci D., Sungur M.A., Ünlü İ. Clinical role of vitamin D in prognosis of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 105: 1–5. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.11.030
36. Testa D., Guerra G., Marcuccio G., Landolfo P.G., Motta G. Oxidative stress in chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 2012; 132(8): 834–837. DOI: 10.3109/00016489.2012.663504
37. Sale M.M., Chen W.M., Weeks D.E., Mychaleckyj J.C., Hou X., Marion M. et al. Evaluation of 15 functional candidate genes for association with chronic otitis media with effusion and/or recurrent otitis media (COME/ROM). *Plos One* 2011; 6(8): e22297. DOI: 10.1371/journal.pone.0022297
38. Samuels T.L., Yan J.C., Khampang P., Dettmar P.W., MacKinnon A., Hong W. et al. Association of gel-forming mucins and aquaporin gene expression with hearing loss, effusion viscosity, and inflammation in otitis media with effusion. *JAMA*

- Otolaryngol. Head Neck Surg 2017; 143(8): 810–817. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.0386
39. Mittal R., Robalino G., Gerring R., Chan B., Yan D., Grati M. et al. Immunity genes and susceptibility to otitis media: a comprehensive review. J Genet Genomics 2014; 41(11): 567–581. DOI: 10.1016/j.jgg.2014.10.003
 40. Allen E.K., Chen W.-M., Weeks D.E., Chen F., Hou X., Matos J.L. et al. A genome-wide association study of chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media identifies a novel susceptibility locus on chromosome 2. J. Assoc Res Otolaryngol 2013; 6(14): 791–800. DOI: 10.1007/s10162-013-0411-2
 41. MacArthur C.J., Wilmot B., Wang L., Schuller M., Lighthall J., Trune D. Genetic susceptibility to chronic otitis media with effusion: candidate gene SNPs. Laryngoscope 2014; 124(5): 1229–1235. DOI: 10.1002/lary.24349
 42. Einarsdottir E., Hafþrén L., Leinonen E., Bhutta M.F., Kenta-la E., Kere J., Mattila P.S. Genome-wide association analysis reveals variants on chromosome 19 that contribute to childhood risk of chronic otitis media with effusion. Sci Rep 2016; 6: 33240. DOI: 10.1038/srep33240
 43. Andersen T.N., Alanin M.C., von Buchwald C., Nielsen L.H. A longitudinal evaluation of hearing and ventilation tube insertion in patients with primary ciliary dyskinesia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 89: 164–168. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.08.011
 44. Zanetti D., Vezzani M., Di Bernardino F., Gasperini S., Parini R. Characterization of hearing loss in children with mucopolysaccharidosis. In: An excursus into hearing loss. Ed.: S. Hatzopoulos, A. Ciorba. London: IntechOpen Limited, 2018: 55–70. DOI: 10.5772/intechopen.74196
 45. Chantzi F.M., Papadopoulos N.G., Bairamis T., Tsiakou M., Bournousouzis N., Constantopoulos A.G. Human rhinoviruses in otitis media with effusion. Pediatr. Allergy Immunol 2006; 17(7): 514–518. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00448.x
 46. Kaya S., Selimoğlu E., Cureoğlu S., Selimoğlu M.A. Relationship between chronic otitis media with effusion and overweight or obesity in children. J Laryngol Otol 2017; 131(10): 866–870. DOI: 10.1017/S002221511700161X
 47. Walker R.E., Bartley J., Flint D., Thompson J.M., Mitchell E.A. Determinants of chronic otitis media with effusion in pre-school children: a case-control study. BMC Pediatrics 2017; 17(1):4. DOI: 10.1186/s12887-016-0767-7
 48. Дмитриев Н.С., Милешина Н.А., Колесова Л.И. Экссудативный средний отит у детей: Метод. рекомендации. М.: Научный центр аудиологии и слухопротезирования, 1996. 22. [Dmitriev N.S., Milieshina N.A., Kolesova L.I. Otitis media with effusion in children: guidelines. M.: Nauchnyy tsentr audiologii i slukhoprotezirovaniya, 1996. 22. (in Russ.)]
 49. Kong S.K., Chon K.M., Goh E.K., Lee I.W., Lee J.W., Wang S.G. Histologic changes in the auditory tube mucosa of rats after long-term exposure to cigarette smoke. Am J Otolaryngol 2009; 30(6): 376–382. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.07.009
 50. Mills R., Hathorn I. Aetiology and pathology of otitis media with effusion in adult life. J Laryngol Otol 2016; 130(5): 418–424. DOI: 10.1017/S0022215116000943
 51. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит. СПб.: Диалог, 2020; 168. [Savenko I.V., Boboshko M. Yu. Otitis media with effusion. SPb.: Dialog, 2020; 168. (in Russ.)]

Поступила: 16.11.21

Received on: 2021.11.16

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.

Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов

С.В. Горбачевский^{1,2}, А.А. Шмальц^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Definition, classification and initial examination of patients

S.V. Gorbachevsky^{1,2}, A.A. Shmalts^{1,2}

¹Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

²Russian Medical Postgraduate Academy, Moscow, Russia

После обсуждения современных определений и классификации легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца, отдельно для каждой из подгрупп рассматриваются характерные клинические симптомы и данные физического исследования. Прогрессивное увеличение легочного сосудистого сопротивления после радикальной коррекции и при малых/сопутствующих дефектах приводит к недостаточному наполнению системного желудочка и прогрессированию симптомов низкого сердечного выброса — одышки, сердцебиения, утомляемости, слабости и снижению толерантности к физической нагрузке. На поздних стадиях из-за транзиторной системной гипотензии присоединяются головокружения, предобморочные состояния и обмороки, а также признаки застойной правожелудочковой недостаточности — периферические отеки, увеличение печени, асцит и набухание шейных вен. При синдроме Эйзенменгера наблюдаются цианоз и признаки системных осложнений — полицитемия, деформация дистальных фаланг пальцев по типу барабанных палочек и часовых стекол, нарушение осанки вследствие остеоартропатии и сколиоза, легочные и парадоксальные системные тромбозы и эмболии, кровотечения, симптомы подагры и холелитиаза, нарушение функции почек. Уже небольшая легочная гипертензия после операции Фонтана обуславливает венозную гипертензию с застойной сердечной недостаточностью, гидротораксом, белководефицитной энтеропатией и пластическим бронхитом, а также недостаточный приток крови к системному желудочку с низким сердечным выбросом, одышкой, сердцебиением, утомляемостью, слабостью и снижением толерантности к физической нагрузке. При всех формах легочной гипертензии могут быть боли в области сердца, кровохарканье, легочные кровотечения, аритмии и отставание в развитии у детей. Осмотр необходимо проводить «с головы до пят». Диагностическая ценность аускультации зависит от сложности приведшего к легочной гипертензии врожденного порока. Пульсоксиметрию следует выполнять отдельно на руках и ногах в состоянии покоя и при физической нагрузке.

Ключевые слова: дети, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, клинические симптомы, физикальное исследование.

Для цитирования: Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 28–37. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–28–37

Having discussed current definitions and classification of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects, the authors consider characteristic clinical symptoms and data of physical examination separately for every subgroup. An increase in pulmonary vascular resistance after radical correction and with small / concomitant defects leads to insufficient filling of the systemic ventricle and the progression of symptoms of low cardiac output, i.e. shortness of breath, palpitations, fatigue, weakness and decreased exercise tolerance. At late stages, due to transient systemic hypotension the patients feel dizziness, lightheadedness and fainting, as well as signs of congestive right ventricular failure — peripheral edema, liver enlargement, ascites and swelling of the cervical veins. The patients with Eisenmenger syndrome develop cyanosis and signs of systemic complications — polycythemia, deformation of the distal phalanges of the fingers like «drumsticks» and «watch glasses», posture disturbance due to osteoarthropathy and scoliosis, pulmonary and paradoxical systemic thrombosis and embolism, bleeding, symptoms of gout and cholelithiasis, impaired renal function. Even mild pulmonary hypertension after Fontaine's surgery causes venous hypertension with congestive heart failure, hydrothorax, protein deficiency enteropathy and plastic bronchitis, as well as insufficient blood flow to the systemic ventricle with low cardiac output, shortness of breath, palpitations, fatigue, weakness and decreased exercise tolerance. All forms of pulmonary hypertension cause pain in the region of the heart, hemoptysis, pulmonary hemorrhage, arrhythmias, and developmental delay in children. The patient shall be examined «from head to toe.» The diagnostic value of auscultation depends on the complexity of the congenital malformation leading to pulmonary hypertension. Pulse oximetry should be performed separately on the arms and legs at rest and exercise.

Key words: children, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, clinical symptoms, physical examination.

For citation: Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Definition, classification and initial examination of patients. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 28–37 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–28–37

Согласно обновленным российским и евразийским клиническим рекомендациям легочная гипертензия — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст. при катетеризации сердца в покое (табл. 1) [1–2]. Прекапиллярная легочная гипертензия (легочная артериальная гипертензия) у пациентов с бивентрикулярной гемодинамикой — состояние, при котором среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт.ст., а легочное сосудистое сопротивление >3 ед. Вуда [1–12]. Посткапиллярная легочная гипертензия при бивентрикулярной гемодинамике — состояние, при котором среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст., а давление заклинивания легочной артерии >15 мм рт.ст. [1–12].

При врожденных пороках с артериовенозным сбросом наличие легочной гипертензии не характеризует морфологические изменения легочных сосудов, а среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст. может иметься как при увеличенном, так и при нормальном легочном сосудистом сопротивлении (рис. 1) [5–13]. Во втором случае легочная гипертензия не сопровождается легочной сосудистой болезнью и после коррекции порока нормализуется. Легочная сосудистая болезнь — состояние, проявляющееся патологическим ремоделированием с уменьшением суммарного внутреннего просвета легочных сосудов [4–17]. Критериями легочной сосудистой болезни при врожденных пороках с бивентрикулярной гемодинамикой служат среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст. и легочное сосудистое сопротивление >3 ед. Вуда.

После операций «обхода» правых отделов сердца (двунаправленный кавопульмональный анастомоз и операция Фонтена) легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен без участия желудочковой нагнетательной камеры и низкое легочное сосудистое сопротивление критически важно. Общепринятого определения легочной гипертензии при унивентрикулярной

гемодинамике нет, легочной же сосудистой болезнью после операций «обхода» правых отделов сердца считают состояние, при котором легочное сосудистое сопротивление >3 ед. Вуда, а средний транспульмональный градиент (среднее давление в легочной артерии минус давление в левом предсердии) >6 мм рт.ст. [4–7, 10–14, 16, 18].

Посткапиллярная легочная гипертензия в зависимости от того, является ли она только следствием передачи повышенного давления из левых отделов сердца или же имеет собственный морфологический субстрат в легочных сосудах, делится на изолированную посткапиллярную и комбинированную пост- и прекапиллярную. При врожденных пороках с бивентрикулярной гемодинамикой изолированная посткапиллярная легочная гипертензия характеризуется легочным сосудистым сопротивлением ≤ 3 ед. Вуда, комбинированная пост- и прекапиллярная — сопротивлением >3 ед. Вуда [1–8, 1–13, 15–19]. Таким образом, у пациентов с изолированной посткапиллярной легочной гипертензией легочной сосудистой болезни нет; последняя отмечается лишь при комбинированной посткапиллярной легочной гипертензии.

Согласно обновленной классификации 6-го Всемирного симпозиума (Ницца, 2018) легочная гипертензия при врожденных пороках сердца включена в 4 основные группы из 5 выделенных (рис. 2) [15, 18, 19]. При легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца, в зависимости от наличия и тяжести легочной сосудистой болезни на дефектах может быть артериовенозный, двунаправленный или веноартериальный (синдром Эйзенменгера) сброс [1–13, 15–19]. Отдельную подгруппу составляет «легочная артериальная гипертензия при малых/сопутствующих дефектах», характеризующаяся тяжелой легочной сосудистой болезнью при дефектах малого размера и несущественно увеличенном легочном кровотоке. Легочная гипертензия может также сохраняться или прогрессировать после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Это возможно при поздней радикальной или паллиативной коррекции, сохраняющихся резидуальных дефектах и обуславливающей легочную гипертензию генетической патологии [5–14, 16–18]. Агрессивные системно-легочные анастомозы (Ватерстоуна—Кули, центральный и др.), наложенные больным с исходно обедненным легочным кровотоком, при длительном функционировании также нередко приводят к легочной сосудистой болезни. Патогенез и клиническое течение легочной артериальной гипертензии при малых/сопутствующих дефектах и резидуальной легочной артериальной гипертензии после радикальной коррекции врожденных пороков сердца схожи с идиопатической гипертензией [3–5, 9–12, 20, 21].

Сегментарная легочная гипертензия возможна при сложных врожденных пороках сердца; она характе-

© Горбачевский С.В., Шмальц А.А., 2021

Адрес для корреспонденции: Горбачевский Сергей Валерьевич — д.м.н., проф., зав. отделением хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, проф. кафедры сердечно-сосудистой хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4193-3320

121552, Москва, Рублевское шоссе, 135

Шмальц Антон Алексеевич — д.м.н., вед. науч. сотр. отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, доц. кафедры сердечно-сосудистой хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-8937-1796.

e-mail: shmaltzanton@inbox.ru

125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

ризуется поражением отдельных долей и/или сегментов легких [4–6, 9–13, 16–18]. После операции Фонтена при циркуляции, обеспечиваемой единственной желудочковой камерой в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен, а давление в системных венах равно давлению

в легочной артерии [4–7, 9–14, 16, 18]. В этих условиях даже небольшое повышение легочного сопротивления приводит к специфическим осложнениям. Полный перечень вызывающих легочную гипертензию врожденных пороков сердца приведен в табл. 2 [10].

На данных первичного обследования — жалобах, анамнезе, результатах физикального исследования,

Таблица 1. Формы легочной гипертензии при бивентрикулярной гемодинамике [1–12].

Table 1. Forms of pulmonary hypertension in biventricular hemodynamics

Определение	Характеристика	Клинические группы ЛГ
ЛГ	• Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	• Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. • ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. • ЛСС ≥ 3 ед. Вуда	1. ЛАГ. 3. ЛГ вследствие патологии легких. 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ. 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами.
Посткапиллярная ЛГ Изолированная посткапиллярная ЛГ Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	• Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. • ДЗЛА > 15 мм рт.ст. ЛСС < 3 ед. Вуда ЛСС ≥ 3 ед. Вуда	1. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца. 2. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами

Примечание. ЛГ — легочная гипертензия; ДЛА — давление в легочной артерии; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

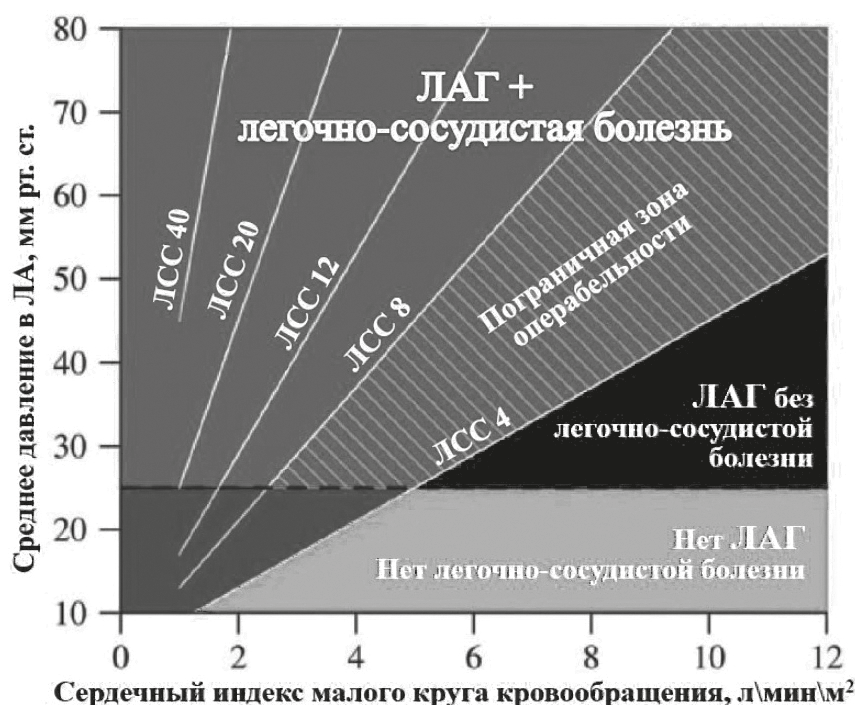


Рис. 1. Взаимосвязь легочного кровотока, среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления у больных с врожденными пороками сердца и лево-правым сбросом [9].

Среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст. может сопровождаться (серая область) или не сопровождаться (черная область) легочной сосудистой болезнью. Пациенты с легочным сосудистым сопротивлением > 8 ед. Вуда обычно рассматриваются как неоперабельные и являются кандидатами на специфическую терапию. У пациентов с легочным сосудистым сопротивлением от 4 до 8 ед. Вуда (серая заштрихованная область) требуется индивидуальная оценка операбельности. У больных с унивентрикулярной гемодинамикой и низким легочным кровотоком после операций «обхода» правых отделов сердца может наблюдаться увеличение легочного сосудистого сопротивления без выраженного повышения давления в легочной артерии (темно-серая область). ЛА — легочная артерия; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Fig. 1. The relationship between pulmonary blood flow, mean pressure in pulmonary artery and pulmonary vascular resistance in patients with congenital heart disease and left-right shunt.

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

- 1.1. Идиопатическая ЛАГ
- 1.2. Наследуемая ЛАГ
- 1.3. Индуцированная лекарствами и токсинами ЛАГ
- 1.4. ЛАГ, ассоциированная с:
 - 1.4.1. Заболеваниями соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.3. Портальной гипертензией

Синдром Эйзенменгера
ЛАГ при лево-правом сбросе
Операбельные
Неоперабельные
ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах
ЛАГ после коррекции ВПС

1.4.4. Врожденными пороками сердца

- 1.4.5. Шистосомозом
- 1.5. ЛАГ с долгосрочным ответом на антагонисты кальция
- 1.6. ЛАГ с явными признаками венозного/капиллярного поражения
- 1.7. Синдром персистирующей ЛГ новорожденных

2. ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца

- 2.1. ЛГ при сердечной недостаточности с сохранной ФВ ЛЖ
- 2.2. ЛГ при сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ
- 2.3. Заболевания клапанов сердца

Стенозы легочных вен
Изолированные
Ассоциированные (с БЛД, недоношенностью)
Трехпредсердное сердце
ТАДЛВ с обструкцией оттока
Митральный/аортальный стеноз
(включая над/подклапанный)
Коарктация аорты

2.4. Врожденные/приобретенные сердечно-сосудистые заболевания с посткапиллярной ЛГ

3. ЛГ при заболеваниях легких/или гипоксемии

- 3.1. Обструктивные заболевания легких
- 3.2. Рестриктивные заболевания легких
- 3.3. Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным/обструктивным характером
- 3.4. Гипоксия без заболеваний легких
- 3.5. Нарушения развития легких

Врожденные
стенозы ЛА

4. ЛГ при обструкции легочных артерий

- 4.1. ХТЭЛГ

4.2. Другая обструкция ЛА

5. ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами

- 5.1. Гематологические нарушения
- 5.2. Системные и метаболические заболевания
- 5.3. Другое

5.4. Сложные ВПС

Сегментарная ЛГ
Отхождение ЛА от ОАП
Отсутствие ЛА
АЛА с ДМЖП и БАЛКА
Гемитрункус
Другое
Единственный желудочек
Неоперабельный
Операбельный
Синдром Ятагана

Рис. 2. Классификация легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца (по материалам 6-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии, Ницца, 2018. [15, 18, 19].

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ТАДЛВ — тотальный аномальный дренаж легочных вен; ЛА — легочная артерия; АЛА — атрезия легочной артерии; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ОАП — открытый артериальный проток; БАЛКА — большая аорто-легочная коллатеральная артерия.

Fig. 2. Classification of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease (based on the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension, Nice, 2018. [15, 18, 19].

пульсоксиметрии, электрокардиографии и рентгенографии грудной клетки строится последующий диагностический алгоритм. Симптомы легочной гипертензии, в частности легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца, часто неспецифичны и маскируются клиническими проявлениями порока.

«Визитной карточкой» врожденных пороков с би- и унивентрикулярной гемодинамикой и массивным артериовенозным сбросом (легочная артериальная гипертензия с сохранением лево-правого сброса и легочная гипертензия при сложных врожденных пороках без стеноза легочной артерии) служат частые бронхолегочные заболевания, связанные с переполнением малого круга кровообращения. Одышка, сердцебиение, утомляемость, слабость и снижение толерантности к физической нагрузке у таких пациентов (в основном детей раннего возраста) связаны с застойной лево- и правожелудочковой недостаточностью и сопровождаются влажными хрипами в легких и увеличением печени [4–6, 8–13, 18, 22, 23]. Одышка инспираторного характера в зависимости от тяжести врожденного порока и легочной гипертензии может

быть выражена в различной степени: от минимальной (при значительной физической нагрузке) до одышки при небольших усилиях и в покое. Приступов удушья не наблюдается. При прогрессировании легочной сосудистой болезни и уменьшении артериовенозного сброса признаки застойной сердечной недостаточности отступают, а частота развития бронхолегочных заболеваний снижается.

Усиление легочного сосудистого сопротивления в отсутствие внутрисердечных коммуникаций (после радикальной коррекции и при пороках с посткапиллярной легочной гипертензией) приводит к недостаточному наполнению системного желудочка и прогрессированию симптомов низкого сердечного выброса — одышки, сердцебиения, утомляемости, слабости и плохой переносимости физической нагрузки [1–6, 8–13, 18, 22–26]. На поздних стадиях из-за транзиторной системной гипотензии присоединяются головокружения, предобморочные состояния и обмороки, а также признаки застойной правожелудочковой недостаточности — периферические отеки, увеличение печени, асцит и набухание шейных вен. Голово-

Таблица 2. Врожденные пороки сердца, вызывающие легочную гипертензию [10]

Table 2. Congenital heart defects causing pulmonary hypertension.

1. ВПС с увеличением притока в малый круг кровообращения <i>Прекапиллярная ЛГ</i>	1.1. ВПС с претрикуспидальным сбросом 1.1.1. Аномальный дренаж легочных вен 1.1.1.1. Частичный аномальный дренаж легочных вен с ДМПП или без него 1.1.1.2. Тотальный аномальный дренаж легочных вен с ДМПП* 1.1.2. ДМПП 1.1.3. Атриовентрикулярный канал, неполная форма* 1.2. ВПС с пострикуспидальным сбросом крови 1.2.1. ДМЖП 1.2.2. ОАП 1.2.3. Дефект аорто-легочной перегородки 1.3. Сложные ВПС с наличием посттрикуспидального сброса крови 1.3.1. Атриовентрикулярный канал, полная форма* 1.3.2. Общий артериальный ствол 1.3.3. Двойное отхождение сосудов от правого/левого желудочка с ДМЖП, и/или ДМПП, и/или ОАП без стеноза ЛА 1.3.4. Транспозиция магистральных сосудов с ДМПП, и/или ОАП, и/или ДМЖП без стеноза ЛА 1.3.5. Сложные комбинированные ВПС со сбросом на уровне перегородок сердца (атриовентрикулярная и вентрикулоартериальная дискордантность, criss-cross сердце и другие с ДМЖП, и/или ДМПП, и/или ОАП без стеноза ЛА) 1.3.6. Функционально единственный желудочек сердца без стеноза ЛА 1.3.6.1. В том числе синдром гипоплазии левых отделов сердца 1.4. ВПС с сегментарным увеличением легочного кровотока 1.4.1. Отхождение правой/левой ветви ЛА от восходящей аорты 1.4.2. Большие аорто-легочные коллатеральные артерии без стенозирования при сложных ВПС 1.4.3. Отхождение ЛА от ОАП или больших аорто-легочных коллатеральных артерий без стенозирования при сложных ВПС Другие ВПС с увеличенным легочным кровотоком Комбинация ВПС с увеличенным легочным кровотоком
2. ВПС с затруднением оттока из малого круга кровообращения <i>Посткапиллярная ЛГ</i>	2.1. Стеноз и/или гипоплазия легочных вен 2.2. Трехпредсердное сердце 2.3. Врожденный порок (стеноз и/или недостаточность) системного атриовентрикулярного клапана 2.4. Рестриктивное межпредсердное сообщение при атрезии артериального атриовентрикулярного клапана или порок артериального атриовентрикулярного клапана (стеноз и/или недостаточность) у больных с унивентрикулярной гемодинамикой 2.5. Врожденный порок (стеноз и/или недостаточность) аортального клапана 2.6. Коарктация, гипоплазия или перерыв дуги аорты 2.7. Патология системного желудочка при ВПС 2.7.1. Гипоплазия системного желудочка 2.7.2. Фиброэластоз эндокарда системного желудочка 2.7.3. Выраженная гипертрофия системного желудочка 2.7.4. Длительное функционирование морфологически правого желудочка в условиях системной циркуляции 2.7.5. Выраженное вторичное снижение функциональной способности системного желудочка при ВПС 2.7.5.1. при патологии коронарных артерий (аномальное отхождение коронарных артерий от ЛА, коронаро-сердечные и коронаро-легочные фистулы и др.) 2.7.5.2. при патологии коронарных вен (стеноз или атрезия коронарного синуса и др.) 2.7.5.3. вторичное снижение функциональной способности системного желудочка вследствие других ВПС 2.8. Кардиомиопатия, развившаяся пренатально 2.9. Новообразования с обструкцией левых отделов сердца, развившиеся пренатально 2.10. ВПС с сегментарным затруднением оттока из малого круга кровообращения 2.10.1. Стеноз части легочных вен или коллектора с частичным аномальным дренажем легочных вен 2.11. Другие ВПС с затруднением оттока из малого круга кровообращения 2.12. Комбинация ВПС с затруднением оттока из малого круга кровообращения
3. Комбинированные ВПС с увеличением притока и затруднением оттока из малого круга кровообращения	

Примечание. * — помимо прекапиллярного может иметься посткапиллярный компонент легочной гипертензии. ВПС — врожденный порок сердца; ЛГ — легочная гипертензия; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ОАП — открытый артериальный проток; ЛА — легочная артерия.

кружения и обмороки обычно возникают при физической нагрузке и обусловлены падением системного артериального давления (из-за недостаточного увеличения сердечного выброса при неадекватном наполнении системного желудочка) и гипоксией мозга (рис. 3) [27]. Обычно обмороки продолжаются 2–5 мин, иногда до 20–25 мин и купируются самопроизвольно [2, 22, 24, 28]. У больных с внутрисердечными коммуникациями (синдром Эйзенменгера и отчасти легочная артериальная гипертензия при малых/сопутствующих дефектах) указанные симптомы выражены в меньшей степени или развиваются позже [5, 10–12].

При синдроме Эйзенменгера наблюдается цианоз и признаки системных осложнений — полицитемия, деформация дистальных фаланг пальцев по типу барабанных палочек и часовых стекол, нарушение осанки вследствие остеоартропатии и сколиоза, легочные и парадоксальные системные тромбозы и эмболии, кровотечения, симптомы подагры и холелитиаза, нарушение функции почек и др. [4–6, 8–13, 18, 22, 23, 25, 29–31]. При повышении легочного сосудистого сопротивления и снижении легочного кровотока у пациентов с исходно цианотичными врожденными пороками (с би- или унiventрикулярной гемодинамикой) гипоксемия и ее системные осложнения прогрессируют.

При «синих» врожденных пороках и синдроме Эйзенменгера имеется центральный цианоз, который обусловлен десатурацией артериальной крови вследствие ее внутрисердечного веноартериального шунта. Центральный цианоз лучше заметен в хорошо васкуляризованных тканях — на губах и слизистых оболочках. Другая причина центрального цианоза — недостаточная оксигенация крови при заболеваниях легких и легочных сосудов [32].

Периферический цианоз, или акроцианоз, возникающий при нормальном насыщении кислородом артериальной крови, вызван повышенной экстракцией кислорода тканями и наблюдается при низком сердечном выбросе (в том числе при легочной гипертензии) и/или при спазме периферических сосудов [32]. Периферический цианоз лучше заметен в тканях с замедленным кровотоком — дистальных частях конечностей, часто холодных и липких.

На визуальное восприятие цианоза абсолютное содержание неоксигенированного гемоглобина артериальной крови влияет в большей степени, чем отношение концентраций оксигенированного и неоксигенированного гемоглобина. Поэтому при одинаковом насыщении крови кислородом у пациентов с анемией цианоз заметен в меньшей степени, а с полицитемией — в большей [32].

Синдром Эйзенменгера при открытом артериальном протоке сопровождается дифференцированным цианозом с нормальным насыщением крови кислородом на руках и сниженным на ногах [5, 9–12, 22, 23, 25, 29–34]. Дифференцированный цианоз — пожа-

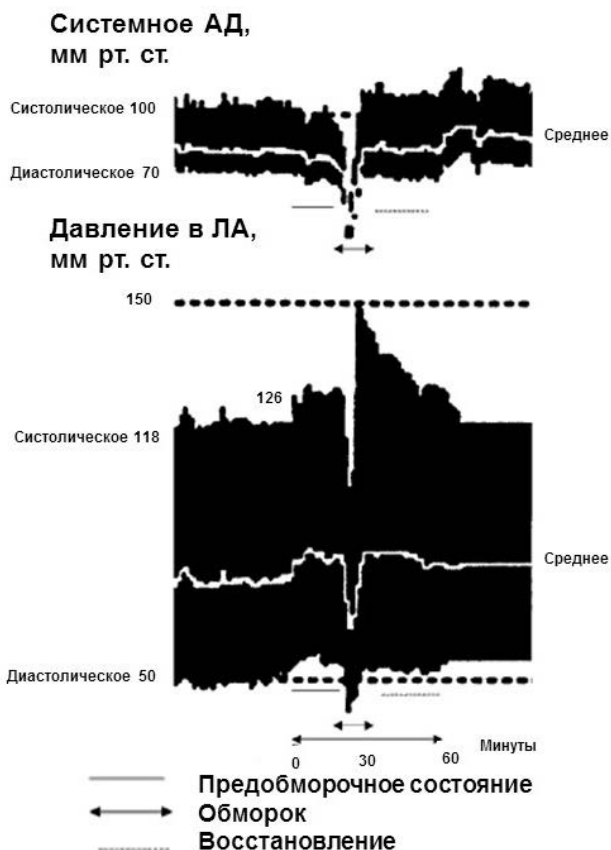


Рис. 3. Длительный инвазивный мониторинг давления с катетеризацией легочной артерии через яремную вену и лучевую артерию у пациентки с идиопатической легочной гипертензией [27].

Во время предобморочного состояния повышалось давление в легочной артерии и постепенно снижалось системное АД, во время обморока падали системное АД и давление в легочной артерии; фаза восстановления сопровождалась повышением как АД, так и давления в легочной артерии с последующим возвращением к исходному. ЛА — легочная артерия; АД — артериальное давление.

Fig. 3. Invasive pressure monitoring with pulmonary artery catheterization through the jugular vein and radial artery in a patient with idiopathic pulmonary hypertension.

луй, единственный патогномичный клинический симптом, позволяющий не только получить данные, подтверждающие легочную гипертензию и/или врожденный порок сердца, но и с высокой вероятностью поставить диагноз при первичном обследовании (исключив предуктальную коарктацию аорты). Синдром Эйзенменгера при транспозиции магистральных артерий и аномалии Тауссиг–Бинга с открытым артериальным протоком приводит к обратному дифференцированному цианозу — большим насыщением крови кислородом на ногах и меньшим — на руках [32].

У пациентов с тяжелой легочной сосудистой болезнью, но сохраняющимся минимальным артериовенозным сбросом цианоз в покое может отсутствовать и возникать при физической нагрузке из-за реверсии сброса. В этом случае обычно имеется полицитемия [5, 9–12, 22, 29–32]. При врожденных

пороках сердца с посткапиллярной легочной гипертензией из-за застойных явлений в легких в ночные часы могут нарастать одышка, наблюдаться ортопноэ и непродуктивный кашель [2, 4, 22, 24].

После операции Фонтена даже небольшая легочная гипертензия обуславливает, с одной стороны, венозную гипертензию с застойной сердечной недостаточностью, гидротораксом, белководефицитной энтеропатией и пластическим бронхитом, с другой стороны — недостаточный приток крови к системному желудочку с низким сердечным выбросом, одышкой, сердцебиением, утомляемостью, слабостью и снижением толерантности к физической нагрузке [5, 6, 8, 10–12, 13, 18, 23, 32].

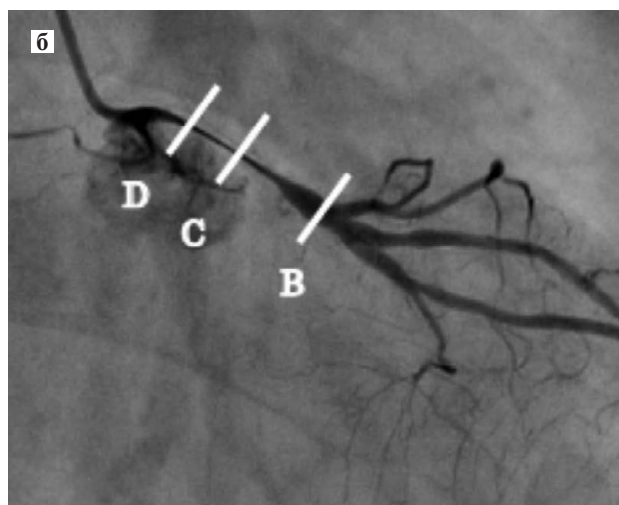


Рис. 4. Сдавление левой коронарной артерии расширенным легочным стволом у пациентки с дефектом межпредсердной перегородки, легочной артериальной гипертензией и стенокардией [35].

а — компьютерная томограмма, б — селективная коронарограмма. РА — легочная артерия; В, С, D — компрессия ствола левой коронарной артерии на различных уровнях.

Fig. 4. Compression of the left coronary artery by the dilated pulmonary trunk in a patient with atrial septal defect, pulmonary arterial hypertension and angina pectoris. а — computed tomography, б — selective coronary angiography.



Рис. 5. Причины кровохарканья у больных с легочной гипертензией при врожденных пороках сердца.

а — аорто-легочные коллатеральные артерии (указаны стрелками) [38]; б — гигантские аневризмы ветвей легочной артерии с внутрисосудистым тромбозом [10].

Fig. 4. Causes of hemoptysis in patients with pulmonary hypertension with congenital heart disease.

а — aorto-pulmonary collateral arteries (indicated by arrows) [38]; б — giant aneurysms of the branches of the pulmonary artery with intravascular thrombosis [10].

так и сдавление левой коронарной артерии дилатированным легочным стволом (рис. 4) [1–3, 24, 35, 36].

При длительно существующей легочной гипертензии нередко наблюдаются кровохарканье и легочные кровотечения, обусловленные разрывом патологических легочных коллатеральных артерий из большого круга кровообращения (рис. 5) [2, 5, 10–12, 22, 24, 37, 38]. Другая причина кровохарканья — инфаркты легкого вследствие тромбоза аневризматически расширенных легочных артерий при низкой скорости кровотока [10, 22, 24, 39].

Возможны также сдавление дилатированными легочными артериями возвратного гортанного нерва (с охриплостью голоса), бронхов, ткани легких и верхней полой вены с соответствующей клинической картиной [32, 40, 41]. Разрыв легочных артерий может привести к смерти. Во всех подгруппах длительно существующей легочной гипертензии из-за гипертрофии и дилатации правых отделов сердца могут наблюдаться аритмии [1, 4, 9, 22]. Следствием недостаточности кровообращения служит отставание в развитии у детей [4, 9, 22].

Легочный гипертензионный криз у пациентов с легочной гипертензией — быстрое и относительно длительное повышение легочного сосудистого сопротивления, как правило обусловленное различными провоцирующими факторами — физической нагрузкой, стрессом, гиповолемией и др. Снижение легочного кровотока и сердечного выброса, нарастание гипоксемии, гипоперфузия и гипоксия тканей при легочном гипертензионном кризе иногда сопровождается потерей сознания. Легочный гипертензионный криз может длиться несколько часов и суток, купироваться самостоятельно, после лечения или привести к летальному исходу [3, 5, 10–12, 24].

В случае если легочный гипертензионный криз развивается у пациента с внутрисердечными коммуникациями, на последних появляется или усиливается веноартериальный сброс, что в известной мере предотвращает недостаточную преднагрузку системного желудочка, системную гипотензию и критическое ухудшение состояния ценой нарастания гипоксемии [5, 10–12]. Наличие и возможность увеличения веноартериального сброса обеспечивают большую продолжительность жизни пациентов с синдромом Эйзенменгера, чем при резидуальной легочной гипертензии [42].

Анамнез заболевания должен включать исчерпывающие сведения о врожденном пороке сердца, хирургических и эндоваскулярных операциях, их результаты, протоколы обследований, сведения о медикаментозной терапии и сопутствующих заболеваниях [1–5, 8–13, 18, 22, 23–26]. У пациентов с врожденными пороками, предполагающими массивный артериовенозный сброс, необходимо выяснить динамику частоты и тяжести бронхолегочных заболеваний, у больных с синдромом Эйзенменгера и исходно цианотичными пороками — сроки появления гипоксемии и ее осложнений. Необходимо оценить или исключить вклад других причин легочной гипертензии: недоношенности и низкой массы тела при рождении, генетической патологии, заболеваний соединительной ткани, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, приема лекарственных средств и токсинов, пребывания в высокогорье, заболеваний легких, венозных тромбозов и др. [1–5, 9–12, 24–26, 32].

При физикальном исследовании определяют симптомы как легочной гипертензии, так и врожденного порока сердца. Осмотр необходимо проводить «с головы до ног» [1–5, 9–12, 23–26, 32], обращая внимание на следующее:

- общий вид и состояние питания;
- признаки генетических синдромов и системных заболеваний;
- цвет кожи;
- деформация дистальных фаланг пальцев по типу барабанных палочек и часовых стекол на руках и ногах;
- частота дыхания и одышка;
- деформация грудной клетки (сердечный горб и др.) и позвоночника, шрамы от предшествующих хирургических вмешательств;
- увеличение и форма живота;
- периферические отеки;
- расширение и пульсация яремных и других вен.

При пальпации у детей и худощавых взрослых можно определить сердечный толчок (при нормальном расположении сердца — в левой парастеральной области) и эпигастральную пульсацию, создаваемые увеличенным правым желудочком [1–5, 9–12, 23–26, 32]. В случае правожелудочковой недостаточности пальпаторно определяются периферические отеки, увеличение печени и асцит.

Диагностическая ценность аускультации зависит от сложности приведшего к легочной гипертензии порока [1–5, 9–12, 23–26, 32, 43, 44]. При нормально сформированном сердце и «простых» дефектах по мере прогрессирования гипертензии усиливается акцент II тона над легочной артерией (за счет усиления звука закрытия легочного клапана), появляются и прогрессируют систолический шум трикуспидальной недостаточности (из-за дилатации фиброзного кольца и высокого давления в правом желудочке) и диастолический шум недостаточности клапана легочной артерии (из-за дилатации легочного кольца и высокого давления в легочной артерии). Диастолический шум недостаточности клапана легочной артерии — шум Грэхема—Стилла — выслушивается во втором-третьем межреберье слева от грудины, начинается сразу после II тона, характеризуется как тихий, «дующий», убывающий и не проводится, в отличие от шума аортальной недостаточности, в правую парастеральную область.

При прогрессировании легочной сосудистой болезни у пациентов с посттрикуспидальными дефектами ослабевает и может практически исчезнуть систолический шум легочной артерии, усиливается шум Грэхема—Стилла. При прогрессировании легочной гипертензии усиливается акцент II тона над легочной артерией (за счет усиления звука закрытия легочного клапана), появляются и прогрессируют систолический шум трикуспидальной недостаточности (из-за дилатации фиброзного кольца и высокого давления в правом желудочке) и диастолический шум недостаточности клапана легочной артерии (из-за дилатации легочного кольца и высокого давления в легочной артерии). Диастолический шум недостаточности клапана легочной артерии — шум Грэхема—Стилла — выслушивается во втором-третьем межреберье слева от грудины, начинается сразу после II тона, характеризуется как тихий, «дующий», убывающий и не проводится, в отличие от шума аортальной недостаточности, в правую парастеральную область.

При прогрессировании легочной сосудистой болезни у пациентов с посттрикуспидальными дефектами ослабевает и может практически исчезнуть систо-

лический шум сброса (отражающий градиент давления между левыми и правыми камерами сердца) и расщепление II тона сердца (отражающее запоздалое закрытие легочного клапана по сравнению с аортальным при легочной гиперволемии) [4, 5, 9–12, 32, 43, 44]. Другие аускультативные признаки – систолический щелчок (отражает бросок крови в расширенную легочную артерию в систолу), III и IV тоны сердца (отражают правожелудочковую недостаточность).

Выделить признаки легочной гипертензии из аускультативных данных сложных врожденных пороков

(при аномалиях отхождения, расположения или атрезии магистральных артерий, единственном желудочке сердца и др.) достаточно сложно. Аускультация легких у больных с прекапиллярной легочной гипертензией обычно не выявляет изменений, у больных с посткапиллярной гипертензией могут выслушиваться мелкопузырчатые хрипы [1–3, 24].

Пульсоксиметрию у пациентов с легочной гипертензией необходимо проводить отдельно на руках и ногах в состоянии покоя и при физической нагрузке [4, 5, 9–12, 22, 32].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1. Ссылка доступна на 02.07.2021. [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1. (in Russ.)]
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии, 2019. Евразийский кардиологический журнал 2020; 1: 78–124. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2019. *Evrasiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2020; 1: 78–124. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002
3. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67–119. DOI: [org/10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317)
4. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации, 2017. Доступно по ссылке: https://dzhmao.ru/spez/klin_recom/neonatologiya/legochnGiper.pdf. [Pulmonary hypertension in children. Russian clinical guidelines, 2017. Ссылка доступна на 02.07.2021. Available at: https://dzhmao.ru/spez/klin_recom/neonatologiya/legochnGiper.pdf. (in Russ.)]
5. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца, у детей. Российские клинические рекомендации, 2018. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/50_1. Ссылка доступна на 02.07.2021. [Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart diseases in children. Russian clinical guidelines, 2018. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/50_1. (in Russ.)]
6. Kozlik-Feldmann R., Hansmann G., Bonnet D., Schranz D., Apitz C., Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPH-VD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102(Suppl 2): ii42–48. DOI: [org/10.1136/heartjnl-2015-308378](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308378)
7. Apitz C., Hansmann G., Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102(Suppl 2): ii23–29. DOI: [org/10.1136/heartjnl-2014-307340](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307340)
8. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L., Ivy D.D., Adatia I., Chung W.K. et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132(21): 2037–2099. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000329
9. Dimopoulos K., Wort S.J., Gatzoulis M.A. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J* 2014; 35(11): 691–700. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv437
10. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. Москва: ООО «Кедр», 2018; 91. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Plotnikova L.R. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Moscow; ООО «Кедр», 2018; 91. (in Russ.)]
11. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Л.А. Бокерия, К.В. Шаталов (ред.). Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016; 833–850. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart defects. In: L.A. Bockeria, K.V. Shatalov (eds.). *Pediatric cardiac surgery. A guide for doctors*. Moscow, 2016; 833–850. (in Russ.)]
12. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2017; 59 (2): 135–147. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults (clinical guidelines). *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2017; 59 (2): 135–147. (in Russ.)]. DOI: 10.24022/0236-2791-2017-59-2-135-147
13. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., Apitz C., Austin E.D., Bonnet D. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(9): 879–901. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.022
14. Cerro M.J., Abman S., Diaz G., Freudenthal A.H., Freudenthal F., Harikrishnan S. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011; 1(2): 286–298. DOI: [org/10.4103/2045-8932.83456](https://doi.org/10.4103/2045-8932.83456)
15. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., Denton C.P., Gatzoulis M.A., Krowka M. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018

16. Kaemmerer H., Apitz C., Brockmeier K., Eicken A., Gorenflo M., Hager A. et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 79–88. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.078
17. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., Diller G.P. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021; 42(6): 563–645. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa554
18. Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., Beghetti M., Bonnet D., Haworth S. et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801916. DOI: 10.1183/13993003.01916-2018
19. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D34–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
20. D'Alto M., Diller G.P. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart* 2014; 100(17): 1322–1328. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305574
21. Brida M., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart* 2018; 104(19): 1568–1574. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312106
22. Легочная гипертензия у детей. Под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. М.: Актелion фармасьютикалз, 2013; 416. [Pulmonary hypertension in children. Editors L.A. Bockeria, S.V. Gorbachevsky, M.A. Shkolnikova. Moscow: Aktelion farmasyutikalz, 2013; 416. (in Russ.)]
23. Lammers A.E., Apitz C., Zartner P., Hager A., Dubowy K.O., Hansmann G. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102(Suppl 2): ii1–13. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307792
24. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк. Москва: Практика, 2015; 928. [Pulmonary hypertension. Editors I.E. Chazova, T.V. Martynyuk. Moscow: Praktika, 2015; 928. (in Russ.)]
25. Rosenzweig E.B., Barst R.J. Clinical management of patients with pulmonary hypertension. In: Allen H.D., Driscoll D.J., Shaddy R.E., Feltes T.E. eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents including the Fetus and Young Adult*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2008; 1355–1370. DOI: 10.1001/jama.2008.782
26. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R., Gopalan D., Khanna D., Manes A. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801904. DOI: 10.1183/13993003.01904-2018
27. Mikhail G.W., Gibbs J.S., Yacoub M.H. Pulmonary and systemic arterial pressure changes during syncope in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104(11): 1326–1327. DOI: 10.1161/hc3601.095274
28. Moledina S., Hislop A.A., Foster H., Schulze-Neick I., Haworth S.G. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96(17): 1401–1416. DOI: 10.1136/hrt.2009.182378
29. Dimopoulos K., Prapa M., Gatzoulis M. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. In: *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*. Cham: Springer, 2013; 368. DOI: 10.1007/978-1-4471-4619-3-182
30. Kaemmerer H., Koichiro N., Oechslin E., Ewert P., Webb G.D., Hess J. Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease: Eisenmenger's Syndrome – A Global Perspective. 1-st edition. Bremen: UNI-MED, 2013; 95
31. Oechslin E., Mebus S., Schulze-Neick I., Niwa K., Trindade P.T., Eicken A. et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6(4): 363–372. DOI: 10.2174/157340310793566127
32. Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. Editors Dimopoulos K., Diller G.P. Springer, 2017; 368. DOI: 10.1007/978-3-319-46028-4
33. Labombarda F., Kerros H., Grollier G. Eisenmenger syndrome due to a large ductus arteriosus. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103(11–12): 623–625. DOI: 10.1016/j.acvd.2010.02.004
34. Dimopoulos K. Eisenmenger syndrome in an adult patient with a large patent ductus arteriosus. *Eur Respir Rev* 2013; 22(130): 558–564. DOI: 10.1183/09059180.00007013
35. Ikegami R., Ozaki K., Ozawa T., Hirano S., Ito M., Minamino T. Percutaneous Coronary Intervention for a Patient with Left Main Coronary Compression Syndrome. *Intern Med* 2018; 57(10): 1421–1424. DOI: 10.2169/internalmedicine.9534-17
36. Butera G., Mansour N.B., De Marco F. Emergency trans-catheter coronary intervention for left main compression secondary to pulmonary hypertension in a 4-year-old child. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(1): 105–107. DOI: 10.1002/ccd.27796
37. Mamas M.A., Clarke B., Mahadevan V.S. Embolisation of systemic-to-pulmonary collaterals in patients with the Eisenmenger reaction presenting with haemoptysis. *Cardiol Young* 2008; 18(5): 528–531. DOI: 10.1017/S1047951108002680
38. Larici A.R., Franchi P., Occhipinti M., Contegiacomo A., del Ciello A., Calandriello L. et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn Interv Radiol* 2014; 20(4): 299–309. DOI: 10.5152/dir.2014.13426
39. Broberg C., Ujita M., Babu-Narayan S., Rubens M., Prasad S.K., Gibbs J.S. et al. Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart* 2004; 90(11): e63. DOI: 10.1136/hrt.2004.039198
40. Placik B., Rodbard S., McMahon J., Swaroop S. Pulmonary artery dissection and rupture in Eisenmenger's syndrome. *Vasc Surg* 1976; 10(2): 72–80. DOI: 10.1177/153857447601000203
41. Areco D., Pizzano N. Pulmonary artery dissection: echocardiographic findings and diagnosis. *Echocardiography* 2003; 20(4): 375–377. DOI: 10.1046/j.1540-8175.2003.03044.x
42. Manes A., Palazzini M., Leci E., Bacchi Reggiani M.L., Branzi A., Galié N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014; 35(11): 716–724. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu072
43. Алмазов В.А., Салимянова А.Г., Шляхто Е.В., Клаусс Г. Аускультация сердца. Санкт-Петербург: Издательство СПбГМУ, 1996; 232. [Almazov V.A., Salimyanova A.G., Shlyakhto E.V., Klauss G. Auscultation of the heart. St. Petersburg: publishing house SPbGMU, 1996; 232. (in Russ.)]
44. Кассирский Г.И. Фонокардиография при врожденных пороках сердца. Ташкент: Медицина УзССР, 1972; 200. [Kassirsky G.I. Phonocardiography for congenital heart defects. Tashkent: Meditsina UzSSR, 1972; 200. (in Russ.)]

Поступила: 25.03.21

Received on: 2021.03.25

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.

Патогенетическая взаимосвязь микробиоты ротовой полости и ожирения у детей и подростков

Ю.Г. Самойлова¹, О.А. Олейник¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, Е.В. Саган¹, Н.С. Денисов¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

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

Pathogenetic relationship of oral microbiota and obesity in children and adolescents

Yu.G. Samoilova¹, O.A. Oleynik¹, D.A. Kudlay^{2,3}, E.V. Sagan¹, N.S. Denisov¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²NRC Institute of Immunology FMBA, Moscow, Russia;

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

В представленном обзоре обобщены данные зарубежных исследований о связи таксономического разнообразия микробиоты ротовой полости и изменений ее состава с развитием компонентов метаболического синдрома при ожирении у детей. Эта информация представляет научный интерес с точки зрения поиска новых мишеней и возможных способов консервативного воздействия с целью предотвращения и терапии ожирения через поддержание микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дети и подростки, детское ожирение, сахарный диабет 2-го типа, микробиота, метаболическая активность, микробиом полости рта.

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Саган Е.В., Денисов Н.С. Патогенетическая взаимосвязь микробиоты ротовой полости и ожирения у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 38–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-38-41

The review summarizes the data of foreign studies on the relationship of the taxonomic diversity of the oral microbiota and changes in its composition with the development of the metabolic syndrome in children with obesity. This information is of scientific interest from the point of view of the search for new targets and possible ways of conservative treatment in order to prevent and treat obesity through maintaining the microflora of the gastrointestinal tract.

Key words: children and adolescents, children's obesity, type 2 diabetes mellitus, microbiota, metabolic activity, oral microbiome.

For citation: Samoilova Yu.G., Oleynik O.A., Kudlay D.A., Sagan E.V., Denisov N.S. Pathogenetic relationship of oral microbiota and obesity in children and adolescents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 38–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-38-41

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Самойлова Юлия Геннадьевна — д.м.н., зав. кафедрой детских болезней, проф. кафедры эндокринологии и диабетологии, рук. центра клинических исследований Сибирского государственного медицинского университета; глав. специалист Департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике, ORCID: 0000-0002-2667-4842 e-mail: samoilova_y@inbox.ru

Олейник Оксана Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры эндокринологии и диабетологии, эксперт центра клинических исследований Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2915-384X

Саган Елена Викторовна — асс. кафедры детских болезней Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5434-4429

Денисов Никита Сергеевич — ст. лаборант кафедры общей биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1025-1674 634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д.м.н., проф. кафедры фармакологии Института фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; вед. науч. сотр. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 Государственного научного центра Института иммунологии ФМБА России, ORCID: 0000-0003-1878-4467

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Ожирение — хронический воспалительный процесс, вызывающий метаболические осложнения и влияющий на весь организм [1–3]. Недавно было доказано, что в развитии связанного с ожирением метаболического воспаления дополнительно участвуют иммунная система кишечника и бактерии, рост которых изменяется, в том числе под влиянием нездорового питания, и может представлять собой терапевтические мишени для коррекции [2, 4]. Роль микробиоты кишечника в ожирении частично определяют по результатам обсервационных исследований, в которых отмечается дисбиоз у лиц, страдающих ожирением, по сравнению с лицами с нормальной массой тела при перекрестной оценке. Имеется достаточно данных о связи ожирения и нарушения микробиоты у взрослых людей, но о детях такие данные только начинают накапливаться.

На современном этапе изучается состав микробиоты не только кишечника, но и других биотопов (локусов) в организме человека, и появляются все больше работ, в которых исследуется связь изменения микробиома полости рта с развитием ожирения [5]. Например, в бактериальном микробиоме грудного

молока и детской слюны у мексикано-американских женщин и детей с низким уровнем дохода *Streptococcus* доминировали как в грудном молоке, так и в слюне у большинства субъектов [6]. *Staphylococcus* обнаруживался преимущественно в пробах молока, в то время как *Prevotella* был более распространен в детской слюне. Статистически значимых взаимосвязей между материнским и детским микробиомами или между детским микробиомом и индексом массы тела ребенка не наблюдалось. Тем не менее повышенный индекс массы тела перед беременностью коррелировал как с более низким содержанием *Streptococcus*, так и с более высоким микробным разнообразием в грудном молоке. Оценки разнообразия были в значительной степени похожи на данные других когорт или детей из семей с низким уровнем дохода. Эти данные могут послужить основой для будущих исследований, направленных на выяснение связи между микробиотой в раннем возрасте и здоровьем детей.

Работа J. Troisi и соавт. [7] показала, что детское ожирение и связанные с ним заболевания печени и метаболический синдром, по-видимому, имеют четкие метаболические характеристики состава секрета слюнных желез. В этом пилотном исследовании были получены данные о метаболитах, участвующих в обмене энергии, аминокислот и органических кислот, а также о метаболизме кишечных бактерий, возможно, отражающем диету, показаны пути синтеза жирных кислот и строгое взаимодействие между микробиотой и кишечными метаболитами. Более того, это первое исследование, которое продемонстрировало потенциальную пользу слюны для определения метаболической характеристики детского ожирения и связанных с ним гепатометаболических сопутствующих заболеваний. В обзоре, предложенном I. Roa и соавт. [8], представлены современные точки зрения относительно влияния ожирения на здоровье слюнных желез и обсуждается связь между ожирением и разрушением зубов, такими заболеваниями, как пародонтоз и ксеростомия. Ожирение в детском и подростковом возрасте считается наиболее распространенным нарушением питания, при котором пищевое поведение представляет собой один из важных факторов влияния. Многие аспекты влияют на пищевое поведение, но вкус считается основным предиктором. Имеющиеся данные литературы о корреляции ожирения, вкусовой чувствительности и поведенческих настроений, таких как пищевая неофобия (патологический страх перед новыми продуктами), у детей и подростков противоречивы.

В исследовании С. Mameli и соавт. [9] высказано предположение о том, что оральные бактерии могут играть возможную роль в развитии ожирения, а также в восприятии вкуса. Сравнивали вкусовую чувствительность, состав микробиоты слюны и пищевую неофобию у детей и подростков с ожирением и без него. Результаты показали, что дети с ожирением обладали значительно меньшей способностью правильно

определять вкусовые особенности пищи и характеризовались меньшим количеством грибовидных сосочков по сравнению с субъектами с нормальной массой тела. Различия в экологических показателях микробного альфа-разнообразия (разнообразия в пределах одного сообщества) обнаружены у субъектов с ожирением и с нормальной массой тела. Более того, независимо от состояния питания некоторые бактериальные роды, по-видимому, различались у субъектов с различной чувствительностью. Потенциал этого междисциплинарного подхода может помочь лучше понять сенсорные и микробиологические факторы, связанные с увеличением массы тела.

В работе S.C. Raju и соавт. [10] показаны гендерные связи между микробиотой слюны и индексом массы тела у 900 финских детей в возрасте 11–14 лет с использованием секвенирования 16S рРНК. Основная микробиота слюны состояла из 14 родов, которые присутствовали более чем у 95% детей Финляндии. Профили микробиоты слюны были гендерно-специфичными с более высоким альфа-разнообразием у мальчиков. Альфа-разнообразие отличалось между девочками с нормальной и избыточной массой тела, а также между мальчиками с нормальной массой тела и с ожирением. Состав был разным между девочками с нормальной массой тела и с ожирением, в отличие от мальчиков. Профили относительной численности различались в зависимости от размера тела. Уменьшение количества комменсальных бактерий слюны наблюдалось во всех вариантах увеличения массы тела по сравнению с таковым у детей с нормальной массой тела. Примечательно, что относительная численность бактерий, связанных с *Veillonella*, *Prevotella*, *Selenomonas* и *Streptococcus*, была снижена у детей с ожирением. Таким образом, разнообразие и состав микробиоты слюны были в значительной степени связаны с размером тела и полом у финских детей.

Изучаются изменения состава кишечной и оральной микробиоты у взрослых и подростков, их влияние на увеличение массы тела у маленьких детей. В исследовании S.J. Craig и соавт. [11] проанализирована кишечная и оральная микробиота у 226 двухлетних детей методом секвенирования гена 16S рРНК. Массу тела и длину тела измеряли в 7 временных точках и использовали эти данные для идентификации детей с быстрым увеличением массы тела (весомый фактор риска развития детского ожирения) и для получения кривых роста с помощью инновационных методов анализа функциональных данных. Было показано, что кривые роста были отрицательно связаны с разнообразием и положительно — с отношением *Firmicutes*-к-*Bacteroidetes* в оральной микробиоте. Была продемонстрирована связь между микробиотой кишечника и ростом ребенка, даже после учета влияния диеты на микробиоту. Было идентифицировано несколько бактериальных родов, связанных с детскими моделями роста. Эти результаты

позволили предположить, что к 2 годам микробиота полости рта у детей с быстрым увеличением массы тела уже начала выявлять паттерны, часто наблюдаемые у взрослых с ожирением. Кроме того, было предположено, что микробиота кишечника в возрасте 2 лет не имеет характерных изменений в зависимости от характера питания, данные изменения появляются на более поздних этапах жизни.

В работе Р. León-Mimila и соавт. [12] исследовалась связь между количеством копий гена амилазы с низким содержанием в слюне (*AMY1*) и увеличением *Prevotella* у мексиканских детей и взрослых с ожирением. Последние данные свидетельствуют, что этот фермент может влиять на состав кишечной микробиоты за счет расщепления углеводов, главным образом крахмала [12]. Полногеномный поиск ассоциаций выявил варианты числа копий (Copy number variation, CNV), связанные с ожирением в хромосомных областях 1p31.1, 10q11.22, 11q11, 16p12.3 и недавно в 1p21.1, который содержит ген амилазы слюны (*AMY1*). Цель исследования состояла в оценке связи между вариациями числа копий генов в указанных хромосомных областях и развитием ожирения у 921 мексиканского ребенка и 920 взрослых и анализе взаимосвязи количества копий гена *AMY1* и составом микробиоты кишечника. Только в детской популяции была получена взаимосвязь между ожирением и вариацией числа копий генов в хромосомной области 1q11, в то время как количество копий гена *AMY1* было связано с ожирением в обеих возрастных группах. Более того, анализ кишечной микробиоты выявил положительную корреляцию между количеством копий гена *AMY1* и распространенностью *Prevotella*. Этот род имеет ферменты и кластеры генов, необходимые для разложения и утилизации сложных полисахаридов. Это первое исследование, в котором проанализирована связь этих 5 CNV в популяции мексиканцев и сообщена корреляция между числом копий гена *AMY1* и кишечной микробиотой у людей.

Дисбиоз микробиоты полости рта связан с различными местными и системными заболеваниями человека, такими как кариес, пародонтоз, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Бактериальный состав может зависеть от возраста, состояния полости рта, диеты и географии, хотя информация о естественных изменениях, обнаруженных среди населения, все еще отсутствует. Z.M. Burcham и соавт. [13] в исследовании использовали краудсорсинговую модель для получения данных о пероральном бактериальном составе от гостей в Денверском музее природы и науки, чтобы определить, являются ли ранее подозреваемые ассоциации оральных микробиомов, связанные с демографией, образом жизни и/или генетикой человека, достаточно надежными и обобщаемыми, чтобы быть использованными для обнаружения в общей популяции. Было обнаружено, что бактериальный состав

в микробиомах молодежи более разнообразен по сравнению с таковым у взрослых. Оральные микробиомы взрослых были в основном ответственны за влияние на здоровье полости рта, в то время как микробиомы молодых людей ответственны за массу тела. Оральный патоген *Treponema* чаще выявлялся у взрослых, давно не посещавших стоматолога, а также у подростков с ожирением. Кроме того, оральные микробиомы от участников одного и того же семейства были больше похожи друг на друга, чем на оральные микробиоты от не связанных между собой лиц [13].

Микробиота слюны меняется, например, при высокой концентрации глюкозы в слюне. Авторы исследования связывают ожирение и сахарный диабет 2-го типа с изменениями в оральном разнообразии бактерий и их количестве. Неизвестно, являются ли эти изменения частью этиологии сахарного диабета 2-го типа или одним из ее последствий. J.M. Goodson и соавт. [14] измеряли концентрацию глюкозы, количество бактерий и относительную частоту 42 видов бактерий в образцах цельной слюны от 8173 кувейтских подростков [14]. Общая бактериальная нагрузка слюны снижалась с увеличением концентрации глюкозы в слюне. Предполагается, что гипергликемия из-за ожирения и/или сахарного диабета 2-го типа приводит к увеличению концентрации глюкозы в слюне и последующему подкислению полости рта, что вызывает генерализованное нарушение микробиома полости рта. Это дает основание для наблюдения, что гипергликемия связана с повышенным риском эрозии зубов, кариеса и гингивита. Пришли к выводу, что увеличение концентрации глюкозы в слюне у подростков может быть предсказано по микробному разнообразию или частоте бактерий в слюне и что изменения в микробном составе полости рта, наблюдаемые у подростков с развивающимся метаболическим заболеванием, могут быть следствием гипергликемии. В то же время требуются дальнейшие исследования, которые позволят выяснить полезность анализа бактериальной нагрузки слюны и частоты видов в качестве предикторов гипергликемии и/или сахарного диабета 2-го типа.

Заключение

Таким образом, в связи с актуальностью поиска новых терапевтических мишеней для профилактики и коррекции компонентов формирующегося с детства метаболического синдрома, изучение состава и метаболической активности микробиоты пищеварительной системы, начиная с полости рта, в аспекте связи с развитием ожирения, возникновением дисгликемии и нарушений пищевого поведения, представляет научный интерес и требует накопления большего количества данных для последующего обобщения и анализа с точки зрения их практической значимости.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Johnson A.M., Olefsky J.M. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152(4): 673–684. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.041
2. Winer D.A., Luck H., Tsai S., Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab* 2016; 23(3): 413–426. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.01.003
3. Самойлова Ю.Г., Филиппова Т.А., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Сиволобова Т.В., Саган Е.В., Дираева Н.М. Особенности нарушений углеводного обмена на фоне ожирения у детей и подростков. *Врач* 2020; 31(9): 78–83. [Samoilova Yu.G., Filippova T.A., Oleynik O.A., Kudlay D.A., Sivolobova T.V., Sagan E.V., Diraeva N.M. Features of carbohydrate metabolism disorders against the background of obesity in children and adolescents. *Vrach* 2020; 31(9): 78–83. (in Russ.)]
4. Sanz Y., Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *AdvExp Med Biol* 2014; 817: 291–317. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_14
5. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Саган Е.В., Денисов Н.С., Ворожцова И.Н., Кудлай Д.А., Канская Н.В. Микробиота и метаболическое программирование ожирения у детей. *Педиатрия*. 2020; 99(1): 209–216. [Samoilova Yu.G., Oleynik O.A., Sagan E.V., Denisov N.S., Vorozhova I.N., Kudlay D.A., Kanskaya N.V. Microbiota and metabolic programming of obesity in children. *Pediatrics* 2020; 99(1): 209–216. (in Russ.)]
6. Davé V., Street K., Francis S., Bradman A., Riley L., Eskenazi B. *et al.* Bacterial microbiome of breast milk and child saliva from low-income Mexican-American women and children. *Pediatr Res* 2016; 79(6): 846–854. DOI: 10.1038/pr.2016.9
7. Troisi J., Belmonte F., Bisogno A., Pierri L., Colucci A., Scala G. *et al.* Metabolomic Salivary Signature of Pediatric Obesity Related Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2019; 11(2): 274. DOI: 10.3390/nu11020274
8. Roa I., Del Sol M. Obesity, salivary glands and oral pathology. *Colomb Med (Cali)* 2018; 49(4): 280–287. DOI: 10.25100/cm.v49i3.3919
9. Mameli C., Cattaneo C., Panelli S., Comandatore F., Sangiorgio A., Bedogni G. *et al.* Taste perception and oral microbiota are associated with obesity in children and adolescents. *PLoS One* 2019; 14(9): e0221656. DOI: 10.1371/journal.pone.0221656
10. Raju S.C., Lagström S., Ellonen P., de Vos W.M., Eriksson J.G., Weiderpass E. *et al.* Gender-Specific Associations Between Saliva Microbiota and Body Size. *Front Microbiol* 2019; 10:767. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00767
11. Craig S.J., Blankenberg D., Parodi A.C., Paul I.M., Birch L.L., Savage J.S. *et al.* Child Weight Gain Trajectories Linked To Oral Microbiota Composition. *Sci Rep* 2018; 8(1): 14030. DOI: 10.1038/s41598-018-31866-9
12. León-Mimila P., Villamil-Ramírez H., López-Contreras B.E., Morán-Ramos S., Macías-Kauffer L.R., Acuña-Alonzo V. *et al.* Low Salivary Amylase Gene (AMY1) Copy Number Is Associated with Obesity and Gut Prevotella Abundance in Mexican Children and Adults. *Nutrients* 2018; 10(11): 1607. DOI: 10.3390/nu10111607
13. Burcham Z.M., Garneau N.L., Comstock S.S., Tucker R.M., Knight R., Metcalf J.L. *et al.* Patterns of Oral Microbiota Diversity in Adults and Children: A Crowdsourced Population Study. *Sci Rep* 2020; 10(1): 2133. DOI: 10.1038/s41598-020-59016-0
14. Goodson J.M., Hartman M.L., Shi P., Hasturk H., Yaskell T., Vargas J. *et al.* The salivary microbiome is altered in the presence of a high salivary glucose concentration. *PLoS One* 2017; 12(3): e0170437. DOI: 10.1371/journal.pone.0170437

Поступила: 21.04.21

Received on: 2021.04.21

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.

Роль материнских локусов *HLA-DR* и *HLA-G* в детерминировании риска формирования спорадических врожденных пороков сердца в последующем поколении

Н.С. Деева, А.В. Цепочкина, С.А. Шмелевич, А.В. Шабалдин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

The role of maternal *HLA-DR* and *HLA-G* loci in determining the risk of sporadic congenital heart defects in the next generation

N.S. Deeva, A.V. Tsepokina, S.A. Shmulevich, A.V. Shabaldin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

В работе рассматривается роль материнских локусов *HLA-DR* (Human Leukocyte Antigen-DR) и *HLA-G* (Human Leukocyte Antigen-G) в детерминировании риска формирования спорадических пороков сердца без хромосомных заболеваний в последующем поколении. Молекула *HLA-G*, экспрессированная на трофобласте, выполняет защитную функцию путем блокирования киллерных рецепторов на натуральных киллерах (NK-клетки). В то же время материнские аллели *HLA-DRB1* рестрикуют иммунный ответ на аллогенные антигены эмбриона отцовского происхождения, что может влиять на выраженность воспаления в системе мать—эмбрион и через этот механизм индуцировать формирование порока сердца.

Цель исследования: изучение распределения частоты сочетаний аллелей и генотипов *HLA-G* 3'UTR и *HLA-DRB1* у женщин, имеющих детей со спорадическими врожденными пороками сердца, не связанными с хромосомной патологией.

Характеристика детей и методы исследования. Сформированы основная (103 женщины, имеющие детей со спорадическими пороками сердца без хромосомных заболеваний) и контрольная (103 женщины, имеющие условно здоровых детей) группы. Геномная ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Типирование *HLA-G* 3'UTR 14-bp insertion/deletion (rs 1704) проводили с помощью амплификации полиморфных участков генов, методом полимеразной цепной реакции с дальнейшей электрофоретической детекцией в 6,0% полиакриламидном геле. Анализ частоты 14 аллелей гена *HLA-DRB1* проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. В ходе данной работы выявлены предикторный и протективный сочетанные генотипы. Заключение. *HLA-DRB1* и *HLA-G* 3'UTR 14-bp insertion/deletion (rs 1704) вносят весомый вклад в детерминирование риска формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний в последующем поколении.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, трофобласт, эмбриональное развитие, *HLA-G*, *HLA-DRB1*.

Для цитирования: Деева Н.С., Цепочкина А.В., Шмелевич С.А., Шабалдин А.В. Роль материнских локусов *HLA-DR* и *HLA-G* в детерминировании риска формирования спорадических врожденных пороков сердца в последующем поколении. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 42–48. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-42-48

The paper considers the role of maternal *HLA-DR* (Human Leukocyte Antigens-DR) and *HLA-G* (Human Leukocyte Antigen-G) loci in determining the risk of the formation of sporadic congenital heart defects without chromosomal diseases in the next generation. The *HLA-G* molecule expressed on trophoblast performs a protective function by blocking killer receptors on natural killer cells (NK cells). At the same time, the maternal alleles of *HLA-DRB1* restrict the immune response to allogeneic antigens of the paternal embryo, which may affect the severity of inflammation in the mother-embryo system and through this mechanism induce the formation of heart disease.

Objective: to study the frequency distribution of the combinations of alleles and genotypes of *HLA-G* 3'UTR and *HLA-DRB1* in women with children with sporadic congenital heart defects without chromosomal diseases.

Children characteristics and research methods. There were formed 2 groups: Main Group (103 women with children with sporadic congenital heart defects without chromosomal diseases) and Control Group (103 women with conditionally healthy children). Genomic DNA was isolated by phenol-chloroform extraction. Typing of *HLA-G* 3'UTR 14-bp insertion/deletion was performed by amplification of polymorphic regions of genes by polymerase chain reaction with further electrophoretic detection in polyacrylamide gel 6.0. The frequency analysis of 14 alleles of the *HLA-DRB1* gene was performed by real-time polymerase chain reaction. In the course of this work the authors identified predictor and protective combined genotypes.

Conclusion. *HLA-DRB1* and *HLA-G* 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704) make a significant contribution to determining the risk of the formation of sporadic congenital heart defects without chromosomal diseases in the next generation.

Key words: congenital heart defects, trophoblast, embryonic development, *HLA-G*, *HLA-DRB1*.

For citation: Deeva N.S., Tsepokina A.V., Shmulevich S.A., Shabaldin A.V. The role of maternal *HLA-DR* and *HLA-G* loci in determining the risk of sporadic congenital heart defects in the next generation. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66(5): 42–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-42-48

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Деева Надежда Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6162-4808
e-mail: deevanadusha69@yandex.ru

Цепочкина Анна Викторовна — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4467-8732

Шмелевич Светлана Александровна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7316-2962

Шабалдин Андрей Владимирович — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний ORCID: 0000-0002-8785-7896
650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Врожденные пороки сердца — наиболее распространенная патология плода, из которых 40% — критические формы, вносящие весомый вклад в перинатальную и младенческую смертность [1, 2]. Среди генетически детерминированных пороков сердца выделяют семейные редкие (орфанные) моногенные пороки сердца (миссенс-мутации в генах *CRELD1*, *GATA4*, *GATA5* и *GATA6* и др.) и синдромальные пороки сердца при хромосомных заболеваниях. Однако в 80% случаев спорадические врожденные пороки сердца не связаны с хромосомными заболеваниями и не имеют четких представлений об этиологии и патогенезе [3–5]. В период эмбриогенеза сердечно-сосудистой системы со 2-й по 8-ю неделю из единого трубчатого сердца формируется сложноорганизованный орган с автономной сократительной системой [6]. Тератогенный эффект ксено- и эндобиотиков в период эмбриогенеза сердца имеет максимальную выраженность при нарушении иммунных взаимодействий в системе мать—эмбрион, что может стать причиной развития более 140 нозологических форм как комбинированных, так и изолированных врожденных пороков сердца [7]. Беременность рассматривается как иммунный феномен, при котором происходит ограничение отторжения полуаллогенного эмбриона посредством реализации гуморальных и клеточных реакций микроокружения матери. Выделяют наиболее изученные реакции: синтез В-лимфоцитами и плазматическими клетками матери антител к антигенам HLA отцовского происхождения, активацию Т-регуляторных лимфоцитов матки, вызывающих супрессорные цитотоксические и киллерные реакции на аллогенные антигены эмбриона отцовского происхождения, и экспрессию на клетках эмбриона неклассических молекул HLA I класса (HLA-G, HLA-E, HLA-P) и др. [8, 9]. Через эти реакции происходит ограничение выраженности иммунного воспаления в системе мать—эмбрион, а при нарушении этих взаимодействий между материнским микроокружением и эмбрионом защитный эффект ослабевает, что приводит к негативному влиянию ксено- и эндобиотиков на плод. В совокупности данные механизмы активируют иммунное воспаление, приводящее к увеличению тератогенного влияния и риска формирования порока сердца.

Доказано, что полиморфизм *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* (*ins* — инсерция, *del* — делеция) определяет уровень трансляции гена и устойчивость матричной РНК [10]. Показано, что при укорочении на 14 пар оснований длины области *3'UTR* скорость трансляции ДНК в матричную РНК увеличивается, но сама матричная РНК с короткой областью *3'UTR* становится менее устойчива к действию ферментов РНКаз. Напротив, при удлинении на 14 пар оснований длины области *3'UTR* скорость

трансляции ДНК в матричную РНК значительно уменьшается. Это может приводить к снижению экспрессии *HLA-G* на мембране эмбриональных клеток [11]. В связи с тем что основная функция мембранных и растворимых форм *HLA-G* состоит в ингибции NK-лимфоцитов матки путем блокирования киллер-индуцированных рецепторов (*KIR2DL4* и *ILT-2*) и дендритных клеток маточного микроокружения, дефицит экспрессии этих молекул эмбрионом будет приводить к декомпенсации иммунного воспаления в системе мать—эмбрион [12]. Ранее обнаружено, что гомозиготный генотип *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* ассоциирован у женщин с репродуктивными потерями, являющимися крайней формой декомпенсации воспаления в системе мать—эмбрион [13–16]. При данном гомозиготном генотипе удлинённый на 14 пар оснований аллель *3'UTR* всегда наследуется эмбрионом и будет влиять на формирование описанных выше иммунных взаимодействий.

В то же время материнские аллели гена *HLA-DRB1* локуса *HLA-DR* рестриктируют иммунный ответ на аллогенные (отцовские) антигены эмбриона Т-лимфоцитами хелперами 1, 2, 3-го и других подтипов и тем самым детерминируют выраженность воспаления в системе мать—эмбрион [17]. Ранее выявлены ассоциации между материнскими аллелями гена *HLA-DRB1* и спорадическими септальными пороками сердца без хромосомных заболеваний [18]. Эти данные указывают, что через детерминирование иммунного воспаления в системе мать—эмбрион женский сублокус *HLA-DR* может быть причастен к риску формирования врожденного порока сердца в последующем поколении.

Система HLA, расположенная на хромосоме 6, компактна, и для некоторых гаплотипов, захватывающих аллели HLA I класса (*HLA-G*) и HLA II класса (*HLA-DR*), показано стойкое наследование из поколения в поколение. Это неравновесное сцепление между аллелями *HLA-G 3'UTR* и *HLA-DRB1* может усиливать эффект декомпенсации воспаления с манифестацией эмбриопатии и развитием врожденного порока сердца [19].

Исходя из этого была поставлена цель исследования: изучение распределения частоты сочетаний аллелей и генотипов *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* и *HLA-DRB1* у женщин, имеющих детей со спорадическими врожденными пороками сердца, не связанными с хромосомной патологией.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все участники исследования подписывали информированное согласие на собственное участие и участие своих детей.

Проведен набор основной группы матерей ($n=103$), имеющих детей (49 мальчиков и 54 девочки) с различными спорадическими врожденными пороками сердца без хромосомных заболеваний (без семейной истории по рождению детей с врожденными пороками сердца). Возраст матерей находился в пределах от 18 до 37 лет (медиана 23 года). Возраст детей был от 6 мес до 13 лет (медиана 5 лет). Дети основной группы имели следующие пороки: стенотические/обструктивные пороки левого сердца ($n=16$), стенотические/обструктивные пороки правого сердца ($n=21$), шунтовые пороки с перегрузкой правого желудочка ($n=23$), шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка ($n=43$), из которых 42 ребенка имели изолированный дефект межжелудочковой перегородки.

В группу сравнения, сформированную в детских поликлиниках, включены 103 женщины, имеющие условно здоровых детей (45 мальчиков и 57 девочек) возрастом от 4 до 8 лет (медиана 5 лет). Возраст матерей был в пределах от 18 до 42 лет (медиана 28 лет).

Образцы периферической крови у женщин основной группы и группы сравнения брали в пробирки с 0,1% ЭДТА в объеме 5 мл. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции.

Типирование *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs1704)* проводили при помощи амплификации полиморфных участков генов методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции, в соответствии с протоколом производителя («Applied Biosystems», США), с дальнейшей электрофоретической детекцией в 6,0%-м полиакриламидном геле (рис. 1).

Анализ *HLA-DRB1* проводили методом полимеразной цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени наборами компании «ДНК-технология» (Россия), при помощи детектирующего амплификатора DT-96 (ДНК-технология, Россия) в соответствии с протоколом производителя

(рис. 2). Контроль качества генотипирования проводили посредством повторного генотипирования 10% случайно отобранных образцов. Область интереса определена как анализ частоты 14 аллелей гена *HLA-DRB1* (*HLA-DRB1*01*; *HLA-DRB1*03*; *HLA-DRB1*04*; *HLA-DRB1*07*; *HLA-DRB1*08*; *HLA-DRB1*09*; *HLA-DRB1*10*; *HLA-DRB1*11*; *HLA-DRB1*12*; *HLA-DRB1*13*; *HLA-DRB1*14*; *HLA-DRB1*15*; *HLA-DRB1*16*; *HLA-DRB1*17*).

Затем провели анализ межгенных взаимодействий при помощи программы MDR v.3.0.2. Данная программа обладает возможностью построения таблиц сопряженности, позволяющих оценивать предикторные и протективные генотипы и их комбинации на основе оценки вклада каждого конкретного генотипа (рис. 3).

Кроме того, реализуемый в исследовании метод MDR позволяет оценивать такие параметры моделей, как точность классификации (Acc. — отношение верно определенных групп «случай» и «контроль» к общему числу наблюдений), чувствительность модели (Se — доля истинно положительных случаев), специфичность модели (Sp — доля истинно отрицательных случаев), сбалансированная точность (Bal. Acc. = $[Sp + Se]/2$), точность модели (число верно классифицированных положительных и отрицательных случаев).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи следующих программ: для оценки количественных показателей использовали GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, США), для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению Харди—Вайнберга и для поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов — SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>).

Анализ межгенных взаимодействий осуществляли при помощи метода сокращения многофакторной



Рис. 1. Детекция результатов типирования *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* на 6% полиакриламидном геле.

bp — пар оснований, 124 bp — ins, 110 bp — del, m.v. — молекулярная масса.

Fig. 1. Detection of typing results *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* on 6% polyacrylamide gel.

bp — base pairs, 124 bp — ins, 110 bp — del, m.v. — molecular weight.

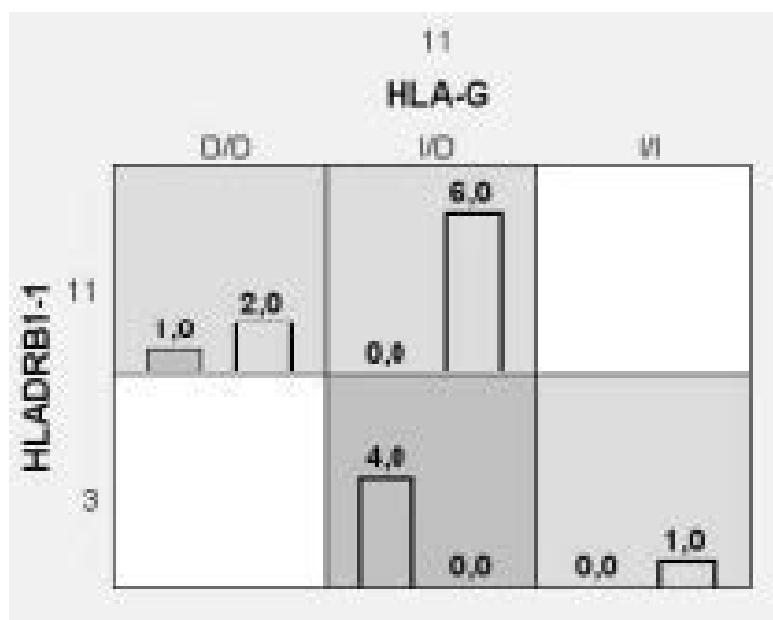


Рис. 3. Межгенные взаимодействия исследуемых полиморфных ДНК-локусов HLA-системы.

Темно-серые ячейки – генотипы высокого риска (предикторные); светло-серые ячейки – генотипы низкого риска (протективные).

Fig. 3. Intergenic interactions of the studied polymorphic DNA-loci of the HLA-system. Dark gray cells – high-risk genotypes (predictor); light gray cells – low risk genotypes (protective).

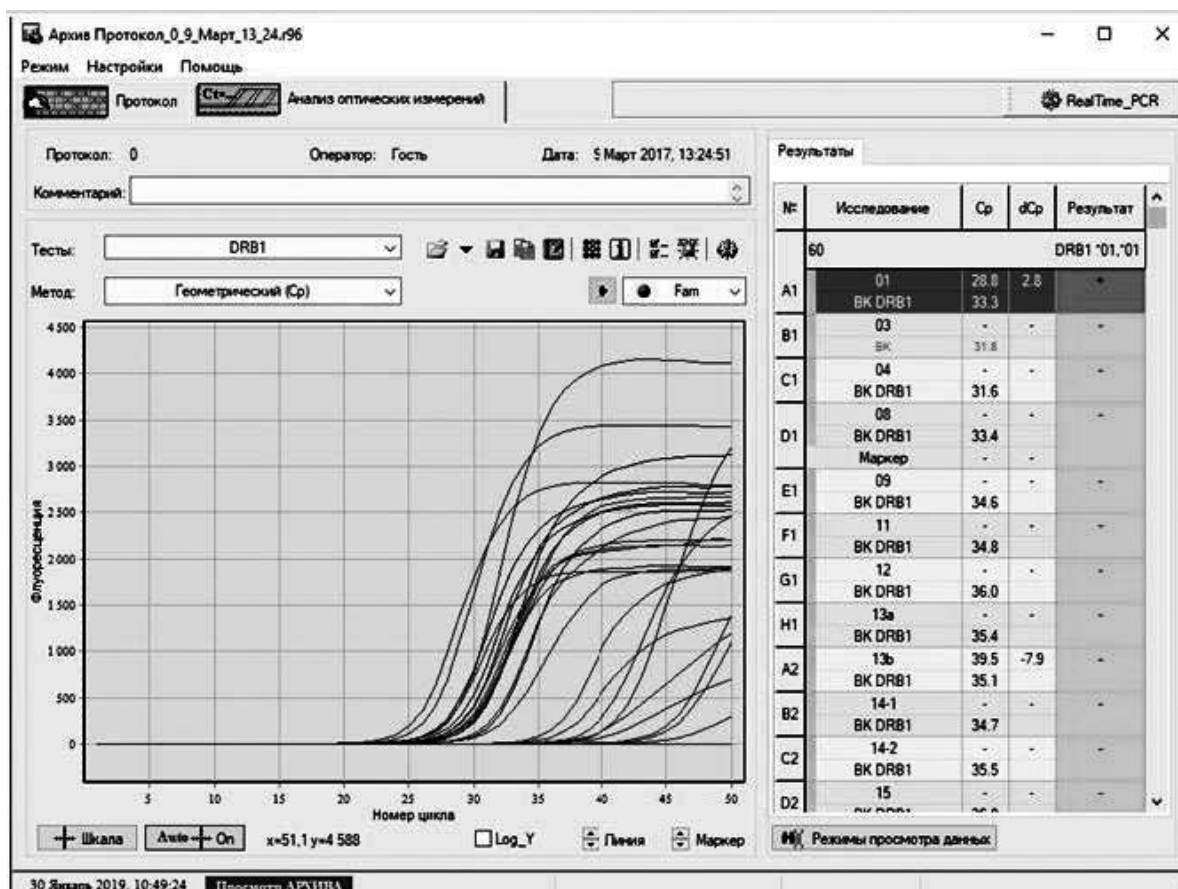


Рис. 2. Результаты полимеразной цепной реакции анализа гена *HLA-DRB1*.

Fig. 2. The results of polymerase chain reaction analysis of the *HLA-DRB1* gene.

размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR). Количественные показатели представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей. Ассоциацию генетических вариантов с наличием врожденных пороков сердца оценивали путем вычисления отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Достоверность полученных данных оценивали посредством повторного генотипирования 10% образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100%.

Результаты

Распределение частот аллелей и генотипов *HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)* и *HLA-DRB1* соответствовало теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга как в основной, так и в группе сравнения.

Анализ полученных с помощью программы MDR v.3.0.2 сочетанных предикторных и протективных генотипов выявил два генотипа, частоты которых статистически значимо различались в сравниваемых группах. Так, частота женского сочетанного генотипа *HLA-DRB1*03,11; HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 704)* составила 3,88% в основной группе и менее 0,05% в группе сравнения ($p=0,037$; ОШ 9,36; 95% ДИ 3,505–24,995). Этот сочетанный женский генотип потенцирует риск формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний в последующем поколении. Сочетанный женский генотип *HLA-DRB1*11,11; HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)*, напротив, не встречался в основной группе и был выявлен у 6 (5,82%) матерей в группе сравнения. По частоте этого генотипа между группами выявлено статистически значимое различие ($p=0,018$; ОШ 0,07; 95% ДИ 0,027–0,194). Этот сочетанный материнский генотип защищает от формирования спорадических врожденных пороков сердца, не связанных с хромосомной патологией.

При помощи метода MDR были оценены параметры модели и их характеристики, представленные в таблице; данная модель обладала воспроизводимостью, высокой чувствительностью и специфичностью.

Таким образом, в ходе анализа определена двухлокусная (*HLA-DRB1; HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)*) модель межгенного взаимодействия, ассоциированная с риском формирования спорадических врожденного порока сердца в последующем поколении.

Обсуждение

Полученные результаты показали, что предикторный и протективный генотипы в отношении риска формирования спорадических пороков сердца без хромосомных заболеваний различались только по аллелю *HLA-DRB1*03*. Возможно, что именно этот аллель определял повышенную реактивность материнского микроокружения со срывом иммунной толерантности по отношению полуаллогенному эмбриону. Это вполне укладывается в представление о том, что аллель *HLA-DRB1*03* относят к группе аллелей гена *HLA-DRB1*, детерминирующих аутоиммунные и иммунореактивные реакции [20–22]. В частности, показано, что *HLA-DRB1*03* достоверно ассоциирован с инсулинзависимым сахарным диабетом, с некоторыми формами системной красной волчанки и рядом других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Детерминирование этим аллелем активации иммунного воспаления в системе мать–эмбрион и срыв толерантности к аллоантигенам эмбриона связаны с активной презентацией Т1-хелперным лимфоцитам репродуктивного тракта антигенов отцовского происхождения, за счет которой возрастает сенсибилизация Т-цитотоксических лимфоцитов к аллоантигенам эмбриона [23]. Высокий цитотоксический материнский иммунный ответ в отношении полуаллогенного зародыша является дополнительным звеном патогенеза формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний. Ранее проведенное исследование иммунного ответа женских лимфоцитов на лимфоциты супруга в смешанной культуре лимфоцитов супругов и блокирование этих реакций факторами женской аутосыворотки показали их высокую степень реагирования в отсутствие ограничения гуморальными женскими факторами в семьях, имеющих детей со спорадическими врожденными пороками сердца, не связанными с хромосомной патологией [24]. Представленное исследование также показало, что изолированные материнские генотипы

Таблица. Модель межлокусного взаимодействия полиморфных вариантов генов HLA

Table. Model of interlocus interaction of polymorphic variants of genes of HLA

Модель	Tr. Bal.Acc.	Test. Bal. Acc.	Sign. Test (P)	Se	Sp	Cons.	Pre.
<i>HLA-DRB1*</i> <i>HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs1704)</i>	0,81	0,51	0,043	0,89	0,73	10/10	0,77

Примечание. Tr.Bal.Acc. — тренировочная сбалансированная точность; Test.Bal.Acc. — тестируемая сбалансированная точность; Sign. Test (P) — тест на значимость; Se — чувствительность; Sp — специфичность; Cons. — повторяемость результата; Pre. — точность модели. Note. Tr.Bal.Acc. — training balanced accuracy; Test.Bal.Acc. — tested balanced accuracy; Sign. Test (P) — test for significance; Se — sensitivity; Sp — specificity; Cons. — repeatability of the result; Pre. — model accuracy.

и аллели *HLA-G 3'UTR14-bp ins/del (rs 1704)* не имеют существенного значения для детерминирования риска формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний у их детей.

Заключение

Женские локусы *HLA* совместно через *HLA-DRB1** и *HLA-G 3'UTR14-bp ins/del (rs 1704)* детерминируют риск формирования спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний в последующем поколении. Через описанные в статье механизмы происходит активация иммунного вос-

паления, которое оказывает тератогенное действие на развивающийся плод и увеличивает риск развития врожденного порока сердца. Сочетанные генотипы, оказывающие предикторное (*HLA-DRB1*03,11;HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)*) и протекторное (*HLA-DRB1*11,11;HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del (rs 1704)*) действие в отношении риска формирования врожденного порока сердца, указывают на возможность разработки персонализированной прегравидарной иммунной профилактики спорадических врожденных пороков сердца, не связанных с хромосомной патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Чепурных Е.Е., Григорьев Е.Г. Врожденные пороки сердца. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014; 126(3):121–127. [Chepurnyh E.E., Grigor'ev E.G. Congenital heart disease. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) 2014; 126(3):121–127. (in Russ.)]
2. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(2): 126–133. [Saperova E.V., Vahlova I.V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Voprosy sovremennoi pediatrii 2017; 16(2): 126–133. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713
3. Fahed A.C., Gelb B.D., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetics of Congenital Heart Disease: The Glass Half Empty. Circulation research. 2013; 112(4): 707–720. DOI: 10.1161/circresaha.112.300853
4. El Bouchikhi I., Bouguenouch L., Moufid F.Z., Belhassan K., Samri I., Chaouti A. et al. Absence of GATA4 Mutations in Moroccan Patients with Atrial Septal Defect (ASD) Provides Further Evidence of Limited Involvement of GATA4 in Major Congenital Heart Defects. Eurasian J Med 2020; 52(3): 283–287. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.19237
5. Richards A.A., Garg V. Genetics of Congenital Heart Disease. Current Cardiology Reviews. 2010; 6(2): 91–97. DOI: 10.2174/157340310791162703
6. Sedmera D. Function and form in the developing cardiovascular system. Cardiovasc Res 2011; 91: 252–259. DOI: 10.1093/cvr/cvr062
7. Шабалдин А.В., Шмелевич С.А., Глебова Л.А., Цепоккина А.В., Счастливцев Е.Л., Потанов В.П. Эпидемиологические и медико-социальные аспекты врожденных пороков сердца у детей крупного промышленного центра. Педиатрия 2016; 95(1): 158–159. [Shabaldin A.V., Shmulevich S.A., Glebova L.A., Tsepokina A.V., Schastlivcev E.L., Potanov V.P. Epidemiological and medical-social aspects of congenital heart diseases in children of a large industrial center. Pediatriya 2016; 95(1): 158–159. (in Russ.)]
8. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. Annu Rev Immunol 2013; 31: 387–411. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003.
9. Robertson S.A., Prins J.R., Sharkey D.J., Moldenhauer L.M. Seminal fluid and the generation of regulatory T cells for embryo implantation. Am J Reprod Immunol 2013; 69(4): 315–330. DOI: 10.1111/aji.12107
10. Christiansen O B., Dahl M., Djuricic S., Klitkou L., Hvid Th.F., Piosik Z.M. et al. Correlation between maternal soluble *HLA-G* at midterm and term with umbilical cord soluble *HLA-G* and their association to maternal and fetal *HLA-G* genotypes. J Reprod Immunol 2016; 115: 58. DOI: 10.1016/j.jri.2016.04.180
11. Rousseau Ph., Le Discorde M., Mouillot G., Marcou C., Carosella E. D., Moreau Ph. The 14 bp Deletion-Insertion polymorphism in the 3'UT region of the *HLA-G* gene influences *HLA-G* mRNA stability. Hum Immunol 2003; 64(11): 1005–1010. DOI: 10.1016/j.humimm.2003.08.347
12. Albayati Z., Alyami A., Alomar S., Middleton D., Bonnett L., Aleem S. et al. The Influence of Cytomegalovirus on Expression of *HLA-G* and its Ligand KIR2DL4 by Human Peripheral Blood Leucocyte Subsets. Human Immunol 2017; 86: 396–407. DOI: 10.1111/sji.12594
13. Shankarkumar U., Shankarkumar A., Chedda Z., Ghosh K. Role of 14-bp deletion/insertion polymorphism in exon 8 of the *HLA-G* gene in recurrent spontaneous abortion patients. J Hum Reprod Sci 2011; 4: 143. DOI: 10.4103/0974-1208.92289
14. Wang X., Jiang W., Zhang D. Association of 14-bp insertion/deletion polymorphism of *HLA-G* gene with unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. Tissue Antigens 2013; 81(2): 108. DOI: 10.1111/tan.12056
15. Fan W., Li S., Huang Z., Chen Q. Relationship between *HLA-G* polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: a meta-analysis of non-family based studies. J Assist Reprod Genet 2014; 31: 173. DOI: 10.1007/s10815-013-0155-2
16. Zhu Y., Huo Z., Lai J., Li S., Jiao H., Dang J. et al. Case-control study of a *HLA-G* 14-bp insertion-deletion polymorphism in women with recurrent miscarriages. Scand J Immunol 2010; 71: 52–54. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02348.x
17. Meuleman T., Lashley L.E., Dekkers O.M., Lith J.M., Claas F.H., Bloemenkamp K.W. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. Hum Immunol 2015; 76(5): 362–373. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.02.004
18. Шабалдин А.В., Цепоккина А.В., Шмелевич С.А., Понасенко А.В., Игишева Л.Н., Шабалдина Е.В. Особенности распределения материнских аллелей и генотипов *HLA-G 3'UTR* и *HLA-DR*B1* при различных формах врожденных пороков сердца у детей. Российский иммунологический журнал 2018; 12(1): 46–54. [Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Shmulevich S.A., Ponasenko A.V., Igisheva L.N., Shabaldina E.V. Features of the distribution of maternal alleles and genotypes *HLA-G 3'UTR* and *HLA-DR* B1* in various forms of congenital heart defects in children. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal 2018; 12(1): 46–54. (in Russ.)]
19. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека (HLA и естественный отбор). Физиологический журнал им. Сеченова 2006; 92(4): 393–401. [Haitov R.M., Alekseev L.P., Boldyreva M.N. New ideas about the function of the main complex of human immune

- response genes (HLA and natural selection). Fiziologicheskii zhurnal im. Sechenova 2006; 92(4): 393–401. (in Russ.)]
20. Jin B., Luo X.P., Ni H.C., Shen W., Shi H.M., Li Y. A meta-analysis of *HLA-DR* polymorphism and genetic susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy. Molecular biology reports 2012; 39(1): 221–226. DOI: 10.1007/s11033-011-0729-y
 21. Michalik J., Čierny D., Kantorová E., Kantárová D., Juraj J., Parnicka Z. et al. The association of *HLA-DRB1* and *HLA-DQB1* alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population. Neurol Res 2015; 37(12): 1060–1067. DOI: 10.1080/01616412.2015.1115212
 22. Singh S., Bhattad S., Danda D. Genetics of juvenile idiopathic arthritis. Int J Rheum Dis 2014; 17(3): 233–236. DOI: 10.1111/1756-185X.12345
 23. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А. Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной медицины. Медицина экстраемальных ситуаций 2016; 3(57): 9–24. [Haitov R.M., Alekseev L.P., Kofiadi I.A. The role of immunogenetics in solving the fundamental and applied problems of personalized medicine. Meditsina ekstremal'nykh situatsii. 2016; 3(57): 9–24. (in Russ.)]
 24. Шабалдин А.В., Шмелевич С.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Лукьянычева Е.Б., Горшкова С.В., Шабалдина Е.В. Особенности аллогенных взаимодействий в краткосрочной культуре лимфоцитов супругов, имеющих детей с врожденными пороками сердца или ранние репродуктивные потери. Медицинская иммунология 2019; 21(2): 279–292. [Shabaldin A.V., Shmulevich S.A., Chistjakova G.N., Remizova I.I., Lukojanycheva E.B., Gorshkova S.V., Shabaldina E.V. Features of allogeneic interactions in a short-term culture of lymphocytes of spouses with children with congenital heart defects or early reproductive losses. Meditsinskaya immunologiya. 2019; 21(2): 279–292. (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-279-292]

Поступила: 02.12.20

Received on: 2020.12.02

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Конфликт интересов:

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

The work was supported by a comprehensive program of basic scientific research of the SB RAS within the framework of the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases №0546-2019-0002 «Pathogenetic substantiation of the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials with the implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering and genomic predictors».

Conflict of interest:

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

Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом

А.В. Андреев, Н.В. Харламова, Н.А. Шилова, А.А. Песенкина

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in preterm infants with respiratory distress syndrome

A.V. Andreev, N.V. Kharlamova, N.A. Shilova, A.A. Pesenkina

Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

Внутрижелудочковые кровоизлияния остаются тяжелым осложнением у недоношенных детей и особенно часто встречаются у глубоконедоношенных детей с гестационным возрастом до 27 нед.

Цель исследования. Оценка факторов риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Материалы и методы. Проведено проспективное контролируемое сравнительное исследование, в которое включены 104 новорожденных с респираторным дистресс-синдромом со сроком гестации менее 32 нед и массой тела при рождении менее 1500 г. В зависимости от наличия внутрижелудочкового кровоизлияния выделены группы: 1-я группа — 56 детей, у которых в ходе наблюдения верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние; 2-я группа — 48 новорожденных без внутрижелудочкового кровоизлияния.

Результаты. Группы при рождении были сопоставимы по массо-ростовым показателям. Выявлены факторы риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния: отсутствие антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (отношение шансов — ОШ 2,728; 95% доверительный интервал — ДИ 1,218–6,109), интубация трахеи в родовом зале (ОШ 5,714; 95% ДИ 1,610–20,28), потребность в искусственной вентиляции легких в 1-е сутки жизни (ОШ 2,713; 95% ДИ 1,154–6,377), принудительная искусственная вентиляция легких (ОШ 9,818; 95% ДИ 1,039–92,86), более 20 манипуляций в 1-е сутки жизни (ОШ 2,747; 95% ДИ 1,240–6,089). Определены факторы, способствующие снижению риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния: полная антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,149–0,825), менее инвазивное введение порактанта-альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ 0,161; 95% ДИ 0,033–0,787), вентиляция с двойным управлением в течение вдоха (ОШ 0,159; 95% ДИ 0,032–0,784), хроническая артериальная гипертензия у матери в течение настоящей беременности (ОШ 0,185; 95% ДИ 0,037–0,919).

Заключение. По результатам исследования установлены значимые факторы риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети, внутрижелудочковые кровоизлияния, респираторный дистресс-синдром, порактант альфа.

Для цитирования: Андреев А.В., Харламова Н.В., Шилова Н.А., Песенкина А.А. Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 49–55. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–49–55

Intraventricular hemorrhage remains a serious complication in infants and especially in preterm infants with gestational age up to 27 weeks.

Objective. To assess the risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in deeply preterm infants with respiratory distress syndrome.

Materials and methods. We carried out a prospective controlled comparative study. The study included 104 newborns with respiratory distress syndrome with a gestational age of less than 32 weeks and a birth weight of less than 1500 g. Depending on the presence of intraventricular hemorrhage the patients were divided into groups: Group I: 56 preterm infants with intraventricular hemorrhage verified during the observation; Group II: 48 preterm infants without intraventricular hemorrhage.

Results. The groups at birth were comparable in terms of weight and height. We identified the risk factors contributing to the development of intraventricular hemorrhage: the absence of antenatal prophylaxis of fetal respiratory distress syndrome (odds ratio (OR) 2.728; 95% CI 1.218–6.109), tracheal intubation in the delivery room (OR 5.714; 95% CI 1.610–20.28), the need for mechanical ventilation on the first day of life (OR 2.713; 95% CI 1.154–6.377), forced mechanical ventilation (OR 9.818; 95% CI 1.039–92.86), > 20 manipulations in the first day of life (OR 2.747; 95% CI 1.240–6.089). Also, the authors determined the factors contributing to a decrease in the development of intraventricular hemorrhage: complete antenatal prevention of fetal respiratory distress syndrome (OR 0.35; 95% CI 0.149–0.825), less invasive administration of poractant-alpha at a dosage of 200 mg/kg (OR 0.161; 95% CI 0.033–0.787), ventilation with double control during inspiration (OR 0.159; 95% CI 0.032–0.784), chronic arterial hypertension in the mother during the present pregnancy (OR 0.185; 95% CI 0.037–0.919).

Conclusion. According to the results of the study the authors identified significant risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in deeply preterm infants with respiratory distress syndrome.

Key words: deeply preterm infants, intraventricular hemorrhage, respiratory distress syndrome, poractant alpha.

For citation: Andreev A.V., Kharlamova N.V., Shilova N.A., Pesenkina A.A. Risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in preterm infants with respiratory distress syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 49–55 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–49–55

Внутрижелудочковые кровоизлияния остаются тяжелым осложнением у недоношенных детей и особенно часто встречаются у глубоконедоношенных детей с гестационным возрастом менее 27 нед [1, 2]. У 50–75% недоношенных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями развиваются церебральный паралич, умственная отсталость и/или гидроцефалия, у 25% выживших без инвалидности развиваются психические расстройства и нарушения моторной функции [3–7]. Следовательно, внутрижелудочковые кровоизлияния и связанные с этим неврологические и психические осложнения остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [8].

Внутрижелудочковые кровоизлияния имеют сложный многофакторный патогенез и гетерогенное происхождение. Врожденная хрупкость сосудов герминативного матрикса создает условия для кровоизлияния, а колебания скорости церебрального кровотока вызывают разрыв сосудистой стенки. Существуют нарушения, связанные с агрегацией тромбоцитов или коагуляцией, которые могут усилить кровоизлияние [8]. Роды через естественные родовые пути, низкая оценка по шкале Апгар, тяжелый респираторный дистресс-синдром, синдром утечки воздуха, гипоксия, гиперкапния, неонатальные судороги, открытый артериальный проток, инфекции и другие факторы, по-видимому, в первую очередь увеличивают колебания мозгового кровотока и, таким образом, представляют собой важные факторы риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния [9].

Практически всегда у глубоконедоношенных новорожденных имеется несколькоотягощающих факторов, которые могут затрагивать все патогенетические звенья внутрижелудочкового кровоизлияния, а также усиливать свое негативное воздействие не только на центральную нервную систему, но и на весь организм пациента в целом. В настоящее

время большинство стратегий профилактики внутрижелудочкового кровоизлияния и его осложнений у глубоконедоношенных новорожденных строятся на предупреждении реализации факторов риска в пре- и постнатальном периодах.

Цель исследования: оценка факторов риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное контролируемое сравнительное исследование с декабря 2018 по ноябрь 2019 г. В исследование были включены 163 глубоконедоношенных ребенка, родившихся в ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

В исследование включали детей с респираторным дистресс-синдромом со сроком гестации менее 32 нед и массой тела при рождении менее 1500 г [10]. Все дети наблюдались в раннем неонатальном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Критериями исключения из исследования служили врожденные пороки развития и хромосомные аномалии; хирургическая патология, транспортировка пациента по санитарной авиации. В ходе исследования 59 пациентов были исключены из анализа по различным причинам (у 54 детей установлено наличие врожденной пневмонии, 5 детям потребовалось оперативное вмешательство). В итоге общее число исследуемых составило 104 новорожденных, которые впоследствии были разделены на 2 группы в зависимости от наличия внутрижелудочкового кровоизлияния: 1-я группа — 56 детей, у которых в ходе наблюдения было верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние; 2-я группа — 48 новорожденных без внутрижелудочкового кровоизлияния.

Степень дыхательных нарушений оценивали по шкале Сильвермана—Андерсена. При диагностике внутрижелудочкового кровоизлияния использовали классификацию L. Papile и соавт. [11]. Кроме того, проводили подсчет количества манипуляций, выполняемых глубоко недоношенным новорожденным, в 1-е сутки жизни.

Большинству детей в условиях родильного зала и отделения реанимации в 1-е сутки жизни вводили экзогенный сурфактант (порактант альфа (Куросурф; «Chiesi», Италия)) согласно клиническим рекомендациям в дозировке 200 мг/кг [10]. Способы введения сурфактанта: стандартный через эндотрахеальную трубку или через дополнительный порт к ней; интубация — введение сурфактанта — экстубация (Intubate — Surfactant — Extubate — INSURE); менее инвазивное введение сурфактанта (Less Invasive Surfactant Administration — LISA).

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Андреев Артем Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, асп. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3380-3980

e-mail: andreyevart@gmail.com

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2867-1693

Шилова Наталья Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-9623-2575

Песенкина Анна Алексеевна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-4989-0732

153000, Иваново, ул. Победы, 20

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0 («Statsoft Ink», США). Кроме того, применяли методы клинической эпидемиологии (расчет отношения шансов — ОШ, 95% доверительного интервала — ДИ) с использованием системы OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Численные характеристики представлены в формате: $Me [25\%; 75\%]$ для непараметрических выборок, $M \pm m$ для параметрических выборок. Проверку нормальности распределения значений признаков осуществляли с помощью критерия W Шапиро—Уилка. Для оценки различий использовался критерий Манна—Уитни для несвязанных выборок, точный двусторонний критерий Фишера для малых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Новорожденные обеих групп были сопоставимы по массо-ростовым показателям (табл. 1).

Статистически значимых различий по течению настоящей беременности, анамнезу матерей, течению родов в группах обследованных детей не выявлено. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (см. табл. 1) во 2-й группе проводилась полностью достоверно чаще, чем в 1-й группе (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,149–0,825; $p=0,015$). Напротив, антенатальная профилактика не проводилась значимо чаще в 1-й группе, чем во 2-й (ОШ 2,728; 95% ДИ 1,218–6,109; $p=0,013$).

При реанимации и стабилизации новорожденных в родовом зале детям без внутрижелудочкового кровоизлияния интубация трахеи выполнялась в 8 (16,7%) случаях (ОШ 0,294; 95% ДИ 0,058–1,479; $p=0,119$); детям с внутрижелудочковым кровоизлиянием I степени — в 2 (5,6%) случаях, II степени — в 8 (53,3%) случаях (ОШ 5,714; 95% ДИ 1,61–220,28; $p=0,004$) и III–IV степени — в 3 (60%) случаях (ОШ 7,5; 95% ДИ 1,074–52,37; $p=0,109$).

У всех глубоконедоношенных новорожденных, включенных в исследование, диагностировано перинатальное поражение ЦНС. Новорожденные в группах не различались по ведущим клиническим проявлениям неврологического дефицита ($p > 0,05$). Отмечено преобладание в обеих группах синдрома угнетения нервной системы (91,5%).

Статистически значимых различий по числу случаев введения экзогенного сурфактанта в родовом зале и его влияния на развитие внутрижелудочкового кровоизлияния не выявлено (ОШ 2,106; 95% ДИ 0,605–7,333; $p=0,235$). В отделении реанимации и интенсивной терапии использовали стандартный способ введения сурфактанта в дополнительный порт эндотрахеальной трубки у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с применением методик INSURE и LISA (табл. 2). В связи с различной тяжестью состояния новорожденных мы сравнивали отдельно методику стандартного введения в обеих группах, а также методику LISA против INSURE. Менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг осуществляли статисти-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп при рождении
Table 1. Clinical characteristics of groups at birth

Показатель	1-я группа (n=56)	2-я группа (n=48)	p
Женский / мужской пол, абс. число	27 / 29	24 / 24	—
Гестационный возраст, нед	29 [27; 30]	30 [28,5; 30,5]	0,010
Масса тела, г	1000 [935; 1280]	1220 [965; 1425]	0,085
Длина тела, см	36 [33; 39]	37 [34; 39]	0,174
Окружность головы, см	26,0 [25,0; 28,0]	27,0 [25,5; 28,0]	0,097
Профилактика РДС плода, n (%)			
нет	31 (55,3)	15 (31,2)	0,013
частичная	13 (23,2)	12 (25,0)	0,832
полная	12 (21,4)	21 (43,8)	0,015
Оценка по шкале Апгар, баллы			
на 1-й минуте	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0,024
на 5-й минуте	6 [5; 6]	6 [5; 6]	0,085
Оценка по шкале Сильвермана, баллы	6 [5; 7]	5 [5; 6]	0,008
Необходимость интубации трахеи в родовом зале, n (%)	13 (23,2)	8 (16,7)	0,407
Число летальных исходов в ОРИТН, n (%)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,516

Примечание. РДС — респираторный дистресс-синдром; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

чески значимо чаще детям 2-й группы (ОШ 0,161; 95% ДИ 0,033–0,787; $p=0,018$). Повторное введение экзогенного сурфактанта в дозировке 100 мг/кг требовалось 8 (20,5%) детям 1-й группы и 3 (11,5%) детям 2-й группы ($p>0,05$).

Распределение по степени тяжести внутрижелудочкового кровоизлияния детей 1-й группы представлено в табл. 3. У 64,3% глубоконедоношенных новорожденных имелись внутрижелудочковые кровоизлияния I степени, у 26,8% детей – II степени и у 8,9% – тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния.

Следует отметить, что внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени были верифицированы на 4-е и 5-е сутки жизни, изначально у таких детей в 100% случаев к концу 2-х суток жизни регистрировалось внутрижелудочковое кровоизлияние I степени. Внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени диагностированы в первые 3 сут жизни.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили респираторную поддержку. В обеих группах в общей сложности 68 (65,4%) пациентов получали неинвазивную искусственную вентиляцию легких (CPAP/DuoPAP). Анализируя случаи, в которых требовалась искусственная вентиляция легких (25 в 1-й группе против 11 во 2-й группе), выявили, что ее проведение в 1-е сутки жизни у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным

дистресс-синдромом увеличивает риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния (ОШ 2,713; 95% ДИ 1,154–6,377; $p=0,020$). В 66,6% случаев у глубоконедоношенных детей, включенных в исследование, применяли пациент-триггерную ИВЛ с управляемым вдохом по давлению (pressure controlled ventilation; $n=14$; 38,9%): 11 в 1-й группе против 3 во 2-й группе) в режимах «Assist Control», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Pressure support ventilation» (ОШ 2,095; 95% ДИ 0,045–9,813; $p=0,343$) либо вентиляцию с двойным управлением в течение вдоха (dual control within a breath $n=30$, 6% 4 случая в 1-й группе против 6 во 2-й группе) в режимах «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee + Pressure support ventilation» (ОШ 0,159; 95% ДИ 0,032–0,784; $p=0,017$). Высокочастотную осцилляторную ИВЛ применяли в 3 (8,3%) случаях у детей 1-й группы и в 1 (2,8%) случае у детей 2-й группы (ОШ 1,364; 95% ДИ 0,126–14,780; $p=0,798$).

Выявлено, что дети, нуждавшиеся в принудительной вентиляции легких («Intermittent mandatory ventilation», «Intermittent positive pressure ventilation»): 7 в 1-й группе против 1 во 2-й группе, со 2-х суток жизни статистически значимо чаще имели внутрижелудочковое кровоизлияние II степени и выше (ОШ 9,818; 95% ДИ 1,039–92,86; $p=0,023$).

Таблица 2. Сравнительный анализ способов введения сурфактанта в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных

Table 2. Comparative analysis of methods of surfactant administration into the neonatal intensive care unit

Показатели	Группа обследованных детей				p
	1-я (n=56)		2-я (n=48)		
	абс.	%	абс.	%	
Стандартный метод через ЭТТ	23	57,5	10	38,5	0,130*
в том числе повторно:	8	20,0	3	11,5	0,367*
INSURE	10	25,0	3	11,5	0,861*
LISA	7	17,5	13	50,0	0,005*
Всего	40	71,4	26	54,1	0,068**

Примечание. * – расчет проводился от общего числа введений сурфактанта в группах; ** – расчет проводился от общего числа пациентов в группах.

Таблица 3. Время верификации и тяжесть внутрижелудочкового кровоизлияния у обследованных новорожденных 1-й группы

Table 3. Verification time and severity of intraventricular hemorrhage in the examined in preterm infants of group 1

Время верификации	Число детей, n (%)	Степень тяжести внутрижелудочкового кровоизлияния		
		I (n=36)	II (n=15)	III–IV (n=5)
Конец 1-х суток жизни	19 (33,9)	18	1	0
2-е сутки жизни	13 (23,2)	9	4	0
3-и сутки жизни	19 (33,9)	9	10	0
4-е сутки жизни	2 (3,6)	0	0	2
5-е сутки жизни	3 (5,4)	0	0	3

При подсчете частоты болезненных манипуляций выявлено, что детям 1-й группы в 1-е сутки жизни проводилось статистически значимо большее число манипуляций ($22,1 \pm 2,08$ манипуляции за сутки в 1-й группе против $18,3 \pm 1,97$ манипуляции за сутки во 2-й группе; $p=0,003$).

Анализируя ранние исходы (необходимость проведения респираторной поддержки после 7 сут жизни, зависимость от кислорода) у глубоконедоношенных новорожденных, выявили, что в подгруппе детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием II степени респираторная поддержка более 7 сут проводилась достоверно чаще, чем у детей 2-й группы (ОШ 7,16; 95% ДИ 2,236–22,97; $p<0,001$). По результатам оценки продолжительности пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии в 1-й группе глубоконедоношенные новорожденные проводили статистически значимо большее число дней, чем дети 2-й группы (ОШ 2,259; 95% ДИ 1,023–4,987; $p=0,042$).

Обсуждение

Анализируя полученные клинические данные, можно отметить, что все случаи нетяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (I–II степени) у глубоконедоношенных новорожденных диагностированы в 1-е 72 ч жизни, при этом 33,9% – при выполнении первой нейросонографии; тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния (III–IV степени) были верифицированы на 4-е и 5-е сутки жизни. По данным литературы, в основном внутрижелудочковое кровоизлияние развивается в первые дни раннего неонатального периода: у 50% детей в 1-е сутки жизни, у 90% детей – в первые 4 дня жизни [9, 12]. Примерно 80% внутрижелудочковых кровоизлияний происходит в течение 72 ч после рождения, значительная часть которых видна при первом исследовании через несколько часов после рождения [13].

Обзоры нескольких рандомизированных клинических исследований показывают, что применение антенатальных стероидов дает положительный эффект в виде уменьшения риска развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний за счет снижения концентрации фактора роста эндотелия сосудов в герминативном матриксе, приводя к завершению ангиогенеза формирующихся сосудов, наиболее уязвимых для кровоизлияния [8, 14, 15]. В нашем исследовании антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода была защитным фактором по отношению к развитию внутрижелудочкового кровоизлияния в раннем неонатальном периоде, что в целом согласуется с данными литературы [9]. Однако по результатам последнего мета-анализа риск возникновения внутрижелудочкового кровоизлияния после антенатальной профилактики находится в пределах от 0,45 до 0,75 (8475 младенцев; 12 исследований; доказательства со средней степенью достоверности) [16].

По результатам нашего исследования необходимость интубации трахеи при реанимации и стабилизации состояния новорожденного в родильном зале повышает риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния II степени. Эти данные согласуются с результатами исследования Н. Алу и соавт. [17], в котором отношение шансов развития тяжелого внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с очень низкой массой тела, интубированных в родильном зале, составило 2,7 (95% ДИ 1,1–6,6; $p=0,030$). В то же время введение экзогенного сурфактанта в родильном зале по данным нашего исследования не оказывало статистически значимого результата в отношении развития внутрижелудочкового кровоизлияния в раннем неонатальном периоде, возможно, по причине малой выборки пациентов.

Сурфактантная терапия оказывала статистически значимо различное влияние на развитие внутрижелудочкового кровоизлияния в исследуемых группах. Выявлено, что менее инвазивное введение порактанта альфа снижает риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом в сравнении с методикой INSURE, что согласуется с данными литературы [18, 19]. Снижение риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния при выполнении методики LISA в исследовании может объясняться отсутствием такой болезненной манипуляции, как интубация трахеи эндотрахеальной трубкой с последующей искусственной вентиляцией легких и возможным вентилятор-индуцированным повреждением легких пациента. В Европейских согласительных рекомендациях по респираторному дистресс-синдрому-2019 методика LISA характеризуется как предпочтительный способ введения сурфактанта у спонтанно дышащих новорожденных на СРАР при условии, что врач имеет навык выполнения данной манипуляции (уровень рекомендаций B2) [20].

Потребность в ИВЛ как способе респираторной поддержки в 1-е сут жизни увеличивала риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния. У детей, которым проводится вентиляция легких, риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния на фоне респираторного дистресс-синдрома может быть связан с отсутствием синхронности между дыхательными попытками пациента и принудительными вдохами респиратора. Именно это приводит впоследствии к колебаниям артериального и венозного давлений, что служит одним из главных механизмов развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных [9]. Такие нарушения возникают значительно реже у новорожденных, которым проводится пациент-триггерная ИВЛ [17, 21]. Однако иногда возникает необходимость принудительной ИВЛ в связи с тяжестью состояния пациента, когда отсутствуют самостоятельные дыхательные попытки, страдает системная гемодинамика и снижается моз-

говой кровотока. При этом причиной внутрижелудочкового кровоизлияния предположительно служит разрыв сосудов герминативного матрикса при реперфузии [8]. Принудительная ИВЛ, по данным нашего исследования, увеличивала риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния II степени и выше.

При расчете факторов риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния также выявлено, что число манипуляций >20 в 1-е сутки жизни увеличивает ОШ до 2,747. Большинство манипуляций для глубококондоношенных новорожденных болезненны, что приводит чаще всего к изменению мозгового кровотока и внутричерепного давления за счет повышения уровня катехоламинов, кортизола, снижения секреции инсулина [9, 12, 22]. В свою очередь наличие внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококондоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом увеличивало общую продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а наличие кровоизлияния II степени увеличивало вероятность механической вентиляции после первых 7 сут жизни, тем самым подтверждая, что внутрижелу-

дочковое кровоизлияние — это серьезная проблема, значительно влияющая на дальнейшее развитие новорожденного [3, 4].

Заключение

По результатам нашего исследования к клинически значимым факторам риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококондоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом относятся необходимость интубации трахеи в родовом зале, потребность в проведении искусственной вентиляции легких в 1-е сутки жизни, принудительные режимы вентиляции легких, отсутствие антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода, а также число манипуляций более 20 в 1-е сутки жизни. Установлено, что факторами, снижающими риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния, являются полная антенатальная профилактика стероидами, менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг, искусственная вентиляция легких с двойным управлением в течение вдоха.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chevallier M., Debillon T., Pierrat V., Delorme P., Kayem G., Durox M. et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: Results of the EPIPAGE 2 cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 518.e1–518.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.002
2. Adams-Chapman I., Hansen N.I., Stoll B.J., Higgins R. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants with Posthemorrhagic Hydrocephalus Requiring Shunt Insertion. *Pediatrics* 2008; 121: e1167–e1177. DOI: 10.1542/peds.2007-0423
3. Gilard V., Tebani A., Bekri S., Marret S. Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2020; 9(8): 2447. DOI: 10.3390/jcm9082447
4. Volpe J.J., Inder T., Darras B., de Vries L.S., du Plessis A., Neil J. et al. Volpe's neurology of the newborn. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018; 1240
5. Luu T.M., Ment L.R., Schneider K.C., Karol H.K., Walter C.A., Vohr B.R. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics* 2009; 123(3): 1037–1044. DOI: 10.1542/peds.2008-1162
6. Indredavik M.S., Vik T., Evensen K.A., Katz K.H., Allan W.C., Vohr B.R. Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *J Dev Behav Pediatr* 2010; 31(4): 286–294. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3181d7b1d3
7. Whitaker A.H., Feldman J.F., Lorenz J.M., McNicholas F., Fisher P.W., Shen S. et al. Neonatal head ultrasound abnormalities in preterm infants and adolescent psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(7): 742–752. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.62
8. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol* 2014; 41(1): 47–67. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.007
9. Perlman J. Neurology: Neonatology Questions and Controversies. Elsevier, Philadelphia, 2018; 320
10. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации под редакцией акад. РАН Н.Н. Володина. М., 2016. URL: <http://www.raspm.ru/files/0236-rds-br2.pdf>. Ссылка активна на 06.01.2021. [Management of newborns with respiratory distress syndrome. Clinical guidelines ed. by acad. RAS N.N. Volodin. M., 2016. (in Russ.)]
11. Papile L., Burstein J., Burstein R., Koffier A. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage in premature infants: a study of infants < 1500 gms. *J Pediatr* 1978; 92: 529–534. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0
12. Гузева В.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017; 215 с. [Guzeva V.I., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S. Emergency neurology of newborns and young children. St. Petersburg; SpetsLit, 2017; 215. (in Russ.)]
13. Levene M.I., Fawer C.L., Lamont R.F. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Childhood* 1982; 57 (6): 410–417. DOI: 10.1136/adc.57.6.410
14. Vinukonda G., Dummula K., Malik S., Hu F., Thompson C.I., Csiszar A. et al. Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain. *Stroke* 2010; 41(8): 1766–1773. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.588400
15. Ballabh P., Xu H., Hu F., Braun A., Smith K., Rivera A. et al. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nat Med* 2007; 13(4): 477–485. DOI: 10.1038/nm1558
16. McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub4
17. Aly H., Hammad T.A., Essers J., Wung J.T. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012; 34(3): 201–205. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.04.006
18. Herting E., Härtel C., Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(6): F655–F659. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316557

19. Kribs A., Roll C., Göpel W., Wieg C., Groneck P., Reinhard L. et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169(8): 723–730. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0504
20. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., te Pas A. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology* 2019; 115: 432–450. DOI: 10.1159/000499361
21. Klingenberg C., Wheeler K.I., McCallion N., Morley C.J., Davis P.G. Volume targeted versus pressure limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(10): CD003666. DOI: 10.1002/14651858.CD003666.pub4
22. Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С., Шилова Н.А., Карпова А.Л., Мостовой А.В. и др. Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65 (4): 5–15. [Andreev A.V., Kharlamova N.V., Mezinskii S.S., Shilova N.A., Karpova A.L., Mostovoy A.V. et al. Clinical assessment of pain in newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65 (4): 5–15. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-5-15

Поступила: 11.02.21

Received on: 2021.02.11

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90074.

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project N19-315-90074.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Постуральный тремор у детей первого года жизни с нарушением моторного развития

Т.В. Самсонова, С.Б. Назаров, А.А. Чистякова, Ю.А. Рылская

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Postural tremor in children with motor development disorders in their first twelve months of life

T.V. Samsonova, S.B. Nazarov, A.A. Chistyakova, Yu.A. Ryl'skaya

Gorodkov Ivanovo research Institute of maternity and childhood, Ivanovo, Russia

На первом году жизни ребенка наблюдается постепенный переход к вертикализации через последовательное освоение антигравитационных поз. Во время их удержания происходит активное сокращение мышц, при котором возникает постуральный тремор. Цель исследования. Выявление особенностей постурального тремора при удержании первых антигравитационных поз у детей с нарушением моторного развития и разработка нового способа его диагностики в первом полугодии жизни.

Характеристика детей и методы обследования. Обследованы 33 ребенка с нарушением моторного развития и 10 детей без неврологической патологии в возрасте 3–5 мес. Всем детям проводились неврологическое обследование и исследование постурального тремора по разработанной нами методике.

Результаты. Установлены особенности постурального тремора у детей с нарушением моторного развития в возрасте 3–5 мес по сравнению со здоровыми детьми, проявляющиеся в повышении его амплитуды. Представлен разработанный авторами способ регистрации постурального тремора у детей первого полугодия жизни на этапе освоения первых антигравитационных поз. Приведены результаты анализа различий его характеристик у детей 3–5 мес с нарушением моторного развития по сравнению со здоровыми детьми. Представлен новый способ диагностики нарушения моторного развития у детей первого полугодия жизни с использованием результатов исследования постурального тремора. Показана высокая диагностическая значимость разработанного способа.

Ключевые слова: дети, нарушение моторного развития, постуральный тремор.

Для цитирования: Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Чистякова А.А., Рылская Ю.А. Постуральный тремор у детей первого года жизни с нарушением моторного развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 56–59. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-56-59

At the first year of a child's life begins a gradual transition to verticalization through the sequential development of anti-gravity postures. During the maintain of these poses occurs the active muscle contraction and appears a postural tremor.

Purpose: To identify the features of postural tremor while holding the first antigravity postures in children with motor development disorders and to develop a new method for its diagnosing in children in the first six months of life.

During the first year of life, the child gradually moves to verticalization through the sequential development of anti-gravity postures. To maintain these postures, the child actively contracts muscles, causing postural tremor.

Objective. To reveal the features of postural tremor while holding the first antigravity postures in children with motor development disorders and to develop a new diagnostic method in the first six months of life.

Children characteristics and research methods. The authors examined 33 children with impaired motor development and 10 children without neurological pathology at the age of 3–5 months. All children underwent neurological examination and study of postural tremor according to our method.

Results. The authors established the features of postural tremor in children with impaired motor development at the age of 3–5 months compared with healthy children, manifested in amplitude increase. The authors presented their own for recording postural tremor in children of the first six months of life at the stage of mastering the first antigravity postures. There are presented the results of the analysis postural tremor in children of 3–5 months with impaired motor development in comparison with healthy children. The article presents a new method for diagnosing impaired motor development in children of the first six months of life using the results of postural tremor research. The high diagnostic value of the developed method is shown

Key words: children, motor development disorders, postural tremor.

For citation: Samsonova T.V., Nazarov S.B., Chistyakova A.A., Ryl'skaya Yu.A. Postural tremor in children with motor development disorders in their first twelve months of life. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 56–59 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-56-59

Среди последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни значительную долю составляют двигательные нарушения. Они могут иметь различную тяжесть и исходы:

от нарушения моторного развития, которое носит преходящий характер и компенсируется к 1–1,5 годам, до формирования детского церебрального паралича, приводящего к инвалидизации детей [1, 2]. В связи

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Самсонова Татьяна Вячеславовна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-6102-6173

Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1545-7655
Чистякова Анастасия Андреевна — мл. науч. сотр. отдела неонатологии

и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8760-0364.153045

Рылская Юлия Андреевна — мл. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2573-5420
153045, Иваново, ул. Победы, д. 20

с этим актуальной проблемой остается ранняя диагностика двигательных нарушений у детей.

На первом году жизни ребенка происходит постепенный переход к вертикализации через последовательное освоение антигравитационных поз. Во время их удержания может возникать постуральный тремор, представляющий собой быстрые ритмические непроизвольные сокращения мышц. Тремор наблюдается при активном сокращении мышц, направленном на поддержание позы (противодействие силе гравитации) [3]. При нарушении моторного развития у детей первого года жизни может нарушаться формирование способности к удержанию антигравитационных поз, что может влиять на характеристики постурального тремора. Возможность его регистрации у детей в первом полугодии жизни позволит разработать новые объективные критерии ранней диагностики двигательных расстройств.

Существует метод регистрации постурального тремора при помощи микроэлектромеханических сенсоров, при осуществлении которого пациент находится в положении стоя или сидя с вытянутыми вперед руками [4]. Однако у детей первого полугодия жизни этот метод неприменим, так как способность к удержанию данных поз еще не сформирована. В этом возрасте для регистрации тремора до последнего времени использовалась лишь качественная оценка, которая проводилась при неврологическом осмотре.

Нами разработан способ регистрации постурального тремора у детей первого полугодия жизни на этапе освоения первых антигравитационных поз, которое имеет большое значение для последующего моторного развития и вертикализации ребенка [5]. При осуществлении способа ребенка укладывают в положении лежа на животе с опорой на предплечья с удержанием головы по средней линии и на область шейного отдела позвоночника устанавливают микроэлектромеханический сенсор, оснащенный акселерометром и гироскопом. После выдержки временного промежутка до принятия ребенком устойчивого положения проводят регистрацию непроизвольных ритмичных колебательных движений, возникающих при активном сокращении мышц в процессе удержания антигравитационной позы. Проводится автоматическая обработка результатов исследования с получением спектрограмм, и определяются показатели частоты тремора (Гц), его амплитуды (g/Гц) по трем взаимно перпендикулярным осям X , Y и Z . Преимущества данного способа состоят в возможности регистрации и количественной оценки постурального тремора у детей первого полугодия жизни, в быстроте исполнения.

Цель исследования: выявить особенности постурального тремора при удержании первых антигравитационных поз у детей с нарушением моторного развития и разработать новый способ его диагностики в первом полугодии жизни.

Характеристика детей и методы обследования

Обследованы 43 ребенка первого года жизни, из которых 24 доношенных в возрасте 3–5 мес жизни и 19 недоношенных в скорректированном возрасте 3–5 мес. Основную группу составили 33 ребенка с нарушением моторного развития, перенесших перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы средней степени тяжести. Контрольную группу составили 10 детей без неврологической патологии. Критериями исключения из исследования служили врожденные пороки развития, тяжелая соматическая патология. Всем детям проводили неврологическое обследование в динамике, в возрасте 3–5 мес и 1–1,5 года; исследование постурального тремора в возрасте 3–5 мес с использованием комплекса для диагностики, лечения и реабилитации больных с двигательной патологией «ТРАСТ-М» по разработанной нами методике [5].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10. Уровень значимости различий (p) между величинами определяли по критериям Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

При неврологическом обследовании в возрасте 3–5 мес у детей основной группы отмечались задержка редукции безусловных рефлексов и формирования установочных реакций, цепных симметричных рефлексов, зрительно-моторного взаимодействия, мануальной деятельности, выпрямляющих реакций; изменения мышечного тонуса в виде гипо-, гипер- или дистонии. Дальнейшее наблюдение показало, что все нарушения носили преходящий характер и на фоне лечебно-реабилитационных мероприятий компенсировались к 1–1,5 года. Транзиторный характер выявленных нарушений позволил при ретроспективном анализе расценить их как нарушение моторного развития (F82) в соответствии с «Классификацией последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни», разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и утвержденной 10-м Конгрессом Союза педиатров России [6].

При статистическом анализе результатов исследования постурального тремора у детей с нарушением моторного развития по сравнению со здоровыми детьми установлено, что амплитуда тремора по осям X , Y и Z у детей основной группы была выше, чем в контрольной группе ($p=0,0001$) (см. таблицу). Выявленные различия показателей постурального тремора в основной и контрольной группах детей, по-видимому, связаны со снижением устойчивости в антигравитационной позе лежа на животе с опорой на предплечья с удержанием головы по средней линии у детей с нарушением моторного развития

Таблица. Характеристики постурального тремора у здоровых детей и у детей с нарушением моторного развития в возрасте 3–5 мес

Table. Characteristics of postural tremor in healthy children and in children with motor development disorders at the age of 3–5 months

Характеристика постурального тремора	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=10)
Частота тремора, Гц		
по оси X	2 [1,3; 2,7]	1,6 [1,4; 4,15]
по оси Y	2 [1,3; 3,8]	2,85 [41,85; 4,4]
по оси Z	3 [2,3; 6,9]	5,45 [1,3; 11,3]
Амплитуда тремора, г/Гц		
по оси X	0,044 [0,029; 0,069]*	0,0065 [0,0035; 0,009]
по оси Y	0,041 [0,026; 0,08]*	0,008 [0,0035; 0,0115]
по оси Z	0,031 [0,022; 0,054]*	0,005 [0,0025; 0,0065]

Примечание. Данные представлены в виде $Me [UQ; LQ]$. * — различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,001$).

и обусловлены различной выраженностью усилий, прилагаемых для ее удержания. У детей основной группы происходит более выраженное сокращение мышц, направленное на удержание этой позы, в процессе которого возникает тремор большей амплитуды.

При проведении индивидуального и ROC-анализа треморографических показателей в исследуемых группах детей выделены новые диагностические критерии нарушения моторного развития в первом полугодии жизни. Установлено диагностическое значение показателя амплитуды постурального тремора при данной патологии. Разработан новый способ диагностики нарушения моторного развития у детей в возрасте 3–5 мес (Приоритетная справка по заявке на изобретение от 14.04.2021 № 2021110391 «Способ диагностики нарушения моторного развития у детей в возрасте 3–5 месяцев»). ROC-анализ с расчетом площади под кривой AUC (area under the curve) показал отличную диагностическую значимость предложенного способа (AUC=1,000). Точность его составила 100%, чувствительность — 100%, специфичность — 100%.

Заключение

Исследование постурального тремора с использованием микроэлектромеханических сенсоров является современным методом функциональной

диагностики двигательной патологии. Данный диагностический метод может применяться у детей первого года жизни в процессе освоения первых антигравитационных поз, которые имеют базовое значение для дальнейшего развития двигательных функций ребенка. При этом исследование осуществляется с укладкой ребенка в положении лежа на животе с опорой на предплечья с удержанием головы по средней линии и установкой на область шейного отдела позвоночника микроэлектромеханического сенсора, оснащенного акселерометром и гироскопом. Значения параметров постурального тремора у детей с нарушением моторного развития в возрасте 3–5 мес имеют особенности по сравнению с таковыми у здоровых детей, проявляющиеся в повышении его амплитуды. Данный показатель имеет высокую диагностическую значимость при нарушении моторного развития. Применение треморографии для исследования постурального тремора у детей первого года жизни обуславливает необходимость дальнейших исследований с целью уточнения диагностической ценности метода при детском церебральном параличе. Это позволит расширить арсенал диагностических средств, направленных на раннее выявление формирования инвалидизирующей двигательной патологии, и может способствовать своевременному началу лечебно-реабилитационных мероприятий с целью повышения их эффективности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Novak I., Morgan C., Adde L., Blackman J., Boyd R.N., Brunstrom-Hernandez J. et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatrics* 2017; 171: (9): 897–907. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689
- Шкаренкова Е.И., Самсонова Т.В. Клинико-функциональная характеристика неврологических нарушений у детей первого года жизни с синдромами нарушения и задержки моторного развития. *Вестник новых медицинских технологий* 2009; 16: (1): 66–69. [Shkarenkova E.I., Samsonova T.V. Clinical and functional characteristics of neurological disorders in children in their first twelve months of life with syndromes of impairment and delayed motor development. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* 2009; 16: (1): 66–69. (in Russ.)]
- Говорова Т.Г., Таппахов А.А., Попова Т.Е., Антипина У.Д. Тремор: классификация, клиническая характеристика. *Consilium Medicum* 2018; 20: (9): 95–100. [Govorova T.G., Tappahov A.A., Popova T.E., Antipina U.D.

- Tremor: classification, clinical characteristics. Consilium Medicum 2018; 20: (9): 95–100. (in Russ.)]
4. Александрова Е.А., Бородачева И.В., Беляков К.М., Густов А.В., Паришина Е.В., Суслов А.Г. Возможности акселерометрической треморографии для контроля эффективности терапии вегетативно-сосудистой дистонии. Медицинский альманах 2018; 56: (5): 72–76. [Aleksandrova E.A., Borodacheva I.V., Belyakov K.M., Gustov A.V., Parshina E.V., Suslov A.G. Possibilities of accelerometric tremorography for monitoring the effectiveness of therapy for vegetative-vascular dystonia. Meditsinskii al'manakh 2018; 56: (5): 72–76. (in Russ.)]
 5. Патент РФ на изобретение № 2743327/17.02.2021. Бюл. № 5. Назаров С.Б., Самсонова Т.В., Чистякова А.А., Магомедова Н.М., Рылская Ю.А. Способ регистрации постурального тремора у детей в возрасте 3–6 месяцев. [Patent RF na izobretenie № 2743327/17.02.2021 Byul. № 5. Nazarov S.B., Samsonova T.V., Chistyakova A.A., Magomedova N.M., Ryl'skaya Yu.A. Method for recording postural tremor in children aged 3–6 months. (in Russ.)]
 6. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни: методические рекомендации. Москва: ВУНМЦ, 2006; 63. [Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences in children of the first year of life: methodical recommendations. Moscow: VUNMC, 2006; 63. (in Russ.)]

Поступила: 21.04.21

Received on: 2021.04.21

Конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest.

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Анатомические параметры трахеи у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 г для эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта

А.В. Мостовой¹, Д.А. Жакота², А.Л. Карпова¹, Н.Ю. Карпов³, Л.Н. Карпов², Н.Н. Володин⁴

¹ГБУЗ «Калужская областная клиническая больница», Калуга, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ ЯО «Тутаевская Центральная районная больница», Тутаев, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Anatomical tracheal parameters in premature neonates with birth body weight less than 1000 g for effective and safe administration of surfactant

A.V. Mostovoy¹, D.A. Zhakota², A.L. Karpova¹, N.Yu. Karpov³, L.N. Karpov², N.N. Volodin⁴

¹Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Tutaev Central District Hospital, Tutaev, Russia;

⁴Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Цель исследования. Определение анатомических параметров трахеи у плодов и недоношенных новорожденных для уточнения допустимой и безопасной с точки зрения развития осложнений глубины введения и диаметра «тонкого катетера» при малоинвазивном введении сурфактанта.

Материал и методы. Аутопсийное исследование плодов и новорожденных детей с экстремально низкой массой тела, умерших в возрасте до 168 часов жизни. Всего 26 случаев, исключались пороки развития дыхательной системы. Производилось измерение расстояния от голосовой щели до бифуркации, периметра трахеи под связками, в средней части и на уровне бифуркации с расчетом диаметра трахеи.

Результаты. Средняя масса тела детей была $684,6 \pm 160,8$ г, гестационный возраст варьировал от 21 до 33 нед и в среднем составил 25 нед. Расстояние от голосовой щели до бифуркации составило $34,31 \pm 5,28$ мм, а диаметр в верхней, средней и нижней третях составил $3,53 \pm 0,64$ мм, $3,41 \pm 0,63$ и $3,69 \pm 0,78$ мм соответственно.

Область применения результатов: учет данных показателей при выборе катетера для проведения малоинвазивного введения сурфактанта и глубины его введения в трахею у новорожденных с экстремально низкой массой тела позволит избежать таких осложнений, как одностороннее введение сурфактанта и его регургитация из трахеи во время проведения процедуры малоинвазивного введения сурфактанта, повысив тем самым эффективность и безопасность метода.

Заключение. Длина и диаметр трахеи у новорожденных с экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде зависят от антропометрических данных и гестационного возраста при рождении, в среднем длина равна $34,31 \pm 5,28$ мм.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, сурфактантная терапия, малоинвазивное введение сурфактанта, экстремально низкая масса тела, длина трахеи.

Для цитирования: Мостовой А.В., Жакота Д.А., Карпова А.Л., Карпов Н.Ю., Карпов Л.Н., Володин Н.Н. Анатомические параметры трахеи у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 г для эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 60–66. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-60-66

Objective. To evaluate anatomical tracheal parameters of fetus and premature infant for clarifying the permissible and safe depth of insertion and «thin catheter» diameter during minimally invasive administration of surfactant.

Material and methods. Autopsy examination of fetuses and newborns with extremely low birth weight, who died during their first 168 hours of life. The study describes only 26 cases, respiratory system malformations are excluded. The authors measured the distance from the glottis to the bifurcation, the perimeter of the trachea under the ligaments, in the middle part and at the level of the bifurcation with the calculation of the trachea diameter.

Results. The average body weight was 684.6 ± 160.8 g, gestational age varied from 21 to 33 weeks and averaged 25 weeks. The distance from the glottis to the bifurcation was 34.31 ± 5.28 mm, and the diameter in the upper, middle and lower thirds was 3.53 ± 0.64 mm, 3.41 ± 0.63 and 3.69 ± 0.78 mm respectively

Application of the results: registration of these indicators when choosing a catheter for minimally invasive administration of a surfactant and the depth of its introduction into the trachea in newborns with extremely low body weight will help to avoid such complications, as one-lung administration of surfactant and its regurgitation from the trachea during the procedure, thereby increasing the efficiency and safety of the method

Conclusion. The length and diameter of trachea in neonates with extremely low birth weight in the early neonatal period depend on anthropometric values and gestational age at birth, mean length is 34.31 ± 5.28 mm.

Key words: premature newborns, surfactant therapy, less invasive surfactant administration, extremely low body weight at birth, trachea length.

For citation: Mostovoy A.V., Zhakota D.A., Karpova A.L., Karpov N.Yu., Karpov L.N., Volodin N.N. Anatomical tracheal parameters in premature neonates with birth body weight less than 1000 g for effective and safe administration of surfactant. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66(5): 60–66 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-60-66

Респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой массой тела развивается в большинстве случаев и достигает у данной категории пациентов 90–95%, большинство из которых нуждается в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких [1]. В лечении респираторного дистресс-синдрома во всем мире в неонатальной практике применяется сурфактантная терапия, бесспорная эффективность которой доказана в многочисленных как зарубежных, так и отечественных исследованиях [2–5]. Проведение сурфактантной терапии предполагает интубацию трахеи, введение препарата эндотрахеально и продолжение начатой ранее искусственной вентиляции легких. При этом интубация трахеи, как правило, выполняется эндотрахеальной трубкой, размер которой зависит от массы тела ребенка [6].

На современном этапе оказания медицинской помощи детям с экстремально низкой массой тела все чаще прибегают к максимальному уменьшению инвазивности и травматизации легких, которая может усугубиться при искусственной вентиляции легких. Для этой цели в последние десятилетия в зарубежной и отечественной практике широко внедряется малоинвазивное введение сурфактанта, которое одновременно предполагает неинвазивную дыхательную поддержку до и после введения препарата [6–8]. Малоинвазивное введение сурфактанта через «тонкий катетер» на фоне обеспечения постоянного положительного давления в дыхательные пути у спонтанно дышащих недоношенных новорожденных детей показало свою эффективность и безопасность по сравнению с введением сурфактанта через эндотрахеальную трубку на фоне искусственной вентиляции легких

[4, 9–11]. Наибольшее распространение в мировой практике для обозначения этого метода получила аббревиатура LISA (Less Invasive Surfactant Administration – менее инвазивное или малоинвазивное введение сурфактанта) [7, 12].

Однако технология малоинвазивного введения сурфактанта сопряжена с рядом технических особенностей, которые могут повлечь за собой развитие осложнений, например введение сурфактанта в одно легкое (рис. 1) [12]. По нашему мнению, понимание анатомических параметров длины трахеи у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела может способствовать уменьшению риска введения сурфактанта в одно легкое, а также его выброса из трахеи непосредственно при проведении процедуры. Последнее может встречаться в случае выбора «тонкого катетера» для проведения процедуры без учета анатомических особенностей трахеи у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Нередко в качестве «тонкого катетера» при малоинвазивном введении сурфактанта используются стерильные одноразовые неонатальные желудочные зонды различных размеров [13, 14]. Особенность неонатального желудочного зонда состоит в наличии на его дистальном конце на разном расстоянии от края двух отверстий и слепо запаянного конца (рис. 2).

От высоты расположения наиболее отдаленного от дистального конца желудочного зонда отверстия во многом зависит успех малоинвазивного введения сурфактанта. Чем дальше от края расположено данное отверстие (на 1,5 см и более), тем более высока вероятность выброса (регургитации) сурфактанта из трахеи при проведении процедуры при помощи желудочного зонда, особенно если нет четкого понимания

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Мостовой Алексей Валерьевич – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Калужской областной клинической больницы, ORCID: 0000-0002-7040-9683.

e-mail: alvalmost@gmail.com

Карпова Анна Львовна – к.м.н., зам. гл. врача по детству Калужской областной клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1024-0230. 248000 Калуга, ул. Вишневого, д. 1

Жакота Дмитрий Анатольевич – к.м.н., врач-патологоанатом, доц. кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-1978-0994.

Карпов Леонид Николаевич – студент международного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4252-4390

117997 Москва, ул. Островитянова д. 1

Карпов Николай Юрьевич – врач-акушер-гинеколог Тутаевской Центральной районной больницы, ORCID: 0000-0001-6728-726X 152303 Ярославская область, Тутаевский район, Тутаев, Комсомольская улица, д. 104

Володин Николай Николаевич – д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный врач РФ, зав. отделом педиатрии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000-0002-2667-8229

117198 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1



Рис. 1. Рентгенологические признаки введения сурфактанта преимущественно в правое легкое: повышение воздушности правого легкого, тотальный ателектаз левого легкого (фото А.Л. Карповой).

Fig. 1. Chest radiography appearance in surfactant administration to the right lung: decreased density of the right lung, total atelectasis of the left lung (photo by Anna Karpova).

допустимой и безопасной глубины введения «тонкого катетера» в трахею (рис. 3). Исследований, посвященных анатомическим особенностям трахеи у плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела, в мировой литературе практически нет [15].

Однако эффективность и безопасность малоинвазивного введения сурфактанта зависит не только от глубины введения «тонкого катетера», но и от его диаметра. Так, D.D. Luca и соавт. [14] (2020) опубликовали результаты своего исследования по изучению особенностей аэродинамики в трахее у детей с экстремально низкой массой тела при малоинвазивном введении сурфактанта на фоне создания постоянного положительного давления в дыхательных путях в зависимости от диаметра желудочного зонда. Поскольку сам зонд, уменьшая площадь поперечного сечения трахеи, препятствует адекватной вентиляции, чем больше диаметр желудочного зонда, тем выше вероятность обструкции дыхательных путей, которая также усугубляется большей продолжительностью малоинвазивного введения сурфактанта (резистентность дыхательных путей на среднестатистической трахее у ребенка с экстремально низкой массой тела при применении желудочного зонда 6,0 Fr увеличивается в 270 раз по сравнению с зондом 4,0 Fr).

Учитывая, что обсуждаемые аспекты изучены мало, мы предприняли попытку проведения собственного исследования по выяснению анатомических параметров трахеи у плодов и новорожденных детей с экстремально низкой массой тела, которое

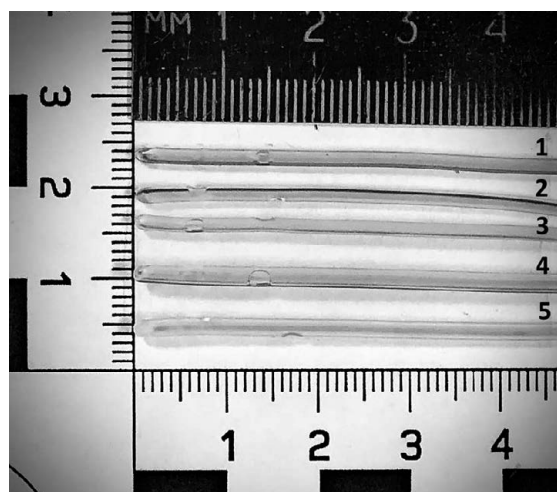


Рис. 2. Дистальный конец неонатальных стерильных одноразовых желудочных зондов с измерением расстояния от конца зонда до максимально удаленного от него отверстия.

1–3 – применяемые для малоинвазивного введения сурфактантов в неонатальной практике желудочные зонды различных производителей, зарегистрированных в РФ, с диаметром 4,0 Fr; 4, 5 – 5,0 Fr. Центр дальнего от конца отверстия варьирует от 14 до 18 мм (фото А.В. Мостового).

Fig. 2. Distal end of neonatal sterile single-use feeding tube with measured distance between the end of the tube to most distanced opening.

1–3 – tubes used in LISA with produced from independent manufactures, registered in Russian Federation, the diameter of 4,0 Fr; 4, 5 – with the diameter of 5.0 Fr. The center from the end ranges from 14 to 18 mm (photo by Aleksei Mostovoi).

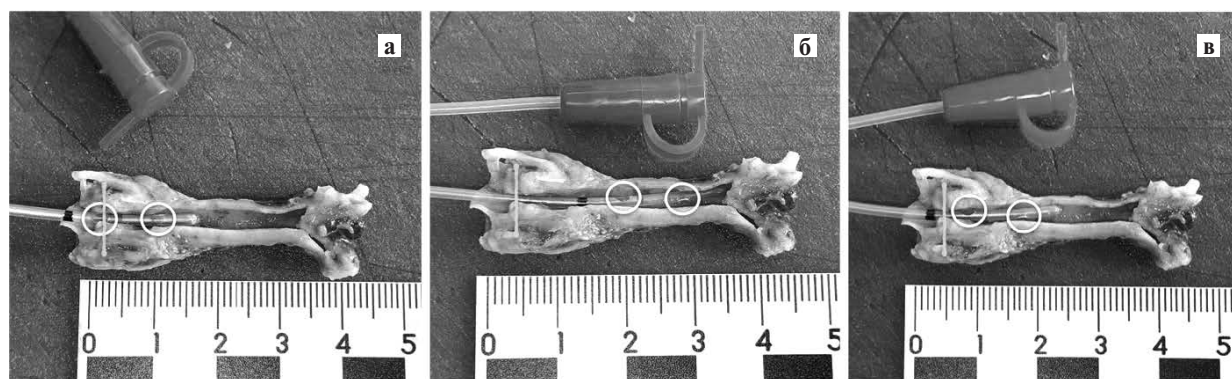


Рис. 3. Моделирование расположения желудочного зонда для введения сурфактанта малоинвазивным методом в трахее новорожденного ребенка с экстремально низкой массой тела (940 г, 27 нед гестации, 160 ч жизни).

а – расположение верхнего отверстия желудочного зонда (обведены кружками) над голосовыми связками (указаны желтой вертикальной линией) при погружении зонда в трахею менее чем на 2,0 см (отмечено черной меткой на зонде); б – глубокое расположение желудочного зонда с вероятностью введения сурфактанта в одно легкое, а также максимальная обструкция просвета трахеи для самостоятельного спонтанного дыхания; в – желудочный зонд визуально погружен в трахею на 20 мм, таким образом, оба отверстия располагаются в просвете трахеи ниже голосовой щели для наиболее безопасного введения сурфактанта у ребенка на спонтанном дыхании (подготовка макропрепарата и фото Д.А. Жакоты).

Fig. 3. Modeling the location of the feeding tube for less invasive surfactant administration in trachea of an extremely low birth weight infant (940 g, gestational age 27 weeks, 160 hours of life).

а – the location of the upper orifice of the feeding tube (circled) above vocal ligament (yellow vertical line) upon insertion of the tube less than 2 cm (black mark on the tube); б – the deep location of the tube with a chance for single-lung surfactant administration, as well as the peak obstruction of tracheal lumen for unaided spontaneous breathing; в – the feeding tube is inserted 20 mm into trachea, where both orifices are below the glottis for the safest surfactant administration for a child with spontaneous breathing (preparation of the model and photo Dmitry Zhkoti).

в итоге могло бы помочь специалистам правильно выбирать глубину введения и диаметр «тонкого катетера» при малоинвазивном введении сурфактанта.

Цель исследования: определение анатомических параметров трахеи у плодов и недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде с целью уточнения допустимой и безопасной с точки зрения развития осложнений (введение сурфактанта в одно легкое, обратный выброс сурфактанта из трахеи в ходе проведения процедуры), глубины введения и диаметра «тонкого катетера» при малоинвазивном введении сурфактанта.

Материал и методы

Анатомические параметры длины трахеи определяли при аутопсийных исследованиях плодов и новорожденных детей с массой тела при рождении менее 1000 г в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» и ПАО ГБУЗ КО «КОКБ». За период с 2016 по 2021 г. общее число наблюдений составило 26. Критериями включения были следующие: 1) масса тела при рождении менее 1000 г; 2) возраст на момент летального исхода не более 168 ч от момента рождения; 3) отсутствие анатомических пороков развития дыхательной системы. Для исследования использовали данные из медицинской карты стационарного больного (форма №003/у) или истории развития новорожденного (форма № 097/у) новорожденного ребенка: гестационный возраст, масса и длина тела при рождении. Для статистического анализа использовали обезличенные данные.

Во время аутопсий производили измерение следующих показателей: расстояние от голосовой щели до бифуркации, периметр трахеи под связками, периметр трахеи в средней части и периметр трахеи на уровне бифуркации (рис. 4). Морфометрию трахеи осуществляли на нефиксированном в формалине материале с помощью металлической линейки ГОСТ 427-75. Чтобы избежать фрагментации трахеи (ткань органа использовали для дальнейшего гистологического исследования случая) проводили измерение периметра. Диаметр вычисляли с помощью формулы $d=P/\pi$.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием платформы SAS 9.4. Все количественные данные обработаны с применением вариационной статистики. Все количественные характеристики верифицированы с использованием критерия проверки нормальности Шапиро–Уилка. Для каждого количественного показателя определяли среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение (d), стандартную ошибку среднего (m), стандартное отклонение (SD), медиану (Me). Взаимосвязь признаков изучали на основе корреляционного анализа (метод Спирмена). Статистически значимыми считали различия показателей (в том числе при проведении корреляционного анализа) при $p < 0,05$.

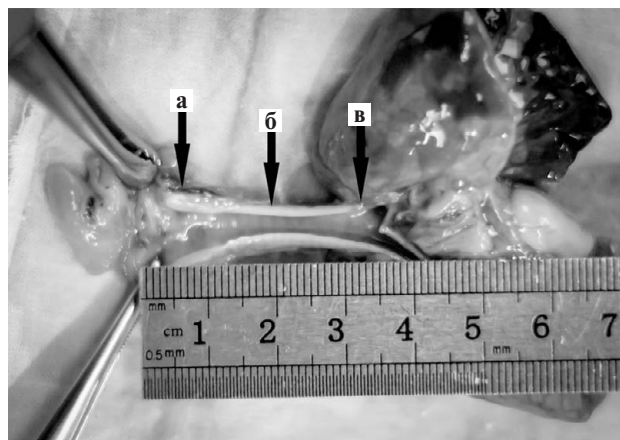


Рис. 4. Измерение длины трахеи у ребенка с массой тела при рождении 470 г и гестационным возрастом 23 нед, умершего в возрасте 96 ч жизни. Стрелками указаны области измерения периметра в верхней трети (а), средней трети (б) и нижней трети (в) трахеи (фото А.В. Мостового).

Fig. 4. Measurement of the length of trachea in an infant with birth-weight of 470 grams and gestational age of 23 weeks, dead at the age of 96 hours. Arrows indicate the regions of measurement of the perimeter in the upper (a), middle (б), and lower (в) portions of trachea (photo by Aleksei Mostovoi).

Результаты

Основные оцениваемые антропометрические данные при рождении включенных в исследование плодов и недоношенных новорожденных детей представлены в табл. 1.

Согласно представленным данным в исследование были включены плоды и недоношенные новорожденные дети с массой тела менее 500 г (1 ребенок с массой 340 г) и гестационным возрастом менее 22 нед (1 плод с гестационным возрастом 21 нед). В наше исследование также были включены новорожденные дети с задержкой внутриутробного развития, поскольку соответствовали критериям отбора.

Анатомические параметры трахеи у плодов и недоношенных новорожденных детей с массой тела при рождении менее 1000 г в первые 168 ч жизни и их процентильное распределение представлены в табл. 2.

У плодов и новорожденных детей с экстремально низкой массой тела в первые 168 ч жизни средняя длина трахеи от голосовых связок до бифуркации составила $34,31 \pm 5,28$ мм. Следует отметить, что расстояние от голосовой щели до бифуркации (длина трахеи) у самого маловесного, включенного в исследование, новорожденного ребенка (масса тела при рождении 340 г) составило 30 мм. Диаметр трахеи под связками, в средней части и на уровне бифуркации практически одинаковый с некоторым незначительным уменьшением в центре составляет около 3,5 мм, что необходимо учитывать при выборе диаметра «тонкого катетера» для процедуры малоинвазивного введения сурфактанта.

Корреляционный анализ выявил прямую статистически значимую связь между анатомическими параме-

трами трахеи у плодов и недоношенных новорожденных детей с массой тела менее 1000 г, антропометрическими данными и гестационным возрастом (табл. 3).

Полученные данные отражают особенности развития системы органов дыхания: формирование трахеобронхиального дерева в целом и его отдельных структур завершается полностью к 17-й неделе внутриутробного развития, а затем происходит только увеличение размеров структур трахеобронхиального дерева [15]. В большей степени от массы и длины тела, окружности головы и груди, а также гестационного возраста зависел диаметр трахеи под голосовыми связками, в средней части и над бифуркацией. Расстояние от голосовой щели до бифуркации (длина трахеи) прямо коррелировало только лишь с массой тела ребенка при рождении.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования анатомические параметры трахеи (расстояние от голосовой щели до бифуркации, диаметр трахеи под связками, в средней части и на уровне бифуркации) у плодов и недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела сравнить не с чем, поскольку публикаций,

посвященных изучаемым нами характеристикам трахеи, в литературе мы не нашли. В одном из немногих исследований, посвященных анатомическим параметрам трахеи у новорожденных с экстремально низкой массой тела, опубликованном М. Szpinda и соавт. [16] (2012), проведен анализ размеров трахеи у 73 плодов с гестационным возрастом 14–25 нед. Промонстрированы отличные от наших результаты измерения трахеи (длина пребифуркации и бифуркации, проксимальный и дистальный внешний поперечный диаметр, проксимальный внешний поперечный срез), в большей степени свидетельствующие об отсутствии половых различий в анатомических размерах трахеи у плодов. В данной работе длина трахеи определялась путем постмортального измерения расстояния от верхней кромки первого хряща трахеи до нижней кромки ее последнего хряща, которое в среднем у плодов на 22–25-й неделе составило 20–22 мм. К сожалению, описанные авторами анатомические параметры трахеи не имеют практического значения для врачей, оказывающих медицинскую помощь новорожденным детям, и не могут быть применены с целью объективного обоснования наиболее безопасной глубины вве-

Таблица 1. Основные антропометрические данные плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении ($n=26$)

Table 1. Basic anthropometric data of fetuses and infants with extremely low birth weight ($n=26$)

Показатель	Среднее $M \pm SD$	Медиана	Min	Max
Гестационный возраст, нед	25,08	25,00	21,00	33,00
Масса тела, г*	684,6 $\pm$ 160,8	675,00	340,00	990,00
Длина тела, см	30,58	30,50	22,00	35,00
Окружность головы, см	22,67	22,00	16,00	35,00
Окружность груди, см*	19,07 $\pm$ 2,84	19,00	14,00	25,00

Примечание. * — нормальное распределение значений непрерывной переменной в соответствии с критериями Шапиро–Уилка; среднее значение представлено как $M \pm SD$.

Таблица 2. Анатомические параметры трахеи у недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой массой тела в первые 168 ч жизни и их процентильное распределение

Table 2. Anatomical parameters of the trachea in premature infants with extremely low birth weight in the first 168 hours of life and their percentile distribution

Показатель	Среднее $M \pm SD$	Медиана	Min	Max	Процентиль						
					5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
Расстояние от голосовой щели до бифуркации, мм	34,31 $\pm$ 5,28	33,0	22,0	45,0	23,4	28,1	31,8	33,0	38,5	41,9	44,7
Диаметр трахеи под связками*, мм	3,53 $\pm$ 0,64	3,50	2,20	4,80	2,23	2,68	3,19	3,50	3,82	4,55	4,78
Диаметр трахеи в средней части*, мм	3,41 $\pm$ 0,63	3,19	2,20	5,10	2,25	2,58	3,18	3,19	3,82	4,17	5,05
Диаметр трахеи на уровне бифуркации*, мм	3,69 $\pm$ 0,78	3,50	2,20	5,40	2,29	2,87	3,19	3,50	4,14	5,03	5,38

Примечание. * — нормальное распределение значений непрерывной переменной в соответствии с критериями Шапиро–Уилка; среднее значение представлено как $M \pm SD$.

дения «тонкого катетера» при выполнении процедуры малоинвазивного введения сурфактанта.

Зная, что длина трахеи от голосовых связок до бифуркации у новорожденных с экстремально низкой массой тела в среднем составляет $34,31 \pm 5,28$ мм, а ее минимальное значение (P_3) соответствует 22,0 мм, мы можем уверенно вводить «тонкий катетер» для процедуры малоинвазивного введения сурфактанта на глубину 15,0–20,0 мм с учетом в первую очередь массы тела, поскольку длина трахеи у новорожденных с экстремально низкой массой тела находится от нее в прямой корреляционной зависимости. Если для малоинвазивного введения сурфактанта у новорожденного с экстремально низкой массой тела применяется желудочный зонд, у которого максимально удаленное отверстие располагается на расстоянии 15,0–18,0 мм от конца зонда, то риск обратного заброса сурфактанта из трахеи при его введении возрастает, поскольку определенное нами оптимальное расстояние для введения «тонкого катетера» в трахею с целью профилактики попадания препарата в одно легкое равно или даже меньше расстояния от конца катетера до отверстия, из которого может выходить сурфактант практически мимо трахеи (см. рис. 3). Выход препарата из трахеи при малоинвазивном введении сурфактанта может спровоцировать у врача желание ввести «тонкий катетер» глубже, т.е. более 15,0–18,0 см, что в может привести к попаданию препарата в одно легкое (чаще правое). Знание длины трахеи у новорожденного с экстремально низкой массой тела позволяет предупредить излишне глубокое проведение «тонкого катетера» в трахею при малоинвазивном введении сурфактанта благодаря не только представлению о расстоянии от голосовых связок

до бифуркации, но и пониманию необходимости оптимизации выбора «тонкого катетера».

Выбор «тонкого катетера» важен также с точки зрения учета его диаметра, поскольку, согласно данным D.D. Lusa и соавт. [14] (2020), от этого зависят проходимость и резистентность верхних дыхательных путей при выполнении процедуры малоинвазивного введения сурфактанта. Зная диаметр «тонкого катетера», который, например, у желудочного зонда 4,0 Fr составляет около 1,3 мм, и диаметр трахеи у новорожденного с экстремально низкой массой тела, медиана которого, по нашим данным, в разных участках трахеи находится в диапазоне 3,19–3,50 мм, мы можем предположить, что в данной ситуации обтурация трахеи «тонким катетером» во время процедуры малоинвазивного введения сурфактанта будет менее значимой.

Преимущества исследования: это первая работа, в которой отработана методика измерения структуры; получены достаточно однородные результаты, что позволяет использовать в практической деятельности как методику измерения, так и полученные результаты. Полученные данные при их использовании в клинической практике позволят более безопасно оказывать помощь в крайне уязвимой группе новорожденных с экстремально низкой массой тела. Учет длины трахеи от голосовых связок до бифуркации при малоинвазивном введении сурфактанта у новорожденных с экстремально низкой массой тела позволит избежать таких осложнений, как одноклеточное введение сурфактанта и его регургитация из трахеи во время процедуры, повысив тем самым эффективность и безопасность метода.

Ограничения исследования: небольшое число наблюдений объясняется небольшим числом летальных случаев вследствие улучшения результатов выхаживания новорожденных детей с экстремально низкой мас-

Таблица 3. Корреляции между анатомическими параметрами трахеи и антропометрическими данными у плодов и недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой массой тела

Table 3. Correlation relationships between anatomical parameters of the trachea and anthropometric data in fetuses and premature infants with extremely low birth weight

Показатель	R	p
Масса тела при рождении – Расстояние от голосовой щели до бифуркации	0,434	0,027
Масса тела при рождении – Диаметр трахеи под связками	0,485	0,012
Масса тела при рождении – Диаметр трахеи в средней части	0,513	0,021
Масса тела при рождении – Диаметр трахеи на уровне бифуркации	0,599	0,004
Длина тела – Диаметр трахеи под связками	0,664	<0,001
Длина тела – Диаметр трахеи в средней части	0,727	<0,001
Длина тела – Диаметр трахеи на уровне бифуркации	0,650	0,001
Окружность головы – Диаметр трахеи в средней части	0,760	0,001
Окружность головы – Диаметр трахеи на уровне бифуркации	0,562	0,029
Окружность груди – Диаметр трахеи в средней части	0,629	0,012
Гестационный возраст – Диаметр трахеи под связками	0,455	0,019
Гестационный возраст – Диаметр трахеи в средней части	0,469	0,037

сой тела, и достаточно ограниченными критериями включения; ввиду малого числа наблюдений не проводилась оценка полученных данных в зависимости от пола, срока беременности, этнических и региональных особенностей. В связи с изложенным целесообразно проведение многоцентрового исследования, в результате которого можно будет подтвердить либо опровергнуть наличие указанных различий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dargaville P.A., Gerber A., Johansson S., De Paoli A.G., Kamlin C.O.F., Orsini F. et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics* 2016; 138(1): e20153985–e20153985. DOI: 10.1542/peds.2015-3985
2. Vento M., Bohlin K., Herting E., Roehr C.C., Dargaville P.A. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. *Neonatology* 2019; 116(3): 211–226. DOI: 10.1159/000502610
3. Keller R.L., Eichenwald E.C., Hibbs A.M., Rogers E.E., Wai K.C., Black D.M. et al. The Randomized, Controlled Trial of Late Surfactant: Effects on Respiratory Outcomes at 1-Year Corrected Age. *J Pediatr* 2017; 183: 19–25.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.12.059
4. Межинский С.С., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Андреев А.В., Шилова Н.А., Харламова Н.В. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом — 2019. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2019; 7(3): 46–58. [Mezhinsky S.S., Karpova A.L., Mostovoy A.V., Andreev A.V., Shilova N.A., Kharlamova N.V. Neonatology: News, Opinions, Training. Overview of the European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome. *Neonatology: novosti, mneniya, obuchenie* 2019; 7(3): 46–58. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308-2402-2019-13006
5. Мостовой А.В., Александрович Ю.С., Сапун О.И., Трифонова Е.Г., Третьякова Е.П., Карпова А.Л. и др. Влияние сроков введения Куросура на исходы у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. *Анестезиология и реаниматология* 2009; (1): 43–46. [Mostovoy A.V., Aleksandrovich Yu.S., Sapun O.I., Trifonova E.G., Tretyakova E.P., Karpova A.L. et al. Effect of surfactant administration time on the outcomes in low and extremely low birth weight neonates. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* 2009; (1): 43–46. (in Russ.)]
6. Антонов А.Г., Буров А.А., Володин Н.Н., Горев В.В., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В. и др. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо под ред. проф. Е.Н. Байбариной. М., 2020. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8(1(27)): 34–52. [Antonov A.G., Burov A.A., Volodin N.N., Gorev V.V., Degtyarev D.N., Degtyareva M.V. et al. Discussion issues of resuscitation and stabilization of newborns in the delivery room. *Neonatology: novosti, mneniya, obuchenie* 2020; 8(1(27)): 34–52. (in Russ.)]
7. Kribs A., Roll C., Göpel W., Wieg C., Groneck P., Laux R. et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Thera-

Заключение

Длина и диаметр трахеи у новорожденных с экстремально низкой массой тела в возрасте первых семи суток жизни зависят от антропометрических данных (масса тела, длина, окружность головы и груди), а также от гестационного возраста при рождении, в среднем длина равна $34,31 \pm 5,28$ мм.

- py in Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169(8): 723. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0504
8. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации под ред. академика РАН Н.Н. Володиной. 2016; с. 38. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/0236-rds-br2.pdf>. Ссылка активна 22.07.2021 [Management of newborns with respiratory distress syndrome. Clinical guidelines, ed. Academ. N.N. Volodin. 2016. p. 38. [Electronic resource] (in Russ.)]
9. Dargaville P.A., Aiyappan A., De Paoli A.G., Kuschel C.A., Kamlin C.O.F., Carlin J.B. et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child – Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98(2): F122–6. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301314
10. Kanmaz H.G., Erdev O., Canpolat F.E., Mutlu B., Dilmen U. Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2013; 131(2): e502–509. DOI: 10.1542/peds.2012-0603
11. Niemark H.J., Kuypers E., Jellema R., Ophelders D., Hütten M., Nikiforou M. et al. Effects of less-invasive surfactant administration on oxygenation, pulmonary surfactant distribution, and lung compliance in spontaneously breathing preterm lambs. *Pediatr Res* 2014; 76(2): 166–170. DOI: 10.1038/pr.2014.66
12. Herting E., Härtel C., Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr* 2020; 32(2): 228–234. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000878
13. Herting E. Less Invasive Surfactant Administration (LISA) – Ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev* 2013; 89(11): 875–880. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.023
14. Luca D.D., Shankar-Aguilera S., Centorrino R., Fortas F., Yousef N., Carnielli V.P. Less invasive surfactant administration: a word of caution. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(4):331–340. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30405-5
15. Wert S.E. Normal and abnormal structural development of the lung. In: *Fetal and neonatal physiology*, 5-th Edition. Editors: R.A. Polin, S.H. Abman, D.H. Rowitch, W.E. Benitz, W.W. Fox 2017. Philadelphia, Elsevier, pp. 627–641
16. Szpinda M., Daroszewski M., Wo niak A., Szpinda A., Mila-Kierzenkowska C. Tracheal dimensions in human fetuses: an anatomical, digital and statistical study. *Surg Radiol Anat* 2012; 34(4): 317–323. DOI: 10.1007/s00276-011-0878-7

Поступила: 24.05.21

Received on: 2021.05.21

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.

Роль катионных каналов потенциального рецептора TRPC в патогенезе идиопатического нефротического синдрома у детей

С.Л. Морозов^{1,2}, В.В. Длин¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

The role of cationic channels of the potential TRPC receptor in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children

S.L. Morozov^{1,2}, V.V. Dlin¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Идиопатический нефротический синдром — наиболее частая гломерулопатия в детском возрасте, распространенность которой составляет примерно 16 на 100 тыс. детского населения во всем мире. Любое хроническое гломерулярное заболевание имеет в своем роде однотипный механизм развития. Независимо от повреждающего фактора после гибели значительной части нефронов происходит устойчивое снижение скорости клубочковой фильтрации, при этом морфологически чаще всего определяется фокальный сегментарный гломерулосклероз. Изучение причин формирования фокального сегментарного гломерулосклероза составляет актуальную проблему в педиатрической нефрологии. В последнее время обсуждается роль катионных каналов потенциального рецептора TRPC подоцитов в развитии протеинурии и фокального сегментарного гломерулосклероза. В статье приводятся данные о роли рецепторов TRPC в патогенезе фокального сегментарного гломерулосклероза. Приводятся собственные данные, которые демонстрируют экспрессию генов семейства катионных каналов потенциального рецептора *TRPC1*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC5* и *TRPC6* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом в зависимости от морфологической картины заболевания и чувствительности к стероидной терапии.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, фокальный сегментарный гломерулосклероз, экспрессия, рецептор TRPC.

Для цитирования: Морозов С.Л., Длин В.В. Роль катионных каналов потенциального рецептора TRPC в патогенезе идиопатического нефротического синдрома детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 67–74. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-67-74

Idiopathic nephrotic syndrome is the most common glomerulopathy in children, with a prevalence of approximately 16 per 100,000 of child population worldwide. Any chronic glomerular disease has the same type of development mechanism. Regardless of the damaging factor, after the death of a significant part of the nephrons, there occurs a steady decrease in the glomerular filtration rate, while morphologically we most often determine focal segmental glomerulosclerosis. Studying the causes of focal segmental glomerulosclerosis is an urgent problem in pediatric nephrology. Recently, there has been discussed the role of the cation channels of the potential receptor TRPC of podocytes in the development of proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis. The article provides data on the role of TRPC receptors in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. The authors present their own data demonstrating gene expression of the cationic channels family of the potential receptor *TRPC1*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC5* and *TRPC6* in children with idiopathic nephrotic syndrome, depending on the morphological picture of the disease and sensitivity to steroid therapy.

Key words: children, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, expression, TRPC receptor.

For citation: Morozov S.L., Dlin V.V. The role of cationic channels of the potential TRPC receptor in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(5): 67–74 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-67-74

Идиопатический нефротический синдром — наиболее частая гломерулопатия в детском воз-

расте, распространенность которой составляет примерно 16 на 100 тыс. детского населения во всем мире [1]. Кроме того, нефротический синдром занимает второе место после врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей по роли в формировании хронической болезни почек, которая зачастую носит прогрессирующий характер, приводя к терминальной стадии хронической почечной недостаточности [2].

Несмотря на все достижения современной медицины, наличие методов лечения, позволяющих замедлить скорость прогрессирования заболевания, хроническая болезнь почек остается серьезной проблемой во всем мире. Даже в случае успешного лечения заболевание у многих пациентов прогрессирует до поздних стадий хронической почечной недоста-

© Морозов С.Л., Длин В.В., 2021

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0942-0103
e-mail: mser@list.ru

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, дир. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103/0000-0002-3050-7748
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

точности. Так, заболеваемость хронической болезнью почек III и IV стадии у детей в Европе составляет 11–12 случаев на 1 млн детского населения [3]. Таким образом, нерешенная проблема прогрессирования хронической болезни почек ставит новые задачи по разработке инновационных подходов к лечению.

Любое хроническое гломерулярное заболевание имеет в своем роде однотипный механизм развития. Независимо от повреждающего фактора после гибели значительной части нефронов происходит устойчивое снижение скорости клубочковой фильтрации, при этом морфологически чаще всего определяется фокальный сегментарный гломерулосклероз [4]. Одно из ключевых звеньев в формировании фокального сегментарного гломерулосклероза — поражение подоцитов клубочка.

Подоциты — это высокодифференцированные постмитотические клетки, которые играют решающую роль в обеспечении фильтрационного барьера [4]. На рис. 1 представлена ультраструктура клубочка. Базальную мембрану (1) клубочка покрывают специальные отростки (2) — ножки подоцита, образуя специфические межклеточные контакты (3), так называемую щелевую диафрагму. Основная функция щелевой диафрагмы гломерулярной базальной мембраны состоит в образовании ультрафильтрата, предотвращая потерю макромолекул. Гломерулярная базальная мембрана имеет сложное строение. Она состоит из многих компонентов, таких как Р-кадгерин, *zonula occludens* (комплекс контактов между клетками, в который входят адгезионные контакты и десмосомы), члены семейства катенинов, а также специфические белки, экспрессируемые в ножках подоцитов — нефрин и подоцин. Нефрин — один из членов суперсемейства иммуноглобулинов G, который агрегирует на окружающих капиллярах клубочка, образуя фильтрационный барьер в виде своеобразной сети. Кроме того, нефрин имеет трансмембранный домен, который служит кар-

касом для сборки сигнальных комплексов с другими белками подоцитов — CD2-ассоциированный белок и подоцин. Помимо формирования фильтрационного барьера, белки гломерулярной базальной мембраны стабилизируют архитектуру клубочков, препятствуя высокому гидростатическому давлению в капиллярах клубочка, и ответственны примерно за 40% гидравлического сопротивления фильтрационного барьера [5–6]. Известно, что плотные межклеточные контакты между ножками подоцитов и гломерулярной базальной мембраной способствуют поддержанию клубочковой фильтрации. Такое взаимодействие способствует адаптации подоцитов к скорости клубочковой фильтрации или к внутриклубочковому давлению, а нарушение этих взаимосвязей (сигнальных путей) приводит к потере функции фильтрационного барьера, вызывая протеинурию. По мере прогрессирования заболевания подоциты теряют связь с гломерулярной базальной мембраной в результате снижения клеточной адгезии либо за счет непосредственной гибели клеток, что приводит к формированию нефросклероза. Наиболее ранние изменения повреждения подоцита определяются при электронной микроскопии и визуально оцениваются как распластывание ножек подоцита. Этот процесс осуществляется за счет перестройки актинового цитоскелета, перераспределения актиновых микрофиламентов, в результате которого отростки подоцитов теряют свою форму. Изменения в подоцитах носят необратимый характер (рис. 2) [7].

Как отмечалось ранее, после гибели значительной части нефронов происходит устойчивое снижение скорости клубочковой фильтрации, при этом морфологически чаще всего определяется фокальный сегментарный гломерулосклероз. Изучение причин формирования фокального сегментарного гломерулосклероза составляет актуальную проблему в педиатрической нефрологии. Одной из ведущих причин раз-

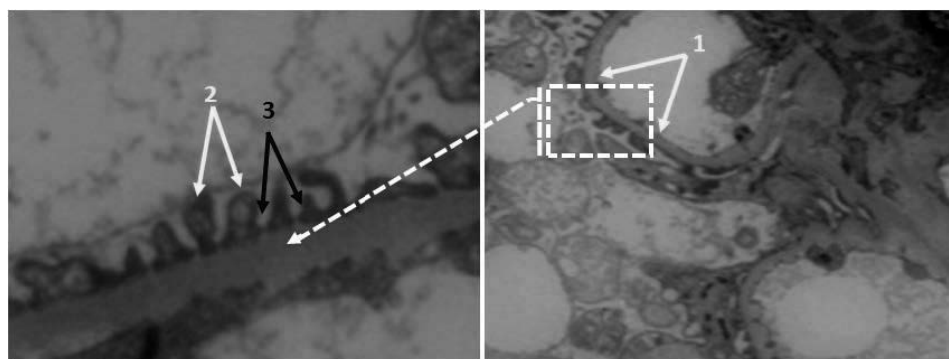


Рис. 1. Ультраструктура клубочка (собственное наблюдение).

1 — базальная гломерулярная мембрана; 2 — ножки подоцита; 3 — фильтрационные щели «щелевая диафрагма».

Fig. 1. Glomeruli ultrastructure (own observation).

1 — basal glomerular membrane; 2 — podocyte legs; 3 — filtration slots “slit diaphragm”.

вития фокального сегментарного гломерулосклероза считаются генетические факторы, которые определяются мутациями в одном из 40 известных в настоящее время генов, имеющих связь с развитием заболевания [8]. В последнее время обсуждается роль катионных каналов потенциального рецептора TRPC подоцитов в развитии протеинурии и фокального сегментарного гломерулосклероза.

Катионные каналы рецептора TRPC относятся к членам большого семейства TRP (transient receptor potential — неселективные катионные каналы), впервые обнаруженные M. Gees и соавт. [9] (2010) у черной дрозофилы. Как показано на рис. 2, семейство генов *TRP* состоит из 7 членов, которые разделяются на группы: *TRPC1*, *TRPC5*, *TRPC4* и *TRPC5*, *TRPC3*, *TRPC7*. У человека *TRPC2* является псевдогеном.

Ионные каналы TRPC обеспечивают проницаемость клетки (подоцита) для кальция после их индукции вторичными мессенджерами (диацилглицерин и инозитол-1,4,5-трифосфат), активированными фосфолипазой C [10]. Помимо представленного механизма активации рецепторов, существуют и альтернативные механизмы, например механическая стимуляция (растяжение) или окислительный стресс, приводящие к активации рецепторов *TRPC5* и *TRPC6* в подоцитах гломерулы [11]. Помимо окислительного стресса, активация *TRPC6* осуществляется ангиотензином II и проницаемыми для клеток аналогами диацилглицерина, которые ингибируются блокаторами активных форм кислорода, или фармакологическим ингибированием NOX2 (NADPH-оксидазы-2 — клеточный мембраносвязанный мультимолекулярный ферментный комплекс, локализующийся на плазматической

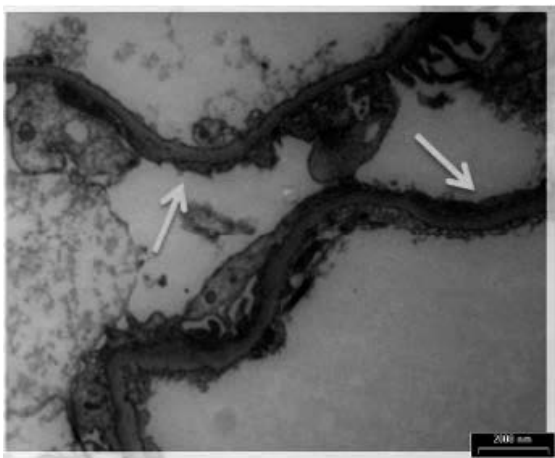


Рис. 2. Ультраструктура клубочка у ребенка с фокальным сегментарным гломерулосклерозом (собственное наблюдение). Стрелками отмечено распластывание (нарушение структуры) ножек подоцитов.

Fig. 2. Ultrastructure of the glomerulus of the glomerulus in a child with focal segmental glomerulosclerosis (own observation). The arrows mark the spread (structural disturbance) of the podocyte legs.

мембране). Кроме того, отмечено, что преципитаты (белковые комплексы) *TRPC6*-NOX2 находятся в структуре подоцита [12].

Впервые роль катионных рецепторов семейства TRPC в развитии гломерулярных заболеваний описана в 2005 г. M.P. Winn и соавт. [13], когда у пациента с семейным вариантом фокального сегментарного гломерулосклероза была выявлена точечная мутация в гене *TRPC6*. В дальнейшем J. Reiser и соавт. [14] (2005) описали пять семей с аутомно-доминантным вариантом фокально-сегментарного гломерулосклероза, ассоциированного с мутацией в гене *TRPC6*. При более детальном изучении с помощью иммунной электронной микроскопии оказалось, что рецепторы *TRPC6* определяются в теле ножек подоцитов, прилегающих к базальной щелевидной мембране. Кроме того, доказана ко-иммунопреципитация *TRPC6*с белками подоцита — нефрином и подоцином с образованием своеобразного сигнального комплекса (*TRPC6*+щелевидная мембрана) [15]. Помимо структурной функции катионные каналы потенциального рецептора *TRPC6* осуществляют регуляцию уровня кальция, участвуя в работе сократительного аппарата ножек подоцитов и выполняя роль механорецептора, который влияет на активность сигнального комплекса — (нефрин + подоцин + щелевидная мембрана + ножки подоцитов) [15].

Изучение мутаций гена *TRPC6* позволило окончательно установить его роль при поражении гломерул. Так, большинство мутаций, вызывающих фокально-сегментарный гломерулосклероз, способствуют усилению функции катионных каналов [16, 17]. Полученные данные свидетельствуют, что чрезмерные уровни внутриклеточного кальция вносят вклад в патофизиологию у этих пациентов, а изучение клинико-генетических корреляций позволило установить, что у пациентов с большим количеством ионных каналов имеются раннее развитие фокального сегментарного гломерулосклероза и агрессив-

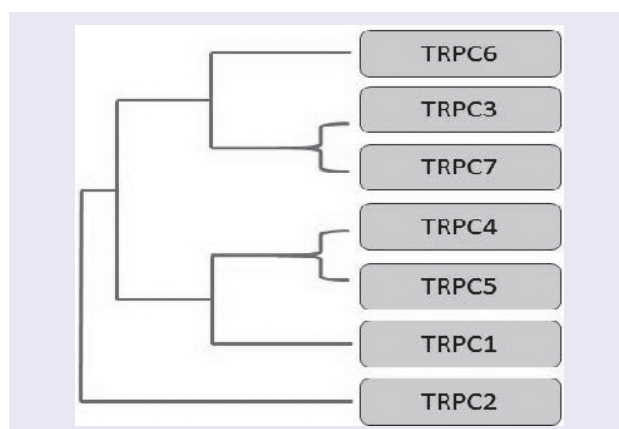


Рис. 3. Филогенетическое дерево членов семейства неселективных катионных каналов *TRP* [10].

Fig. 3. Phylogenetic tree of members of the *TRP* family of non-selective cationic channels.

ное течение нефротического синдрома. Данный механизм патогенеза был показан L. Wang и соавт. [18, 19] (2015) на биологических моделях трансгенных мышей с активированными катионными каналами потенциального рецептора TRPC6.

В большинстве случаев гломерулопатии не имеют генетической природы, а ассоциируются либо с вторичными поражениями почек (например, при системной красной волчанке, системных васкулитах), либо являются первичными (идиопатический нефротический синдром, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, несемейные варианты фокально-сегментарного гломерулосклероза). Роль TRPC6 при первичной патологии клубочков впервые представлена группой исследователей в 2009 г. Они продемонстрировали активацию катионных каналов потенциального рецептора TRPC6 на изолированных клубочках биоптатов почек пациентов с «болезнью минимальных изменений», мембранозной нефропатией и фокальным сегментарным гломерулосклерозом [20, 21]. Высокая экспрессия ионных каналов TRPC6 при гломерулярных заболеваниях приводит к развитию фокального сегментарного гломерулосклероза, как и при мутациях гена *TRPC6*, т.е. к повышению внутриклеточного кальция, что способствует развитию протеинурии и формированию гломерулосклероза [22].

Молекулярные механизмы, регулирующие экспрессию TRPC6, представлены своеобразной положительной обратной связью (рис. 4). Рецепторы, связанные с фосфолипазой C, такие как GPCR (G-protein-coupled receptors) для ангиотензина II или эндотелина-1, активируют катионные каналы TRPC6, что приводит к проникновению кальция в клетку. В свою очередь кальций стимулирует кальциневрин и чувствительную к кальцию фосфатазу [23]. К важным продуктам кальциневрина относится ядерный фактор активированных Т-клеток — NFAT, который при активации кальциневрина подвергается фосфолированию, проникая в ядро клетки, стимулируя транскрипцию гена *TRPC6*. Это приводит к дополнительному повышению уровня кальция в клетке, тем самым реализуется механизм положительной обратной связи [24]. Помимо NFAT, кальциневрин имеет множество субстратов, включая факторы транскрипции, рецепторы, ионные каналы, белки цитоскелета, белки, участвующие в механизмах апоптоза, которые при активации кальциневрина, индуцированной TRPC6, могут способствовать прогрессированию хронической болезни почек [25].

В последнее время рассматривается роль и других катионных каналов потенциального рецептора TRPC. Известно, что подоциты клубочков экспрессируют TRPC1, TRPC3, TRPC4, TRPC5 и TRPC6. С помощью электрофизиологических и фармакологических методов показано, что только TRPC3, TRPC5 и TRPC6 обеспечивают поступление кальция в подоциты [26]. Наиболее изучена роль в повреждении почек кати-

онных каналов TRPC5 и TRPC6, однако появляются данные и о роли TRPC3 [27]. TRPC3, как и TRPC6, вносит существенный вклад в увеличение уровня внутриклеточного кальция, тем самым активируя каскад передачи сигналов на кальциневрин, способствуя формированию гломерулосклероза [26, 27]. Отмечена активация TRPC3, как и TRPC6, при гломерулярных заболеваниях без изменения TRPC5.

В настоящее время в отделе наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ведутся исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов развития первичного нефротического синдрома у детей, цель которого — повышение эффективности лечения на основе разработки молекулярно-генетических критериев персонализированной терапии.

Цель исследования: изучение экспрессии генов семейства катионных каналов потенциального рецептора *TRPC1*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC5* и *TRPC6* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом в зависимости от морфологической картины заболевания и чувствительности к стероидной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 48 детей, из них 15 (31%) девочек и 33 (69%) мальчика. Средний возраст детей на момент исследования составлял $9,6 \pm 3,8$ года: мальчиков — $9,4 \pm 3,6$ года, девочек — $10,07 \pm 4,5$ года. Группу контроля составили 24 условно здоровых ребенка (в анамнезе отсутствовали заболевания почек, а также данные о приеме стероидной терапии), средний возраст которых составил $9,4 \pm 4,3$ года, из них 10 (42%) девочек и 14 (58%) мальчиков. Распределение по возрасту основной группы и группы контроля правильное: $K-S\ d=0,12\ (p>0,2)$ и $K-S\ d=0,12\ (p>0,2)$ соответственно.

На основании результатов клинико-лабораторного и инструментального исследований у всех пациентов был диагностирован идиопатический нефротический синдром. В зависимости от уровня чувствительности к стероидной терапии были выделены следующие варианты нефротического синдрома (табл. 1).

I. Стероидрезистентный нефротический синдром. Характеризуется протеинурией, сохраняющейся после курса преднизолона в дозе 2 мг/кг 24 ч (не более 60 мг/24 ч) в течение 6–8 нед (и последующих 3 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг, но не более 1 г на введение).

II. Стероидзависимый нефротический синдром. Характеризуется развитием рецидивов заболевания при снижении дозы преднизолона или в течение 2 нед после его отмены (при условии проведения адекватных доз и курса стероидной терапии).

III. Стероидчувствительный нефротический синдром. Характеризуется развитием полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания на фоне приема

преднизолона в дозе 2 мг/кг 24 ч (не более 60 мг/24 ч) в течение 6–8 нед и отсутствием рецидива заболевания в течение 2 нед после его отмены.

Помимо распределения пациентов в зависимости от чувствительности к стероидной терапии, их распределили на группы в зависимости от морфологического варианта заболевания (табл. 2). У детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом нефробиопсия проведена в 100% случаев, при этом морфологический вариант у всех детей определен как фокальный сегментарный гломерулосклероз. У детей со стероидзависимым нефротическим синдромом нефробиопсия проведена в 73% случаев, при этом фокальный сегментарный гломерулосклероз определен в 44% случаев, а 56% случаев выявлены минимальные изменения. У детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом нефробиопсия проведена в 50% случаев при этом из них минимальные изменения отмечались у 60% пациентов, а у 40% – мезангиопролиферативный вариант.

В исследуемых группах проводился анализ экспрессии генов, отвечающих за развитие нефротического синдрома, на цифровом анализаторе нуклеиновых кислот nCounter («Nanosttring Technologies», США). У всех пациентов выделяли РНК из периферической крови: каждый образец представлял собой 100 нг мРНК в концентрации 20 нг/мкл. Полученные данные по экспрессии генов выражены в условных единицах – число молекул мРНК на стандартный объем образца в запуске (5 мкл).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Для оценки правильности распре-

деления выборки использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Если распределение отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики: оценка зависимых и независимых групп, определение корреляции по Спирмену. При оценке достоверности статистических гипотез статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На рис. 4 представлен уровень экспрессии генов *TRPC* в исследуемых группах. Как по данным литературы, так и по полученным нами результатам наибольшего внимания заслуживает уровень экспрессии трех генов рецептора катионных каналов: *TRPC3*, *TRPC5* и *TRPC6* (табл. 3).

При сравнении вариантов нефротического синдрома в зависимости от ответа на стероидную терапию получены достоверные различия по уровню экспрессии гена *TRPC6* между группами со стероидрезистентным и стероидчувствительным нефротическим синдромом, а также группой контроля *TRPC6* ($p < 0,00001$ и $p < 0,0004$ соответственно; рис. 5). Достоверные различия по уровню экспрессии генов *TRPC3*, *TRPC5* и *TRPC6* между группами со стероидрезистентным и стероидзависимым нефротическим синдромом отсутствовали. Корреляционный анализ выявил прямую средней силы связь между стероидрезистентным нефротическим синдромом и уровнем экспрессии гена *TRPC6* ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

Так как в патогенезе фокального сегментарного гломерулосклероза рецепторы TRPC принимают непосредственное участие, то сравнение независи-

Таблица 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от уровня чувствительности к стероидной терапии

Table 1. Distribution of patients into groups according to the level of sensitivity to steroid therapy

Группы	Число больных	Возраст, годы	Пол (мальчики/девочки)
I. Стероидрезистентный нефротический синдром	16	10,5±4,06	10/6
II. Стероидзависимый нефротический синдром	22	9,06±3,39	16/6
III. Стероидчувствительный нефротический синдром	10	8,4±4,06	6/4
IV. Группа контроля	24	9,4±4,3	14/10

Таблица 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от морфологического варианта

Table 2. Distribution of patients into group according to the morphological variant

Группа	Число больных	Число биопсий	ФСГС	МППГН	МИ	Пациенты без биопсии*
I. Стероидрезистентный нефротический синдром	16	16 (100%)	16 (100%)	—	—	—
II. Стероидзависимый нефротический синдром	22	16 (73%)	7 (44%)	—	9 (56%)	6 (27%)
III. Стероидчувствительный нефротический синдром	10	5 (50%)		2 (40%)	3 (60%)	5 (50%)

Примечание. * – учитывая строгие показания к нефробиопсии, морфологическое исследование проводилось не у всех пациентов. ФСГС – фокальный-сегментарный гломерулосклероз; МППГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит; МИ – минимальные изменения.

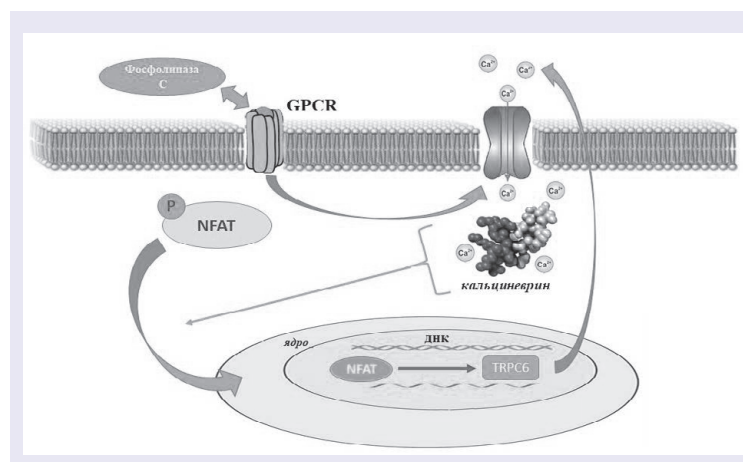


Рис. 4. Молекулярные механизмы регуляции экспрессии TRPC6. NFAT – ядерный фактор активированных Т-клеток; GPCR – рецептор, связанный с фосфолипазой С.

Fig. 4. Molecular mechanisms of TRPC6 expression regulation. NFAT – nuclear factor of activated T cells; GPCR – receptor associated with phospholipase C.

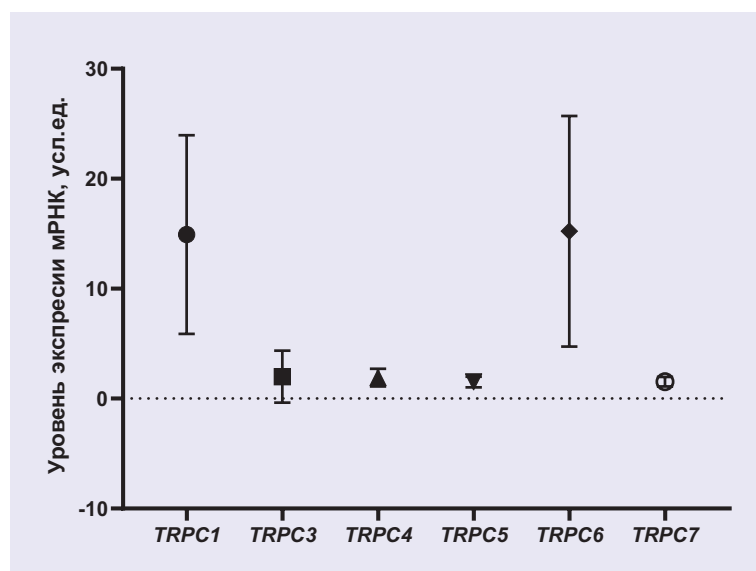


Рис. 5. Уровень экспрессии генов *TRPC1*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC5*, *TRPC6*, *TRPC7*.

Fig. 5. Expression level of genes *TRPC1*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC5*, *TRPC6*, *TRPC7*.

Таблица 3. Уровень экспрессии генов катионных каналов потенциального рецептора *TRPC3*, *TRPC5* и *TRPC6*, усл.ед. ($M \pm m$)
Table 3. The level of gene expression of the cationic channels of the potential receptor *TRPC3*, *TRPC5*, *TRPC6*, conventional units ($M \pm m$)

Группа	Число пациентов	<i>TRPC3</i>	<i>TRPC5</i> , усл.ед.	<i>TRPC6</i> , усл.ед.
I. Стероидрезистентный нефротический синдром	16	3,34±4,7	1,7±0,6	24,9±10,3
II. Стероидзависимый нефротический синдром	22	1,69±0,59	1,5±0,4	20,5±9,1
III. Стероидчувствительный нефротический синдром	10	1,3±0,3	1,3±0,3	8,8±4,9
Группа контроля	24	1,6±0,3	1,5±0,4	7,03±4,03
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	26	2,97±4,4	1,69±0,5	27,3±6,9
Минимальные изменения	9	1,23±0,3	1,4±0,37	10,2±3,8

мых групп проводилось с учетом морфологических вариантов нефротического синдрома ФГС и МИ, в результате чего получены достоверные различия по уровню экспрессии генов *TRPC3* и *TRPC6* (табл. 4).

Корреляционный анализ показал прямую сильную связь между фокально-сегментарным гломерулосклерозом и уровнем экспрессии генов *TRPC6* ($r=0,87$; $p<0,05$) и *TRPC3* ($r=0,87$; $p<0,05$).

Обсуждение

Результаты настоящей работы перспективны в изучении патогенеза фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей с первичным нефротическим синдромом. Формирование фокального сегментарного гломерулосклероза наблюдается преимущественно при тяжелых вариантах нефротического синдрома, которые либо резистентны к стандартной терапии стероидами, либо имеют стероидную зависимость. Поиск ранних маркеров формирования фокального сегментарного гломерулосклероза до проведения нефробиопсии нам представляется перспективным. В качестве таких маркеров возможно использование определения экспрессии генов *TRPC3* и *TRPC6*, что позволяет прогнозировать развитие у пациента фокально-сегментарного гломерулосклероза.

Кроме того, высокую экспрессию гена *TRPC6* можно расценить как косвенный признак имеющейся или формирующейся стероидной резистентности у детей с первичным нефротическим синдромом. При этом препаратами выбора для иммуносупрессивной терапии у этих пациентов будут ингибиторы кальциневрина. Это объясняется прежде всего особенностью взаимодействия кальциневрина с рецепторами семейства TRPC, на что указано ранее.

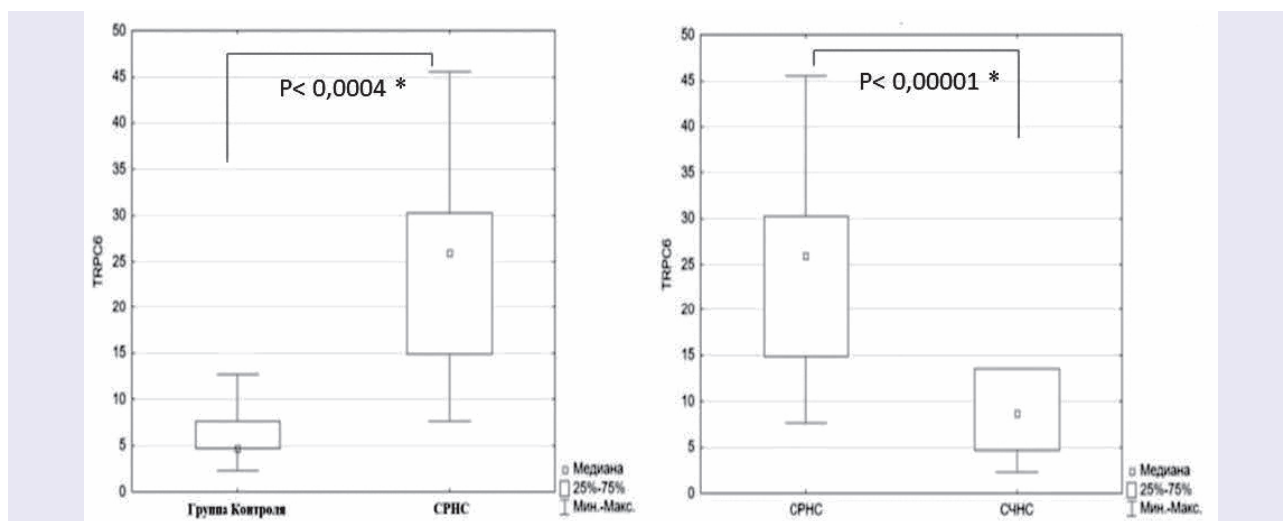


Рис. 6. Уровень экспрессии гена *TRPC6* у детей со стероидрезистивным нефротическим синдромом (СРНС), стероидчувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) и в группе контроля.

* — различия при сравнении больных с нефротическим синдромом в зависимости от стероидной чувствительности достоверны.

Fig. 6. Expression level of the *TRPC6* gene in children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome, Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome, control group.

* — differences when comparing patients with nephrotic syndrome depending on steroid sensitivity are significant ($p < 0.05$).

Таблица 4. Уровень экспрессии генов катионных каналов потенциального рецептора *TRPC3* и *TRPC6* в зависимости от морфологического варианта нефротического синдрома, усл.ед. ($M \pm m$)

Table 4. The level of gene expression of the cationic channels of the potential receptor *TRPC3* and *TRPC6* according to the morphological variant of nephrotic syndrome, conventional units ($M \pm m$)

Группа	Число пациентов	<i>TRPC3</i>	<i>TRPC6</i>
I. Фокально-сегментарный гломерулосклероз	26	$2,97 \pm 4,4$	$27,3 \pm 6,9$
II. Минимальные изменения	9	$1,23 \pm 0,3$	$10,2 \pm 3,8$
P_{I-II}	—	0,003*	0,000002*

Примечание. * — достоверные различия при сравнении больных с нефротическим синдромом в зависимости от морфологического варианта ($p < 0,05$).

Закключение

Таким образом, на основании полученных результатов показана важность разработки диагностических панелей на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR), которые позволят прогнозировать чувствительность к стероидной терапии и обосновать использова-

ние кальциневринов как препаратов первой линии иммуносупрессивной терапии, у пациентов с нефротическим синдромом с позиций персонализированной терапии. Кроме того, данная технология позволит прогнозировать развитие неблагоприятного морфологического варианта идиопатического нефротического синдрома — фокального сегментарного гломерулосклероза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Eddy A.A., Symons J.M. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003; 362(9384): 629–639. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0
- Becherucci F., Roperto R.M., Materassi M., Romagnani P. Chronic kidney disease in children. Clin Kidney J 2016; 9(4): 583–591. DOI: 10.1093/ckj/sfw047
- Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol 2012; 27(3): 363–373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
- Kriz W., Gretz N., Lemley K.V. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? Kidney Int 1998; 54(3): 687–697. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00044.x
- Pavenstädt H., Kriz W., Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. Physiol Rev 2003; 83(1): 253–307. DOI: 10.1152/physrev.00020.2002
- Pollak M.R., Quaggin S.E., Hoenig M.P., Dworkin L.D. The glomerulus: the sphere of influence. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9(8): 1461–1469. DOI: 10.2215/CJN.09400913

7. Wiggins R.C. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 71(12): 1205–1214. DOI: 10.1038/sj.ki.5002222
8. Rosenberg A.Z., Kopp J.B. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(3): 502–517. DOI: 10.2215/CJN.05960616
9. Gees M., Colasoul B., Nilius B. The role of transient receptor potential cation channels in Ca^{2+} signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(10): a003962. DOI: 10.1101/cshperspect.a003962
10. Nilius B., Owsianik G., Voets T., Peters J.A. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev* 2007; 87(1): 165–217. DOI: 10.1152/physrev.00021.2006
11. Ding Y., Winters A., Ding M., Graham S., Akopova I., Muallem S. et al. Reactive oxygen species-mediated TRPC6 protein activation in vascular myocytes, a mechanism for vasoconstrictor-regulated vascular tone. *J Biol Chem* 2011; 286(36): 31799–31809. DOI: 10.1074/jbc.M111.248344
12. Kim E.Y., Anderson M., Wilson C., Hagmann H., Benzing T., Dryer S.E. NOX2 interacts with podocyte TRPC6 channels and contributes to their activation by diacylglycerol: essential role of podocin in formation of this complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 305(9): 960–971. DOI: 10.1152/ajpcell.00191.2013
13. Winn M.P., Conlon P.J., Lynn K.L., Farrington M.K., Creazzo T., Hawkins A.F. et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; 308(5729): 1801–1804. DOI: 10.1126/science.1106215
14. Reiser J., Polu K.R., Möller C.C., Kenlan P., Altintas M.M., Wei C. et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005; 37(7): 739–744. DOI: 10.1038/ng1592
15. Huber T.B., Schermer B., Müller R.U., Höhne M., Bartram M., Calixto A. et al. Podocin and MEC-2 bind cholesterol to regulate the activity of associated ion channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(46): 17079–17086. DOI: 10.1073/pnas.0607465103
16. Zhu B., Chen N., Wang Z.-H., Pan X.-X., Ren H., Zhang W. et al. Identification and functional analysis of a novel TRPC6 mutation associated with late onset familial focal segmental glomerulosclerosis in Chinese patients. *Mutat Res* 2009; 664(1–2): 84–90. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.11.021
17. Büscher A.K., Konrad M., Nagel M., Witzke O., Kribben A., Hoyer P.F. et al. Mutations in podocyte genes are a rare cause of primary FSGS associated with ESRD in adult patients. *Clin Nephrol* 2012; 78(1): 47–53. DOI: 10.5414/cn107320
18. Heeringa S.F., Möller C.C., Du J., Yue L., Hinkes B., Chernin G. et al. A novel TRPC6 mutation that causes childhood FSGS. *PLoS One* 2009; 4(11): e7771. DOI: 10.1371/journal.pone.0007771
19. Wang L., Jirka G., Rosenberg P.B., Buckley A.F., Gomez J.A., Fields T.A. et al. Gq signaling causes glomerular injury by activating TRPC6. *J Clin Invest* 2015; 125(5): 1913–1926. DOI: 10.1172/JCI176767
20. Möller C.C., Flesche J., Reiser J. Sensitizing the Slit Diaphragm with TRPC6 ion channels. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5): 950–953. DOI: 10.1681/ASN.2008030329
21. Möller C.C., Wei C., Altintas M.M., Li J., Greka A., Ohse T. et al. Induction of TRPC6 channel in acquired forms of proteinuric kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1): 29–36. DOI: 10.1681/ASN.2006091010
22. Krall P., Canales C.P., Kairath P., Carmona-Mora P., Molina J., Carpio J.D. et al. Podocyte-specific overexpression of wild type or mutant *trpc6* in mice is sufficient to cause glomerular disease. *PLoS One* 2010; 5(9): e12859. DOI: 10.1371/journal.pone.0012859
23. Hogan P.G., Chen L., Nardone J., Rao A. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. *Genes Dev* 2003; 17(18): 2205–2232. DOI: 10.1101/gad.1102703
24. Kuwahara K., Wang Y., McAnally J., Richardson J.A., Basal-Duby R., Hill J.A. et al. TRPC6 fulfills a calcineurin signaling circuit during pathologic cardiac remodeling. *J Clin Invest* 2006; 116(12): 3114–3126. DOI: 10.1172/JCI27702
25. Li H., Rao A., Hogan P.G. Interaction of calcineurin with substrates and targeting proteins. *Trends Cell Biol* 2011; 21(2): 91–103. DOI: 10.1016/j.tcb.2010.09.011
26. Ilatovskaya D.V., Staruschenko A. TRPC6 channel as an emerging determinant of the podocyte injury susceptibility in kidney diseases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309(5): F393–397. DOI: 10.1152/ajprenal.00186.2015
27. Saliba Y., Karam R., Smayra V., Aftimos G., Abramowitz J., Birnbaumer L. et al. Evidence of a Role for Fibroblast Transient Receptor Potential Canonical 3 Ca^{2+} Channel in Renal Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(8): 1855–1876. DOI: 10.1681/ASN.2014010065

Поступила: 15.05.21

Received on: 2021.05.15

Источник финансирования:

работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Клинические и молекулярно-генетический критерии прогнозирования эффективности стероидной и иммуносупрессивной терапии первичного нефротического синдрома у детей» № 200080056

Source of funding:

the work was carried out within the framework of funding from the State Assignment “Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of steroid and immunosuppressive therapy for primary nephrotic syndrome in children” No. 200080056

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.

Клиническая характеристика и состояние клеточного иммунитета у детей с ротавирусной инфекцией

С.Г. Горбунов, Л.Н. Мазанкова, А.Н. Оськин, С.А. Луговская, Е.В. Наумова, М.Е. Почтарь

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

Clinical characteristics and cellular immunity in children with rotavirus infection

S.G. Gorbunov, L.N. Mazankova, A.N. Oskin, S.A. Lugovskaya, E.V. Naumova, M.E. Pochtar

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Цель исследования. Определение особенностей клинического течения и состояния клеточного иммунитета у детей раннего возраста при ротавирусной инфекции.

Характеристика детей и методы исследования. Дети без инфекционной патологии и с ротавирусной инфекцией (по 20 в каждой группе) обследованы с применением общеклинических методов. Диагностику ротавирусной инфекции проводили методами полимеразной цепной реакции и иммунохроматографии. Показатели клеточного иммунитета определяли методом проточной цитометрии.

Результаты. У всех наблюдавшихся детей заболевание протекало в среднетяжелой форме с симптомами эксикоза II степени. Изменения в иммунном статусе носили в основном регуляторный, адаптивный характер, что способствовало благоприятному течению ротавирусной инфекции у детей, однако динамика количества клеток, экспрессирующих Toll-подобных рецепторов, свидетельствует об иммуносупрессивных свойствах ротавируса.

Заключение. В настоящее время ротавирусная инфекция у детей раннего возраста протекает типично, наиболее выраженным и длительно сохраняющимся клиническим симптомом заболевания является водянистая диарея. Сдвиги в показателях иммунограммы в целом свидетельствуют о недостаточности клеточного звена иммунитета и нарушении его регуляции с одновременной активацией иммунной системы в стремлении добиться эрадикации ротавируса, обладающего иммуносупрессивными свойствами.

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, клиническая характеристика, клеточный иммунитет, TLR.

Для цитирования: Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Оськин А.Н., Луговская С.А., Наумова Е.В., Почтарь М.Е. Клиническая характеристика и состояние клеточного иммунитета у детей с ротавирусной инфекцией. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 75–81. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–75–81

Objective. To determine clinical course and state of cellular immunity in young children with rotavirus infection.

Children characteristics and research methods. The scientists examined children without infectious pathology and with rotavirus infection (20 patients in each group) using general clinical methods. Rotavirus infection was diagnosed by polymerase chain reaction and immunochromatography. Cellular immunity parameters were determined by flow cytometry.

Results. All the children under observation had a moderate form of the disease with symptoms of exsiccosis of the II degree. Changes in the immune status were mainly of a regulatory, adaptive nature, which contributed to the favorable course of rotavirus infection in children, however, the dynamics of the number of cells expressing Toll-like receptors indicates the immunosuppressive properties of rotavirus.

Conclusion. Currently, rotavirus infection in young children is typical with watery diarrhea as the most pronounced and long-lasting clinical symptom. Shifts in immunogram indices in general indicate a deficiency of the cellular link of immunity and a violation of its regulation with simultaneous activation of the immune system in an effort to achieve the eradication of the rotavirus with immunosuppressive properties.

Key words: children, rotavirus infection, clinical characteristics, cellular immunity, TLR.

For citation: Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Oskin A.N., Lugovskaya S.A., Naumova E.V., Pochtar M.E. Clinical characteristics and cellular immunity in children with rotavirus infection. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 75–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–75–81

Одно из наиболее частых заболеваний, особенно в раннем детском возрасте — ротавирусная инфекция. Несмотря на то что иммунизация

против нее уже в течение нескольких лет введена в Национальный календарь профилактических прививок, заболеваемость ротавирусной инфекцией,

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Горбунов Сергей Георгиевич — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-6335-0487 e-mail: gsgsg70@mail.ru

Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-0895-6707

Оськин Александр Николаевич — асп. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования,

ORCID: 0000-0003-2254-786X

Луговская Светлана Алексеевна — д.м.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6405-3422 Наумова Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6048-5746

Почтарь Маргарита Евгеньевна — к.м.н., доц. кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4733-7925 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

хотя и постепенно снижается, но остается еще на довольно высоком уровне [1]. Это связано, вероятно, с тем, что в настоящее время по финансовым причинам нет возможности обеспечить единственной зарегистрированной в России против этого заболевания вакциной зарубежного производства весь подлежащий иммунизации контингент детей, в связи с чем пациенты с ротавирусной инфекцией по-прежнему составляют значительную часть среди госпитализированных в детские инфекционные стационары.

Несмотря на хорошо изученный механизм развития диареи при ротавирусной инфекции, остаются неясными причины тяжелого течения и неблагоприятных исходов и последствий этого заболевания [2]. Одна из наиболее вероятных таких особенностей течения ротавирусной инфекции — состояние иммунной системы и, в частности, клеточного звена иммунитета, обеспечивающего защиту макроорганизма от различных инфекционных агентов. Так, известно, что иммунитет детей раннего возраста не в состоянии полностью защитить макроорганизм от большинства патогенов, поскольку необходимое для этого количество плазматических клеток наблюдается лишь на 2-м году жизни [3].

Важную протективную роль среди всех Т-хелперов играют клетки CD4⁺, поскольку именно они контролируют запуск и клеточно- и гуморально-опосредованного адаптивного иммунного ответа. Установлено, что клетки CD4⁺ и антиротавирусные антитела максимально способствуют элиминации ротавируса из макроорганизма, при этом клетки CD4⁺ оказывают этот эффект быстрее. Это сопровождается выраженным снижением у детей с ротавирусной инфекцией содержания как данной субпопуляции, так и Т-хелперов в целом, приводя к дисбалансу Т-хелперного ответа [4]. Клетки CD4⁺ важны при первичном инфицировании ротавирусом и повторной инфекции, а также при вакцинации против этого заболевания [5]. Установлено, что у детей, в отличие от взрослых, при ротавирусной инфекции отмечается низкое содержание клеток CD4⁺, которые вырабатывают интерферон- γ , а их функциональная активность также невелика [6].

Как удалось выяснить в эксперименте на мышах, незрелые NK-клетки (натуральные киллеры) обладают низкой цитотоксичностью в отношении холангиоцитов, инфицированных ротавирусом, что вызывает персистенцию данного микроорганизма в желчных путях. По мере старения животных NK-клетки созревали и их цитотоксичность по отношению к инфицированным ротавирусом клеткам увеличивалась, итогом чего было формирование атрезии желчных путей [7].

До сих пор непонятна роль мононуклеаров периферической крови (лимфоцитов, моноцитов и дендритных клеток) в защите организма от ротавируса. Исследование изменения экспрессии генов в моно-

нуклеарах периферической крови было проведено у новорожденных макаков-резусов, которым внутривенно вводили штамм ротавируса Monkey SA11 (G3P[2]) и человеческий дикий штамм ротавируса ZTR-68 (G1P[8]). Наблюдавшийся в результате этого патологический процесс характеризовался соответствующими изменениями в тонкой кишке с развитием цитокиновых и хемокиновых «бурь», в результате чего ротавирус стремился ускользнуть от реакции на него иммунной системы [8].

Распознавание РНК-содержащих вирусов, в том числе ротавируса, происходит посредством активации Toll-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR) в основном 2 типов — TLR-3 и TLR-7, что обеспечивает последующий адекватный врожденный и адаптивный иммунный ответ. TLR экспрессируются на клетках многих типов, но в основном на антигенпрезентирующих клетках, например моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Лигандами для TLR-3 и TLR-7 служат соответственно двух- и одноцепочечная вирусные РНК, которые они способны распознавать во время репликации. Активация Toll-подобных рецепторов индуцирует продукцию интерферона I типа через несколько сигнальных путей, которые приводят к противовирусным и провоспалительным ответам цитокинов и индукции адаптивных иммунных реакций. В целом TLR относятся к наиболее мощным модуляторам клеточного звена иммунитета [9].

Взаимодействие клеток слизистой оболочки кишечника и иммунокомпетентных клеток при ротавирусной инфекции изучалось у новорожденных детей с естественным течением заболевания и в эксперименте на мышах, зараженных этим возбудителем. В обоих случаях наблюдалась активация в клетках желудочно-кишечного тракта TLR-3 с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, приводящим к увеличению локального повреждения тканей и иммунопатологии [10]. В клетках эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в острый период ротавирусной инфекции резко возрастает уровень экспрессии TLR-3, но не TLR-7, что носит, вероятно, защитный характер. Применение метода биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей старше 5 лет позволило продемонстрировать достоверно более высокий уровень экспрессии TLR-3, коррелирующий с высокой резистентностью к ротавирусу [2].

У мышей, не имевших TLR-3, отмечался более высокий уровень нагрузки организма ротавирусом по сравнению с животными в естественных условиях [11]. Проявления колита были существенно менее выражены при введении мышам агонистов TLR-3, TLR-7 или инактивированного ротавируса. Мыши, у которых наблюдался дефицит TLR-3 и TLR 7, оказались более восприимчивы к повреждающему действию декстрансульфата натрия на коло-

ноциты. Выделенные из пораженного кишечника мышей плазмацитоидные дендритные клетки вырабатывали интерферон- β с участием TLR-3 и TLR-7, что способствовало протективному эффекту в отношении клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и подчеркивало важное значение TLR-3 и TLR-7 в механизмах иммунного ответа при подобных состояниях [12]. Показано, что в инфицированных ротавирусами клетках бычьего кишечного эпителия происходила опосредованная TLR-3 иммунная реакция с индукцией интерферона- β и регуляцией синтеза провоспалительных цитокинов [13].

Цель исследования: определение особенностей клинического течения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста и состояния клеточного звена иммунитета при данном заболевании.

Характеристика детей и методы исследования

Под нашим наблюдением в ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ и ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» ДЗМ в 2020–2021 гг. находилось 40 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, которые были разделены на 2 группы (в каждой поровну мальчиков и девочек): 20 пациентов с ротавирусной инфекцией в исследуемой группе и такое же количество детей без инфекционной патологии, госпитализированных в соматические отделения указанных стационаров, составивших контрольную группу. Диагноз ротавирусной инфекции устанавливали путем обнаружения в кале РНК ротавируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и антигена данного микроорганизма методом иммунохроматографии в лабораториях указанных стационаров.

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определяли методом проточной цитометрии на приборе Navios BC с использованием реагентов фирмы «Beckman Coulter» сотрудниками кафедры клинической лабораторной диагностики Академического образовательного центра ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России у пациентов с ротавирусной инфекцией дважды (при поступлении и в динамике при выписке из стационара), а у детей контрольной группы — однократно. Кроме того, всем детям с ротавирусной инфекцией проводили общеклиническое динамическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, изучали ионограмму, кислотно-щелочное состояние, копрограмму, выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости; по показаниям пациенты консультированы аллергологом, оториноларингологом.

У всех обследуемых детей исключали сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, наследственные генетические заболевания, иммунодефицитные состояния, а также прием антибактериальных и/или иммуномодулирующих препаратов, пробиотиков за 1 мес до настоящего исследования. Пациенты с ротавирусной инфекцией получали

лечение согласно официально утвержденным стандартам и клиническим рекомендациям. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 для связанных и независимых выборок с использованием непараметрического критерия Уитни–Манна и критерия χ^2 . Количественные признаки выражали в виде среднего значения показателей (M) и стандартной ошибки (m).

Результаты

Пациенты с ротавирусной инфекцией были госпитализированы в стационар на 1–2-е сутки от начала заболевания. Их средний возраст составил $18,2 \pm 2,1$ мес. У 35% детей болезнь развилась на неблагоприятном преморбидном фоне, из них по 10% отмечалась нейтропения, внезапная экзантема, пищевая аллергия и у 5% — острая респираторная вирусная инфекция. Анамнестические данные свидетельствуют об отказе от вакцинации у 5% детей, в 50% случаев отмечался семейный контакт с больным острой кишечной инфекцией.

Заболевание характеризовалось лихорадкой, достигавшей в среднем $37,9 \pm 0,2$ °C, и интоксикацией у 100% детей. Симптомы эксикоза II степени (сухость кожи, губ и языка, снижение тургора мягких тканей, жажда) отмечались у всех больных. Рвота регистрировалась максимально $5,7 \pm 1,0$ раза в сутки. Четкую локализацию болей в животе было невозможно определить вследствие раннего возраста пациентов. У большинства из них отмечался метеоризм. Водянистая диарея наблюдалась в 100% случаев, максимально $4,8 \pm 0,6$ раза в сутки. Стул у пациентов нормализовался в среднем через $4,8 \pm 0,6$ сут (табл. 1). У 75% больных в испражнениях имелись примеси

Таблица 1. Частота развития и длительность основных клинических симптомов ротавирусной инфекции
Table 1. The frequency and duration of the main clinical symptoms of rotavirus infection

Симптом	Частота развития, %	Длительность, сут
Лихорадка	80	$2,5 \pm 0,3$
Интоксикация	100	$3,1 \pm 0,1$
Сухость губ и языка	100	$2,3 \pm 0,2$
Сухость кожи	100	$2,3 \pm 0,2$
Снижение тургора мягких тканей	100	$2,0 \pm 0,2$
Жажда	100	$2,3 \pm 0,1$
Рвота	95	$1,8 \pm 0,2$
Боли в животе	25	$0,9 \pm 0,3$
Метеоризм	95	$3,1 \pm 0,2$
Диарея	100	$4,8 \pm 0,6$

слизи и зелени, у 5% — примесь крови, что свидетельствовало о микст-инфекции, когда к ротавирусу присоединялись бактериальные патогены. У 95% детей в кале определялись непереваренные комочки и у 75% отмечался кислый запах испражнений. Олигурия, развивающаяся, как и описанные выше симптомы, при эксикозе, наблюдалась в 90% случаев в среднем на протяжении $1,4 \pm 0,2$ сут.

По данным клинического анализа крови, у пациентов с ротавирусной инфекцией при госпитализации лейкоцитоз зафиксирован в 50% случаев в среднем на уровне $(10,3 \pm 0,8) \cdot 10^9/\text{л}$. К моменту выписки из стационара у всех детей количество лейкоцитов в периферической крови не превышало норму и в среднем составило $(7,3 \pm 0,4) \cdot 10^9/\text{л}$. Нейтрофилез в первые дни болезни наблюдался у 65% (в среднем $61,1 \pm 3,6\%$), в динамике содержание нейтрофилов в лейкоцитарной формуле нормализовалось до $16,6 \pm 3,1\%$. Лимфоцитоз как при поступлении в стационар, так и при выписке отмечался только у 20% пациентов, однако в динамике среднее количество лимфоцитов возрастало в 2 раза — до $25,4 \pm 4,2\%$ против $54,1 \pm 5,7\%$, что характерно для ранней реконвалесценции при вирусных инфекциях. Моноцитоз зарегистрирован в начале болезни у 55% детей в среднем на уровне $11,7 \pm 1,0\%$, а на 5-е сутки — у 40% детей в количестве $14,8 \pm 1,4\%$.

Уровень С-реактивного белка при госпитализации был повышен у 50% пациентов в среднем до $18,8 \pm 6,4$ мг/л, при выписке превышение нормальных значений этого показателя наблюдалось лишь в 5% случаев, а его среднее значение было нормальным — $2,5 \pm 1,1$ мг/л. Отклонений в концентрации Na^+ , K^+ и Cl^- в ионограмме не зафиксировано. Кроме того, нехарактерным было развитие метаболического ацидоза, поскольку на протяжении всего периода пребывания детей в стационаре уровни pH и BE оставались в пределах нормы — $7,3$ – $7,42$ и от -2 до -7 соответственно.

В копрограмме отмечалась креаторея (количество мышечных волокон повышено у 90%), стеаторея II типа (жирные кислоты в избытке у 75%), амилорея (содержания крахмала выше нормы у 80%). Непереваренная клетчатка обнаружена при микроскопии во всех исследуемых образцах кала, йодофильная флора, косвенно свидетельствующая о дисбиозе микрофлоры желудочно-кишечного тракта, у 65% и повышение количества лейкоцитов в пределах 7 – 30 в поле зрения у 20% детей.

В среднем дети провели в стационаре $5,6 \pm 0,2$ дня. Инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с целью регидратации и коррекции эксикоза II степени получали 80% пациентов в среднем на протяжении $2,4 \pm 0,3$ сут. Антибиотики (цефтриаксон) вводили в 45% случаев в среднем в течение $2,2 \pm 0,6$ сут.

Изучение показателей клеточного иммунитета у пациентов с ротавирусной инфекцией в динамике

по сравнению с детьми без инфекционной патологии выявило следующее (табл. 2). Общее количество лейкоцитов при поступлении сохранялось на уровне верхней границы нормы, а в динамике несколько снижалось, не выходя за допустимые рамки. Относительное содержание лимфоцитов в начале заболевания достоверно снижалось по сравнению с таковым в контрольной группе, но на 5-й день восстанавливалось до аналогичных значений у детей без инфекционной патологии. Подобные изменения наблюдались и в случае количественного содержания лимфоцитов, однако их нарастание в динамике не было столь выражено.

Количество клеток CD3+ (Т-лимфоциты) и CD4+ (Т-хелперы) как в относительных, так и в абсолютных величинах в дебюте ротавирусной инфекции достоверно уменьшалось по сравнению с таковым у детей контрольной группы, а затем нормализовалось. Абсолютное содержание клеток CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) в начале болезни снижалось по сравнению с таковым у пациентов без инфекции, а в дальнейшем несколько увеличивалось, не достигая, однако, уровня контрольной группы. В относительном выражении отмечалась та же тенденция, но эти различия не были достоверны. Отношение клеток CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс) у пациентов с ротавирусной инфекцией было незначительно выше, чем у детей без инфекций, и в динамике еще больше возрастало, при этом различия оказались недостоверными.

Относительное количество CD16, CD56+ (NK-клетки) в первые дни от начала заболевания увеличивалось, а затем возвращалось до уровня, соответствующего контрольной группе, тогда как в абсолютном выражении достоверные различия отсутствовали. Содержание CD3+/CD16, CD56+ (Т-NK-клетки) в относительном выражении сначала немного снижалось, а затем возрастало по сравнению с таковым у детей без инфекционной патологии, в абсолютных значениях существенных изменений этих показателей не отмечалось, при этом все различия оказались недостоверными.

У пациентов с ротавирусной инфекцией в острый период заболевания количество клеток CD19+ (В-лимфоциты) в относительных величинах было достоверно выше, чем в контрольной группе, тогда как в абсолютных, наоборот, достоверно ниже. В динамике их относительное количество достоверно уменьшалось, что оказалось сопоставимо с контрольной группой, а абсолютное содержание практически не изменялось. Количество клеток CD4+CD25+ (регуляторные Т-лимфоциты) у пациентов с ротавирусной инфекцией в относительном выражении постепенно увеличивалось и достигало максимума достоверных различий относительно такового у детей без инфекционной патологии к моменту выписки из стационара. В абсолютных цифрах существенных

изменений числа клеток CD4+CD25+ не зарегистрировано. Кроме того, практически не менялось содержание CD3+/HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты) как в относительном, так и в абсолютном выражении.

Экспрессия TLR-3 на Т-лимфоцитах продемонстрировала неоднозначные результаты. Так, в относительных цифрах она в начале заболевания оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе, и практически оставалась такой в дальнейшем, но эти различия не были достоверными. В абсолютном выражении экспрессия TLR-3, наоборот, регистрировалась в первые дни ротавирусной инфекции более чем в 2 раза больше относительно контрольной группы (различия достоверны) и в динамике эта тенденция сохранялась. Экспрессия TLR-7 на Т-лимфоцитах как в относительном, так и в абсолютном

выражении у пациентов с ротавирусной инфекцией на протяжении всего периода наблюдения была достоверно меньше, чем в контрольной группе. Абсолютное число Т-лимфоцитов, экспрессирующих TLR-7, к моменту выписки детей из стационара хотя и оставалось ниже, чем у детей без инфекционной патологии, увеличилось относительно начала заболевания, при этом все различия были достоверны.

Обсуждение

На основании полученных данных четко видно, что ротавирусная инфекция у детей раннего возраста протекает типично, преимущественно в среднетяжелой форме с острым началом и последующим развертыванием характерной клинической симптоматики с максимальной выраженностью на 2–3-и сутки от начала заболевания. При этом диарея купирова-

Таблица 2. Показатели клеточного звена иммунитета у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией
Table 2. Indicators of cellular immunity in young children with rotavirus infection

Показатель	Контрольная группа, n=20	Дети с ротавирусной инфекцией, n=20	
		при поступлении	при выписке
Лейкоциты, абс.	8,2±0,4	8,3±0,5	6,9±0,4*, **
Лимфоциты, отн.	56,7±2,0	33,3±4,2*, #	56,3±3,5**, ##
Лимфоциты, абс.	4,7±0,9	2,6±0,3*, #	3,9±0,3**, ##
CD3+, отн.	62,4±1,5	52,2±2,6*, #	64,3±2,5**, ##
CD3+, абс.	2,9±0,2	1,5±0,2*, #	2,5±0,2**, ##
CD4+, отн.	39,5±1,6	33,6±2,7#	44,7±2,9**, ##
CD4+, абс.	1,8±0,1	1,0±0,2*, #	1,8±0,2**, ##
CD8+, отн.	18,7±1,2	14,6±1,6	15,9±1,2
CD8+, абс.	0,9±0,1	0,4±0,1*, #	0,6±0,1*, #, **, ##
CD4+/CD8+	2,3±0,2	2,7±0,3	3,2±0,4
CD16,CD56+, отн.	11,8±1,1	17,0±2,0*	11,4±1,0**
CD16,CD56+, абс.	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
CD3/CD16,CD56+, отн.	5,6±0,9	4,6±0,8	7,3±1,6
CD3/CD16,CD56+, абс.	0,2±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1
CD19+, отн.	25,0±1,5	30,9±2,2*, #	24,2±2,4##
CD19+, абс.	1,2±0,1	0,8±0,1#	0,9±0,1
CD4+CD25+, отн.	8,1±0,5	9,3±0,7	11,1±0,8*, #
CD4+CD25+, абс.	0,4±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1
CD3+/HLA-DR+, отн.	8,9±0,7	9,5±0,9	8,3±0,8
CD3+/HLA-DR+, абс.	0,4±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1
CD3+TLR-3, отн.	13,4±1,2	10,0±0,6*, #	11,3±1,2
CD3+TLR-3, абс.	0,6±0,1	1,5±1,2#	1,9±1,5
CD3+TLR-7, отн.	13,8±1,5	10,0±0,6*, #	11,2±1,8#
CD3+TLR-7, абс.	0,7±0,1	0,3±0,1*, #	0,5±0,1#, ##

Примечание. * — $p < 0,05$ по критерию χ^2 к контрольной группе; # — $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни к контрольной группе; ** — $p < 0,05$ по критерию χ^2 к исследованию при поступлении в стационар; ## — $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни к исследованию при поступлении в стационар.

лась дольше всех остальных симптомов ротавирусной инфекции. Тяжесть состояния пациентов определялась в основном эксикозом II степени, о чем свидетельствовали сухость кожи, губ и языка, снижение тургора мягких тканей, жажда, олигурия, что согласуется с мнением других авторов [14].

Изменения в гемограмме, выражающиеся в нейтрофильном лейкоцитозе в сочетании с моноцитозом примерно у 50% пациентов с последующим возрастанием количества лимфоцитов при сохранении моноцитоза, а также умеренное повышение уровня С-реактивного белка в начале болезни свойственны и другим вирусным инфекциям, особенно герпетической и энтеровирусной этиологии [15]. В нашем исследовании оказалось нехарактерным развитие обменно-метаболических нарушений, поскольку у детей в острый период ротавирусной инфекции не было зарегистрировано патологических изменений в ионограмме и показателей кислотно-щелочного состояния, что, возможно, объясняется немногочисленностью выборки или является чертой, присущей именно пациентам раннего возраста, что требует тщательного анализа и дополнительного изучения. Изменения в копрограмме соответствовали клинической картине заболевания, что отмечают и другие специалисты [16].

Весьма интересными оказались результаты, касающиеся клеточного звена иммунитета у детей с ротавирусной инфекцией. Нами установлено, что в первые дни заболевания количество лимфоцитов в целом, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов (лишь в абсолютном значении) было снижено по сравнению с таковым у детей без инфекционной патологии, что согласуется с данными других авторов [4]. Эти данные могут указывать на недостаточность клеточно-эффекторной защиты организма от ротавируса в условиях повышенной антигенной стимуляции, нарушение регуляции иммунного ответа и риск развития аутоиммунных заболеваний (например, болезни Крона) как отдаленный исход текущей инфекции [17]. В это же время наблюдалось повышение содержания НК-клеток (натуральных киллеров) и В-лимфоцитов в относительном значении, что свидетельствует об активации неспецифической иммунной защиты и гуморального иммунитета.

Трактовать экспрессию TLR-3 на Т-лимфоцитах у пациентов раннего возраста с ротавирусной инфекцией сложно ввиду разнонаправленности ее векторов в относительном и абсолютном выражении в первые дни от начала заболевания, однако это в любом случае наглядно демонстрирует способность ротавируса к разбалансировке иммунного ответа макроорганизма в ответ на инфицирование им. Однозначно низкий уровень экспрессии TLR-7 на Т-лимфоцитах у детей в дебюте ротавирусной инфекции

относительно контрольной группы также доказывает, на наш взгляд, наличие у этого возбудителя иммуносупрессивных свойств, что подтверждается другими исследованиями [12].

Динамическое исследование клеточного иммунитета показало, что в период ранней реконвалесценции у пациентов с ротавирусной инфекцией наблюдается достоверное снижение общего уровня лейкоцитов, NK-клеток и В-лимфоцитов, при этом количество этих субпопуляций возвращается к норме. В данный период заболевания содержание лимфоцитов в целом, Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов повышалось относительно начала ротавирусной инфекции, а количество последних в данном случае было достоверно меньше, чем в контрольной группе, тогда как остальные перечисленные показатели приближались к норме. При этом к моменту выписки из стационара относительное содержание регуляторных Т-лимфоцитов достоверно превышало уровень этой субпопуляции иммунокомпетентных клеток у детей контрольной группы. Указанные изменения свидетельствуют в общих чертах об адаптивных реакциях иммунной системы в ответ на инфицирование ротавирусом, а также о потенциальном риске развития аутоиммунной патологии.

Экспрессия TLR-3 на Т-лимфоцитах в динамике заболевания несколько увеличивалась, но эти различия не были достоверными ни по отношению к начальному периоду ротавирусной инфекции, ни к аналогичным показателям у детей без инфекционной патологии. Экспрессия TLR-7 на Т-лимфоцитах в абсолютных значениях в период ранней реконвалесценции достоверно повышалась по сравнению с таковой в острый период, однако оставалась достоверно ниже, чем в контрольной группе, как и в относительных значениях, что позволяет констатировать иммуносупрессивное действие ротавируса, как это подчеркивалось выше.

Заключение

На основании полученных данных можно констатировать, что в настоящее время ротавирусная инфекция у детей раннего возраста протекает типично, в основном в среднетяжелой форме с преобладанием в клинической картине лихорадки, интоксикации и симптомов эксикоза II степени без обменно-метаболических нарушений. Наиболее выраженным и длительно сохраняющимся клиническим симптомом заболевания служит водянистая диарея, нередко с примесью слизи и зелени, а также непереваженными комочками и кислым запахом испражнений. Изменения в клиническом анализе крови и копрограмме при этом соответствуют вирусной природе данной инфекции.

Сдвиги в показателях иммунограммы в целом свидетельствуют о недостаточности клеточного звена

иммунитета и нарушении его регуляции у пациентов раннего возраста с ротавирусной инфекцией, а также о наличии у данного возбудителя иммуносупрессивных свойств. Наряду с этим имеются и признаки, свидетельствующие об активации иммунной системы в стремлении добиться эрадикации макроорганизма от ротавируса. При этом существуют риски развития неблагоприятных исходов у некоторых пациентов,

в частности такого аутоиммунного заболевания, как болезнь Крона.

Таким образом, в общих чертах реакции клеточного звена иммунитета при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста носят адаптивный, регуляторный характер и способствуют в большинстве случаев благоприятному течению заболевания, что подтверждается клиническими данными.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Куи Н.Н., Pinho C., Wagner J.A., Brown J.C. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013. Findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatrics* 2016; 170(3): 267–287. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276
2. Абатуров О.Е., Степанова Ю.Ю. Ротавирус-индуцированная активация механизмов защиты адаптивной иммунной системы организма ребенка. *Гастроэнтерология* 2015; 1(55): 56–61. [Abaturov O.Ye., Stepanova Yu.Yu. Rotavirus-induced activation of defense mechanisms of the adaptive immune system of the child's body. *Gastroenterologiya* 2015; 1(55): 56–61. (in Russ.)]
3. Духовлинов И.В., Богомолова Е.Г., Федорова Е.А., Симбирцев А.С. Исследование протективной активности кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции на основе рекомбинантного белка FliCVP6VP8. *Медицинская иммунология* 2016; 18(5): 417–424. [Dukhovlinov I.V., Bogomolova E.G., Fedorova E.A., Simbirtsev A.S. Study of protective activity of candidate vaccine against rotavirus infection based on recombinant protein FliCVP6VP8. *Meditinskaya immunologiya* 2016; 18(5): 417–424. (in Russ.)]
4. Dong H., Qu S., Chen X., Zhu H., Tai X., Pan J. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. *Exp Ther Med* 2015; 10(2): 679–682. DOI: 10.3892/etm.2015.2511
5. Parra M., Herrera D., Jacome M.F., Mesa M.C., Rodriguez L.S., Guzman C. Circulating rotavirus-specific T-cells have a poor functional profile. *Virology* 2014; 468–470: 340–350. DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.020
6. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М. Интерферон-г: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии* 2015; 7(4): 10–22. [Lutskiy A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M. Interferon-g: biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Zhurnal Infekologii* 2015; 7(4): 10–22. (in Russ.)]
7. Qiu Y., Yang J., Wang W., Zhao W., Peng F., Xiang Y. et al. HMGB1-promoted and TLR2/4-dependent NK cell maturation and activation take part in rotavirus-induced murine biliary atresia. *PLOS Pathogens* 2014; 10(3): 1–15. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004011
8. Zhou Y., Qiao H., Yin N., Chen L., Xie Y., Wu J. et al. Immune and cytokine/chemokine responses of PBMCs in rotavirus-infected rhesus infants and their significance in viral pathogenesis. *J Med Virol* 2019; 91(8): 1448–1469. DOI: 10.1002/jmv.25460
9. Xu J., Yang Y., Sun J., Ding Y., Su L., Shao C., Jiang B. Expression of Toll-like receptors and their association with cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute rotavirus diarrhoea. *Clin Exp Immunol* 2006; 144(3): 376–381. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03079.x
10. Villena J., Vizoso-Pinto M.G., Kitazawa H. Intestinal innate antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects against rotavirus infection. *Front Immunol* 2016; 7: 563. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00563
11. Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M., Boukhvalova M.S., Garzino-Demo A., Vogel S.N., Blanco J.C.G. Novel drugs targeting toll-like receptors for antiviral therapy. *Future Virology* 2014; 9(9): 811–829. DOI: 10.2217/fvl.14.70
12. Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E., Cheon J.H., Lee Y.-S., Kim Y. et al. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7 – mediated interferon- β production. *Immunity* 2016; 44: 889–900. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.009
13. Kobayashi H., Kanmani P., Ishizuka T., Miyazaki A., Soma J., Albarracin L. et al. Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes. *Beneficial Microbes* 2017; 8(2): 309–321. DOI: 10.3920/BM2016.0155
14. Parashar U.D., Nelson E.A.S., Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ* 2013; 347: f7204. DOI: 10/1136/bmj.f7204
15. Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С., Гордеева О.Б., Ботвиньев О.К., Коноплева Т.Н. Современные возможности диагностики, профилактики и лечения энтеровирусной инфекции Коксаки у детей. *Педиатрическая фармакология* 2012; 9(3): 40–44. [Botvin'eva V.V., Namazova-Baranova L.S., Gordееva O.B., Botvin'ev O.K., Konoplyova T.N. Modern possibilities of diagnosis, prevention and treatment of Coxsackie enterovirus infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2012; 9(3): 40–44. (in Russ.)]
16. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Субботина М.Д. Особенности течения и лечения ротавирусной инфекции у детей. *Лечащий врач* 2011; 8: 107–108. [Timchenko V.N., Pavlova E.B., Subbotina M.D. Features of the clinic and treatment of rotavirus infection in children. *Lechaschiy vrach* 2011; 8: 107–108. (in Russ.)]
17. Тхакушинова Н.Х. Ротавирусная инфекция у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2012; 2: 56–59. [Tkhakushinova N.Kh. Rotavirus infection in children. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2012; 2: 56–59. (in Russ.)]

Поступила: 06.04.21

Received on: 2021.04.06

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.

Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей

О.П. Попова^{1,2}, М.С. Бляхер¹, И.М. Федорова¹, С.И. Котелева¹, И.В. Капустин¹, Н.А. Драчева², Р.В. Вартамян³, С.В. Бунин⁴

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

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

³ФГБУ «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ, Москва, Россия

Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and rhinovirus infection in children

O.P. Popova^{1,2}, M.S. Blyakher¹, I.M. Fedorova¹, S.I. Koteleva¹, I.V. Kapustin¹, N.A. Dracheva², R.V. Vartanyan³, S.V. Bunin⁴

¹Gabrichovsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

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

³Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

⁴Clinical Hospital of Infectious Diseases No. 1, Moscow, Russia

Ассоциация коклюша с различными респираторными инфекциями у детей служит ведущим фактором, определяющим осложненное течение и неблагоприятные исходы заболевания.

Цель исследования. Анализ клинико-иммунологических особенностей сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции. Характеристика детей и методы исследования. Под наблюдением находились 20 больных, среди которых 10 (50%) детей были в возрасте до 1 года, 5 (25%) — 1–3 лет, 3 (15%) — 4–6 лет, 2 (10%) — 7–14 лет.

Результаты. Присоединение риновирусной инфекции отмечалось преимущественно на 1–2-й неделе болезни — у 18 (90%) детей. Бронхиты развились у 11 (55%) детей, пневмонии — у 4 (20%). При оценке субпопуляционного состава лимфоцитов обращало внимание низкое содержание NK-клеток у 82,4% больных. Цитокиновый профиль характеризовался низким уровнем продукции интерферона-гамма и интерферона-альфа — у 94,4 и 61,1% больных соответственно.

Заключение. Сочетание коклюша и риновирусной инфекции у детей способствует негладкому течению заболевания, частому развитию бронхолегочных осложнений. Иммунологические исследования выявили изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов и цитокиновом профиле иммунного ответа.

Ключевые слова: дети, коклюш, риновирус, кашель, лимфоциты, цитокины.

Для цитирования: Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Драчева Н.А., Вартамян Р.В., Бунин С.В. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 82–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87

The association of pertussis with various respiratory infections in children is the leading factor determining the complicated course and unfavorable outcome of the disease.

Objective. To analyze clinical and immunological features of the combined course of pertussis and rhinovirus infection.

Children characteristics and research methods. The authors observed 20 patients: 10 (50%) children were under the age of 1 year, 5 (25%) children of 1–3 years old, 3 (15%) children of 4–6 years, 2 (10%) children of 7–14 years old.

Results. The rhinovirus infection developed mainly at 1–2 weeks of illness in 18 (90%) children. Bronchitis developed in 11 (55%) children, pneumonia — in 4 (20%). Special attention was drawn to the low content of NK cells in 82.4% of patients when assessing the subpopulation composition of lymphocytes. The cytokine profile was characterized by a low level of interferon-gamma and interferon-alpha production — in 94.4 and 61.1% of patients, respectively.

Conclusion. The combination of pertussis and rhinovirus infection in children contributes to the uneven course of the disease, the frequent development of bronchopulmonary complications.

Key words: children, pertussis, rhinovirus, coughing, lymphocytes, cytokines.

For citation: Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Dracheva N.A., Vartanyan R.V., Bunin S.V. Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and rhinovirus infection in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 82–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87

Проблема микст-инфекции при коклюше, согласно многолетним наблюдениям, не теряет своей остроты. Частое сочетание коклюша с различными респираторными инфекциями служит ведущим фактором, определяющим осложненное течение и неблагоприятные исходы заболевания [1–3].

Наибольшую долю (по данным отдельных авторов, 44,5–60%) составляют больные коклюшем в ассоциации с острой респираторной вирусной инфекцией различной этиологии. Описаны клинические особенности коклюша при сочетании с гриппом, риносинтициальной, аденовирусной и парагриппозной

инфекциями [4–7]. Введение современных методов диагностики с применением генно-инженерных технологий в последние годы расширило возможности определения этиологии сопутствующих вирусных инфекций. К ним относятся рино-, метапневмо-, боко-, коронавирусы, об увеличении удельного веса которых в структуре острой респираторной вирусной инфекции свидетельствуют данные различных авторов [8–12]. Вместе с тем влияние этих инфекционных агентов на течение коклюша не изучено.

Риновирус, согласно мнению исследователей, — наиболее распространенный респираторный вирус у детей с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. У детей раннего возраста острая респираторная вирусная инфекция риновирусной этиологии протекает тяжелее, чем у взрослых, из-за более выраженных катаральных явлений и частого поражения нижних отделов дыхательной системы. У больных с внебольничными пневмониями часто выделяют именно риновирусы: их обнаруживали от 6 до 70% от всей исследуемой массы вирусов. По данным ряда исследований, риновирусы имеются у 9% детей с бронхиолитом [13–16]. Присоединение к коклюшу риновирусной инфекции выявляют у 25% детей не старше 5 лет и почти в 50% всех случаев микст-инфекции у детей младше 6 мес [17, 18].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Попова Ольга Петровна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последилового образования; вед. науч. сотр. отдела иммунологии Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0002-1772-5978
Бляхер Мария Сергеевна — д.м.н., проф., рук. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0003-3480-6873

Федорова Ирина Михайловна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0002-0335-2752

Котелева Светлана Игоревна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0003-1878-2234

Капустин Иван Всеволодович — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0001-6191-260X
125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

Драчева Наталья Алексеевна — асп. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последилового образования, ORCID: 0000-0002-7557-2236
e-mail: tan1809@mail.ru

125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Вартанян Раиса Викторовна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории острых респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных препаратов Научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0003-1656-3716

123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 16

Бунин Сергей Валерьевич — зав. 3-м педиатрическим отделением Инфекционной клинической больницы №1

125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

Разнонаправленный характер иммунного ответа при острой респираторной вирусной инфекции различной этиологии диктует необходимость анализа характера иммунологических нарушений в зависимости от вариантов микст-инфекции при коклюше [19, 20]. Исследования по клинико-иммунологическим сопоставлениям при ассоциации коклюша с риновирусной инфекцией не проводились.

Цель работы: изучение клинико-иммунологических особенностей коклюша при ассоциации с риновирусной инфекцией у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 20 больных коклюшем, госпитализированных в специализированное отделение ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗ Москвы в 2018–2019 гг. Возрастная структура представлена следующим образом: детей младше 1 года было 10 (50%), в возрасте 1–3 лет — 5 (25%), 4–6 лет — 3 (15%), 7–14 лет — 2 (10%). При анализе прививочного анамнеза установлено, что 18 (90%) детей не были привиты против коклюша, 1 ребенок вакцинирован трехкратно до 1 года, еще 1 — однократно АКДС-препаратом.

Для верификации коклюша были применены метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологическая диагностика (иммуоферментный анализ) с использованием тест-системы Ridascreen/Bordetella pertussis (R-biofarm AMG, Германия), позволяющей выявить антитела классов IgM, IgG, IgA к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютиниру. Диагностика риновирусной инфекции основывалась на клинических данных и результатах исследований слизи из носоглотки методом ПЦР, которые проводились в лаборатории ИКБ №1 и в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Выделение нуклеиновых кислот осуществляли с использованием коммерческой тест-системы Рибо-преп («Ампли-Сенс», Москва). Амплификацию с гибридационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени проводили с тест-системами Ампли Сенс-ОРВИ-FL (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва).

Иммунологические исследования проведены в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского и включали анализ клеточного звена и цитокинового профиля иммунного ответа. Иммуофенотипирование лимфоцитов выполнено методом проточной цитометрии с целью определения основных субпопуляций лимфоцитов (Т-, В-, NK-клеток, Т-хелперов, цитолитических Т-клеток и активированных Т-лимфоцитов CD3+CD8+CD69+, CD3+CD8+CD38+, CD3+HLADR+).

Оценка функционирования цитокиновой сети у больных в настоящей работе основывается на изучении способности клеток их крови продуцировать *in vitro* следующие цитокины: провоспалительные — интерферон- γ , интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительные — ИЛ-4, ИЛ-10.

Культивирование клеток цельной крови с индукторами осуществляли при температуре 37 °C в атмосфере с 5% содержанием CO₂ в круглодонном 96-луночном планшете для культуральной работы. В целях стимуляции продукции ИФН-γ и ИЛ-10 использовали фитогемагглютинин (72 ч инкубации), для ИЛ-6, ИЛ-8 — липополисахарид (24 ч инкубации), а для ИЛ-2 и ИЛ-4 — форболмиристейт ацетат с иономицином (48 ч инкубации).

Определение концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН-γ, фактора некроза опухоли альфа в культуральных супернатантах проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем и по инструкциям фирм «Цитокин» (Россия) и «Вектор-Бест» (Россия). Параметры функционирования цитокиновой сети больных коклюшем сравнивали с показателями здоровых детей.

Для определения статистической достоверности полученных данных использовали критерий *t* Стьюдента и непараметрический критерий Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических особенностей показал, что при сочетании коклюша с риновирусной инфекцией сохранялся характерный для него симптомокомплекс. Выраженность отдельных симптомов соответствовала среднетяжелой форме коклюша у 19 (95%) наблюдаемых больных, а у одного ребенка заболевание протекало в тяжелой форме. Сроки заболевания на момент поступления в стационар соответствовали концу 2-й недели — 3-й неделе у 10 (50±11,2%) больных, 4-й неделе — у 8 (40±10,9%) детей, 5-й неделе — у 2 (10±6,7%).

В результате тщательного анализа анамнеза заболевания установлено, что присоединение риновирусной инфекции к течению коклюша отмечалось с 1-й недели болезни у 8 (40±10,9%) детей, со 2-й — у 10 (50±11,2%). Единичными были случаи, соответствовавшие 3-й и 4-й неделям болезни. Сочетанное течение коклюша с риновирусной инфекцией сопровождалось повышением температуры тела до 38–39 °C у 6 (30±10,2%) детей, выше 39 °C — у 1 (5,0±4,9%). Субфебрильная температура наблюдалась у 4 (20,0±8,9%) больных, а у 9 (45,9±11,1%) пациентов была нормальной. Катаральный синдром был представлен явлениями ринита у всех детей, причем у 15 (75,0±9,7%) в виде слизистых выделений, а у 5 (25,0±9,7%) — заложенности носа. При объективном осмотре у всех больных выявлена гиперемия в зеве различной степени выраженности: умеренная — у 14 (70±10,2%), яркая — у 6 (30±10,2%). Реакции периферических лимфатических узлов в наших наблюдениях не отмечено. Обращало внимание, что катаральный синдром сохранялся длительно, затрудняя диагностику коклюша и при типичном его течении, служа причиной поступления 50% больных в более поздние сроки заболевания.

Клиническими примерами могут служить истории болезни ребенка Т., 9 мес и его брата И., 5 лет, которые находились на стационарном лечении с 11.02.19 по 16.02.19

Клинический случай 1. Из анамнеза известно, что ребенок Т., 9 мес, не привитый против коклюша (отказ родителей), заболел 20.01.19, когда появились насморк, редкий кашель. Наблюдался педиатром с диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция, получал симптоматическую терапию, но кашель усиливался. С 28.01.19 отмечался приступообразный кашель, больше ночью, иногда со рвотой, с тенденцией к учащению приступов. Повторно осмотрен педиатром, к лечению добавлен супракс. Наряду с этим с учетом эпидемиологической ситуации в семье (у брата 5 лет, тоже не привитого против коклюша, отмечался длительный кашель более 3 нед) педиатром рекомендовано обследование для выявления коклюша методом ПЦР. В результате у обоих детей был выделен фрагмент генома *Bordetella pertussis*. Для дальнейшего лечения дети были направлены в ИКБ №1 с диагнозом: коклюш. При поступлении у ребенка 9 мес обращали внимание частые (до 16–19 раз в сутки) приступы кашля с выраженной гиперемией лица. Ребенок вялый, аппетит снижен. Объективно: необильные слизистые выделения из носа, умеренная гиперемия в зеве. В легких жесткое дыхание. Со 2-го дня пребывания в стационаре отмечались подъемы температуры тела до субфебрильной, изменилась аускультативная картина в легких, свидетельствующая о развитии обструктивного синдрома. При рентгенологическом исследовании 12.02.19 очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Общий анализ крови от 11.02.19: гемоглобин 128 г/л, лейкоциты 28,1 тыс., с/я — 20%, лимфоциты — 70%, моноциты — 8%, эозинофилы — 2%, СОЭ 10 мм/ч. При исследовании слизи из носоглотки методом ПЦР выделен антиген риновируса. В результате обследования методом иммуноферментного анализа выявлены специфические антитела к коклюшным антигенам: IgM — 8, IgG — 58, IgA — 7 ед/мл, что подтверждало сочетанное течение коклюша с риновирусной инфекцией. Комплекс терапии включал паглюферал-1, ингаляции с пульмикортом, бутамирата цитрат, кислородотерапию, капли в нос. На фоне терапии самочувствие улучшилось, приступы кашля стали реже и короче. С клиническим улучшением по настоянию мамы ребенок выписан на амбулаторное долечивание.

У брата мальчика, 5 лет, также выделен антиген риновируса методом ПЦР, а при серологическом исследовании выявлены специфические антитела к коклюшным антигенам: IgM — 25, IgG — 60, IgA — 16 ед/мл. Клинико-рентгенологическая картина свидетельствовала о течении среднетяжелой формы коклюша в ассоциации с риновирусной инфекцией, также осложненной бронхитом.

Представленные истории болезни демонстрируют семейный очаг коклюша в сочетании с риновирусной инфекцией, с осложненным течением. Необходимо отметить, что сопутствующая инфекция послужила причиной несвоевременной диагностики коклюша при наличии его характерного симптомокомплекса.

Как показали наши наблюдения, при сочетанном течении коклюша с риновирусной инфекцией удельный вес больных с бронхолегочными осложнениями был достаточно высоким. Так, у 11 ($55,0 \pm 11,1\%$) детей развивались бронхиты, среди которых преобладали дети младшего возраста: 4 детей младше 1 года, 5 детей — в возрасте 1–3 лет, а 2 — в возрасте 5 лет. У 3 больных младше 1 года бронхит протекал с обструктивным синдромом. В группе пациентов с бронхитами микст-инфекция коклюша, наряду с риновирусом, у 1 ребенка сочеталась с метапневмовирусом, у второго — с коронавирусом.

Пневмонии осложняли течение микст-инфекции коклюша с риновирусной инфекцией у 4 ($20,0 \pm 8,9\%$) больных, среди которых 2 в возрасте 1 года 2 мес, 1 ребенок — 2 лет 11 мес и 1 ребенок — 9 лет. Рентгенологическая картина в 2 случаях свидетельствовала о развитии левосторонней пневмонии (в 1 — нижне-долевой, в 1 — сегментарной), в другом — правосторонней полисегментарной, а в третьем — двусторонней. Особенности в их течении нами не выявлены. У всех больных пневмония протекала в среднетяжелой форме, с положительной клинико-рентгенологической, динамикой лабораторных показателей на фоне комплексной терапии коклюша, дополненной парентеральным введением антибиотиков.

Клинический пример 2. Ребенок Р., 2 года 11 мес. Находилась на стационарном лечении с 27.09.19 по 10.10.19 с диагнозом: коклюш, среднетяжелая форма. Риновирусная инфекция. Левосторонняя очаговая пневмония в нижней доле. Из анамнеза заболевания известно, что заболела 5.09.19, когда появился кашель, 6.09.19 — насморк. На фоне самостоятельного симптоматического лечения (капли в нос, отвар ромашки) кашель усиливался, с 11.09.19 приобрел приступообразный характер. Осмотрена педиатром, установлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция, рекомендованы бутамират цитрат, виферон-1. С 18.09.19 после повторного осмотра в связи с отсутствием положительной динамики назначен вильпрофен, но сохранялся мучительный кашель, в связи с чем направлена на стационарное лечение.

При поступлении в стационар 27.09.19 обращал внимание приступообразный кашель, до 10–15 раз в сутки (со слов мамы), с выраженной гиперемией лица. Приступы при этом в последние дни были продолжительными. Девочка была вялой, сонливой. При объективном осмотре отмечались гиперемия в зеве, затруднение носового дыхания, в легких жесткое дыхание. В приемном покое проведено рентгенографическое обследование, в результате чего выявлена

левосторонняя очаговая пневмония в нижней доле. Таким образом, клинико-anamnestические данные, результаты осмотра и рентгенографического исследования позволили судить о течении среднетяжелой формы коклюша в сочетании с острой респираторной вирусной инфекцией, осложненной пневмонией.

При обследовании в анализе крови, несмотря на поздние сроки поступления, сохранялись изменения, характерные для больных коклюшем (общий анализ крови от 27.09.19: гемоглобин 117 г/л, лейкоциты 20,1 тыс., с/я — 30%, лимфоциты — 52%, моноциты — 9%, эозинофилы — 9%, СОЭ — 10 мм/ч). При исследовании слизи из носоглотки методом ПЦР выделен антиген риновируса. В результате обследования методом ИФА выявлены специфические антитела к коклюшным антигенам: IgM — 70, IgG — 80, IgA — 35 ед/мл.

На фоне комплексной терапии (цефтриаксон внутримышечно, амброксол, паглюферал-1, аципол) состояние улучшилось. На рентгенограмме грудной клетки от 4.10.19 выявлено полное восстановление прозрачности слева. В общем анализе крови от 2.10.19: гемоглобин 131 г/л, лейкоциты 12,6 тыс., п/я — 2%, с/я — 22%, лимфоциты — 72%, моноциты — 3%, эозинофилы — 1%, СОЭ — 4 мм/ч. В удовлетворительном состоянии девочка выписана домой.

В целом гематологические показатели при микст-инфекции коклюша с риновирусной инфекцией были характерны для основного заболевания у всех больных. Так, у 18 ($90,0 \pm 6,7\%$) из них отмечался лейкоцитоз, у 16 ($80,0 \pm 8,9\%$) — лимфоцитоз. Клинический диагноз был подтвержден лабораторными тестами: методом ПЦР у 8 ($40,0 \pm 10,9\%$) детей, иммуноферментным анализом — у 12 ($60,0 \pm 10,9\%$).

С целью оценки особенностей клеточного звена иммунного ответа проведен анализ субпопуляционного состава лимфоцитов. Установлено, что у 7 ($41,2 \pm 11,9\%$) детей уровень Т-хелперов (CD3+CD4+) был ниже возрастной нормы, а у 10 ($58,8 \pm 11,9\%$) находился в пределах нормы. Содержание цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) находилось в пределах нормальных показателей у большинства больных — 12 ($70,6 \pm 11,0\%$) детей, у 4 ($23,5 \pm 11,0\%$) было повышено, лишь у 1 ($5,9 \pm 5,7\%$) ребенка понижено. Этими показателями было обусловлено преобладание детей с нормальным соотношением CD4/CD8, отмеченным у 12 ($70,6 \pm 11,0\%$) больных, лишь у 5 ($29,4 \pm 11,0\%$) оно было ниже нормы. Содержание В-клеток (CD3-CD19+) превышало нормальные показатели у 12 ($70,6 \pm 11,0\%$) детей, что согласовывалось со сроками обследования (преимущественно 3–4-я неделя заболевания), когда отмечается активация гуморального ответа. Ранее в наших публикациях мы указывали на характерное снижение количества NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) у больных коклюшем при всех вариантах течения — как моно-, так и микст-инфекции [1]. Среди больных коклюшем в ассоциации

с риновирусной инфекцией содержание НК-клеток также было снижено у 14 ($82,4 \pm 9,2\%$) детей, и лишь у 3 ($17,6\%$) находилось в пределах нормы.

В связи с тем, что характер иммунного реагирования при инфекционном процессе в значительной мере определяется особенностями функционирования цитокиновой системы, представлял интерес анализ продукции отдельных цитокинов у больных коклюшем при сочетании с риновирусной инфекцией. В результате оценки продукции лимфоцитами провоспалительных цитокинов обращал внимание низкий уровень продукции как интерферона- γ , так и интерферона- α . Особенно высоким был удельный вес детей с низким уровнем продукции интерферона- γ — 17 ($94,4 \pm 22,6\%$) больных, причем во всех возрастных группах. Крайне низкие показатели отмечались у больных на фоне микст-инфекции коклюша с риновирусной инфекцией с развитием бронхолегочных осложнений, находясь в пределах $10\text{--}110$ пг/мл (норма 4336 ± 1361 пг/мл). Необходимо отметить, что все эти больные были младше 1 года. Уровень интерферона- α был низким у 11 ($61,1 \pm 11,5\%$) детей, а у 7 ($38,9 \pm 11,5\%$) был выше возрастных норм ($p > 0,05$).

Обращало внимание, что у 17 ($94,5 \pm 22,6\%$) детей продукция ИЛ-8 превышала возрастную норму. Активация продукции этого цитокина была обусловлена, видимо, наличием воспалительных процессов в бронхолегочной системе у значительного числа пациентов при анализируемом варианте микст-инфекции. Считаем целесообразным напомнить, что при коклюше как моноинфекции продукция ИЛ-8 снижена за счет его ингибирования коклюшным токсином [5]. Характер продукции ИЛ-6 свидетельствовал, что у 11 ($64,7 \pm 11,3\%$) детей показатели были выше возрастной нормы, у 3 ($16,7 \pm 8,8\%$) соответствовала норме, а у 4 ($22,2 \pm 9,8\%$) были ниже. Ввиду того, что в нашей работе больные преимущественно были обследованы на 3–4-й неделе болезни, активная продукция этого цитокина у большинства больных подтверждает его свойства как кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, необходимого

для этапа активации гуморального ответа в эти сроки у больных коклюшем. При оценке продукции ИЛ-1 β установлено, что преобладали дети с показателями, превышающими возрастные нормы — $58,3 \pm 11,6\%$, а у $41,7 \pm 11,6\%$ детей показатели были ниже нормы. Индуцированная продукция фактора некроза опухоли альфа была низкой у 13 ($76,5 \pm 31,6\%$) детей, что характерно для больных коклюшем.

Анализ продукции противовоспалительных цитокинов показал, что содержание ИЛ-10 было повышено у 15 ($83,3 \pm 8,8\%$) детей, у 2 ($11,1 \pm 7,4\%$) находилось в пределах нормы, лишь у 1 ($5,6 \pm 5,4\%$) было ниже нормы ($p < 0,001$). Продукция ИЛ-4 у 7 ($41,2 \pm 11,7\%$) детей была выше возрастной нормы, а у 10 ($58,8 \pm 11,7\%$) — ниже нормы. Результаты исследований коррелируют с закономерностями цитокиновой регуляции при коклюше, представленными нами ранее и свидетельствовавшими, что начало периода спазматического кашля сопровождается активацией продукции противовоспалительных цитокинов, обеспечивающих специфический гуморальный ответ [17, 18].

Заключение

Исследование показало, что сочетанное течение коклюша и риновирусной инфекции у детей способствует негладкому течению заболевания, частому развитию бронхолегочных осложнений, преимущественно бронхитов, которые у детей младше 1 года могут сопровождаться бронхообструктивным синдромом. В результате клинко-иммунологических сопоставлений установлено, что при данном варианте микст-инфекции в основном сохранялись закономерности, свойственные клеточному звену и цитокиновому профилю иммунного ответа у больных коклюшем. К наиболее характерным изменениям относятся низкое содержание НК-клеток и продукция интерферона- γ и интерферона- α . Особенности продукции других цитокинов определялись сроками болезни и наличием бронхолегочных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Бляхер М.С., Скирда Т.А. Коклюш у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 64. [Popova O.P., Mazankova L.N., Blyakher M.S., Skirda T.A. Pertussis in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 64. (in Russ.)]
2. Бабаченко И.В. Коклюш у детей. Санкт-Петербург: Наука, 2014; 175. [Babachenko I.V. Pertussis in children. Sankt-Peterburg: Nauka, 2014; 175. (in Russ.)]
3. Краснов В.В., Ильянников К.Ф., Павлович Л.Р., Кузмичева М.В. Коклюш у детей первого года жизни. Детские инфекции. 2018; 17(1): 12–17. [Krasnov V.V., Ilyanikov K.F., Pavlovich L.R., Kuzmicheva M.V. Pertussis in infants. Detskie infektsii 2018; 17(1): 12–17. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17
4. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 184. [Popova O.P. Modern aspects of pertussis in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 184. (in Russ.)]
5. Васюнина А.В., Краснова Е.И., Панасенко Л.М. Коклюш у детей. Лечащий врач 2011; 10: 55–60. [Vasyunina A.V., Krasnova E.I., Panasenko L.M. Whooping cough in children. Attending physician. 2011; 10: 55–60. (in Russ.)]
6. Кокорева С.П., Илунина Л.М., Макарова А.В. Течение коклюша в современных условиях. Лечение и профилактика. 2018; 8(4): 31–35. [Kokoreva S.P., Ilunina L.M., Makarova A.V. Pertussis course in modern conditions. Lechenie i profilaktika 2018; 8(4): 31–35: 184. (in Russ.)]
7. Халунко Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша в сочетании с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), у детей раннего возраста. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева (Бишкек) 2011;

- 4: 77–80. [Khalupko E.A. Clinical and epidemiological features of pertussis in combination with acute respiratory viral infections in young children. Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva (Bishkek) 2011; 4: 77–80. (in Russ.)]
8. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Музыка А.Д., Усенко Д.В., Шабалина С.В., Медкова А.Ю., и др. Эволюция острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей. РМЖ 2020; 12: 66–70. [Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Muzyka A.D., Usenko D.V., Shabalina S.V., Medkova A.Yu. et al. Evolution of acute respiratory viral coinfections in children. RMZh 2020; 12: 66–70. (in Russ.)]
9. Исаева Е.И., Козулина И.С., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Вартамян Р.В. Этиологическая структура заболеваемости ОРВИ у взрослых и детей. Инфекция и иммунитет. Материалы X съезда ВНПОЭМП, Москва, 12–13 апреля 2012 г. 2012; 2: 1–2: 396. [Isaeva E.I., Kozulina I.S., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Vartanyan R.V. Etiological structure of acute respiratory illnesses in adults and children. Materialy X S'ezda VNPOEMP. Moskva, 2012: 396. (in Russ.)]
10. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Вартамян Р.В., Яблонская К.П. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей. Детские инфекции 2015; 14: (2): 5–11. [Harlamova F.S., Kladova O.V., Uchaykin V.F., Cheshik S.G., Vartanyan R.V., Yablonskaya K.P. Metapneumovirus and bocavirus respiratory infections in the structure of SARS in children. Detskie infektsii 2015; 14: (2): 5–11. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-2-5-11
11. Каннер Е.В., Крутихина С.Б., Горелов А.В. Бокавирусная инфекция у детей на современном этапе. Обзор литературы. Медицинский Совет 2017; 5: 34–37. [Kanner E.V., Krutikhina S.B., Gorelov A.V. Bocavirus infection in children at current state. A literature review. Meditsinskiy sovet 2017; 5: 34–37. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-34-37
12. Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И., Легкова Т.П., Шевченко Н.Н., Донин И.М., Павлов С.А. Бокавирус – новый инфекционный агент в этиологии острых респираторных заболеваний в детском возрасте. Педиатрия 2009; 88(6): 51–54. [Kozulina I.S., Samsygina G.A., Isaeva E.I., Legkova T.P., Shevchenko N.N., Donin I.M., Pavlov S.A. Bocavirus – new infectious agent in the etiology of acute respiratory diseases in children. Pediatriya 2009; 88: (6): 51–55. (in Russ.)]
13. Макарова А.В., Васильева О.В., Волкова А.А., Черкасова О.А. Риновирусная инфекция у детей. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019; 22: (4): 8–11. [Makarova A.V., Vasilyeva O.V., Volkova A.A., Cherkasova O.A. Rhinovirus infection in children Prikladny'e informatsionny'e aspekty' meditsiny' 2019; 22: (4): 8–11. (in Russ.)]
14. Осидак Л.В. Острые респираторные вирусные инфекции: практическое руководство для врачей. СПб.: Информ-Мед, 2010; 216. [Osidak L.V. Acute respiratory infections in children and adolescents: a practical guide for doctors. Sankt-Peterburg- InformMed, 2010; 216. (in Russ.)]
15. Ferreira A., Williams Z., Donniger H., Schalkwyk E.M., Bardin P.G. Rhinovirus is associated with severe asthma exacerbations and raised nasal interleukin-12. Respiration. 2002; 69: 136–142. DOI: 10.1159/000056316
16. Midulla F., Scagnolari C., Bonci E., Pierangeli A., Antonelli G., De Angelis D. et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. Arch Dis Child 2010; 95: (1): 35–41. DOI: 10.1136/adc.2008.153361
17. Saiki-Macedo S., Valverde-Ezeta J., Cornejo-Tapia A., Castillo M.E., Petrozzi-Helasvuo V., Aguilar-Luis M.A. et al. Identification of viral and bacterial etiologic agents of the pertussis-like syndrome in children under 5 years old hospitalized. BMC Infect Dis 2019; 19(1): 75. DOI: 10.1186/s12879-019-3671-6
18. Frassanito A., Nenna R., Nicolai A., Pierangeli A., Tozzi A.E., Stefanelli P. et al. Infants hospitalized for Bordetella pertussis infection commonly have respiratory viral coinfections. BMC Infect Dis 2017; 17(1): 492. DOI: 10.1186/s12879-017-2567-6
19. Попова О.П., Скирда Т.А., Федорова И.М., Котелева С.И. Особенности специфического гуморального ответа и цитокиновой регуляции при коклюше у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015; 20(5): 42–48. [Popova O.P., Skirda T.A., Fedorova I.M., Koteleva S.I. Features of the specific humoral response and cytokine regulation in whooping cough in children. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2015; 20(5): 42–48. (in Russ.)]
20. Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В. Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(3): 84–90. [Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V. Age-related aspects of cytokine profile of immune response in children with pertussis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2020; 65(3): 84–90. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-84-90

Поступила: 27.01.21

Received on: 2021.01.27

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 проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар

Д.И. Садыкова¹, С.В. Халиуллина¹, В.А. Анохин¹, А.И. Зиятдинов², С.А. Сенек²,
Н.В. Самойлова¹, Т.П. Макарова¹, Ю.С. Мельникова¹, Л.Р. Хуснутдинова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Clinical manifestations of new coronavirus infection (COVID-19) in children admitted to hospital

D.I. Sadykova¹, S.V. Khaliullina¹, V.A. Anokhin¹, A.I. Ziatdinov², S.A. Senek², N.V. Samoylova¹,
T.P. Makarova¹, Yu.S. Melnikova¹, L.R. Khusnutdinova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание клинико-лабораторных особенностей COVID-19 у детей, госпитализированных в стационар. **Характеристика детей и методы исследования.** Проведено ретроспективное обсервационное исследование, которое включало наблюдение за 204 детьми, госпитализированными в стационар г. Казани с установленным диагнозом «новая коронавирусная инфекция» в период с 1 мая по 30 октября 2020 г.

Результаты. Выявлено, что у всех госпитализированных детей в мазке из носо- и ротоглотки была обнаружена методом ПЦР РНК вируса SARS-CoV-2 (100%) и только в 50% случаев по данным компьютерной томографии диагностировалось поражение легочной ткани. Клиническая картина COVID-19 у детей чаще всего соответствует классическим проявлениям респираторной вирусной инфекции. Факторы риска развития тяжелых форм, описанные у взрослых, в нашем исследовании регистрировались в единичных случаях.

Заключение. Клиническая картина COVID-19 у детей чаще всего соответствует классическим проявлениям респираторной вирусной инфекции. Факторы риска развития тяжелых форм, описанные у взрослых, в нашем исследовании регистрировались в единичных случаях.

Ключевые слова: дети, подростки, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Зиятдинов А.И., Сенек С.А., Самойлова Н.В., Макарова Т.П., Мельникова Ю.С., Хуснутдинова Л.Р. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 88–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96

Objective. To describe clinical and laboratory features of COVID-19 in children admitted to the hospital.

Children characteristics and research methods. The authors carried out a retrospective observational study, which included 204 children admitted to the Kazan hospital with a diagnosis of “new coronavirus infection” in the period from May 1 to October 30, 2020. **Results.** It was revealed that all hospitalized children had RNA of the SARS-CoV-2 virus (100%) in a smear from the nasopharynx and oropharynx detected by PCR and only 50% of patients were diagnosed with lung tissue lesions by computed tomography. The clinical picture of COVID-19 in children most often corresponds to the classic manifestations of a respiratory viral infection. Risk factors for the development of severe forms, described in adults, were recorded only in isolated cases in our study.

Conclusion. The clinical picture of COVID-19 in children most often corresponds to the classic manifestations of a respiratory viral infection. Risk factors for the development of severe forms, described in adults, were recorded in isolated cases in our study.

Key words: children, adolescents, SARS-CoV-2, new coronavirus infection, COVID-19.

For citation: Sadykova D.I., Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Samoylova N.V., Makarova T.P., Melnikova Yu.S., Khusnutdinova L.R. Clinical manifestations of new coronavirus infection (COVID-19) in children admitted to hospital. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 88–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548,
Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1050-9081,
Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7763-5512
Самойлова Наталья Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3591-1301
Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-5722-8490

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6633-6381
Хуснутдинова Лилия Ринатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3676-2130,
e-mail: husnutdinova-lil@mail.ru
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Зиятдинов Айрат Ильгизарович — к.м.н., гл. врач Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4843-7813
Сенек Светлана Александровна — к.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3822-4600,
420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии, связанной с масштабным распространением нового бета-коронавируса зоонозного происхождения — SARS-CoV-2. Впервые этот возбудитель был выделен из бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с пневмонией в городе Ухан (Китай) [1]. В настоящее время очевидно, что клинико-патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19), ассоциированной с SARS-CoV-2, не укладываются в рамки классических респираторных вирусных инфекций. Благодаря беспрецедентной научно-исследовательской работе медицинского сообщества пришло понимание, что патогенез болезни гораздо сложнее, чем представлялось ранее, спектр клинических проявлений COVID-19 исключительно разнообразен, а исход часто фатален. Теперь известно, что клинические варианты и форма тяжести новой коронавирусной инфекции ассоциированы с массой объективных и субъективных факторов: возрастом заболевшего, наличием у него сопутствующей патологии, своевременностью и корректностью оказания медицинской помощи на разных этапах и т.д. Однако и сегодня (даже в лучшем случае, при самом благоприятном сценарии) мы не можем с уверенностью исключить возможность органной дисфункции, внезапного ухудшения состояния, а следовательно, и неблагоприятного исхода болезни.

По данным ВОЗ, в начале 2021 г. число подтвержденных случаев COVID-19 в мире превысило 100 млн [2]. В возрастной структуре заболевших преобладают молодые люди 20–29 лет (>20%), на лиц в возрасте 30–39, 40–49 и 50–59 лет приходится по 14–17%, старшие возрастные группы составляют в среднем от 3 до 11%, дети до 19 лет включительно — 7–15% [3]. Средний возраст заболевших детей в среднем 6,5 года [4]. По данным American Academy of Pediatrics, заболеваемость в детской популяции составляет на конец января 2021 г. 3556 случаев на 100 тыс. с тенденцией к увеличению доли в общей структуре заболевших [5]. Вместе с тем необходимо учитывать, что истинная заболеваемость COVID-19 у детей остается неизвестной по целому ряду причин: низкая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента II в назальном эпителии, преобладание субклинических вариантов инфекции, отсутствие повсеместного тестирования и пр. [4, 6, 7]. Что касается тяжести заболевания (подтвержденные и предполагаемые случаи), то, по данным разных источников, у 4–20% педиатрических пациентов регистрируют бессимптомные формы, у 33–51% — легкие и у 38–51% — среднетяжелые [4–6]. Примерно у 5–7% детей развивается тяжелое заболевание, у 0,6–5% — критическое. При анализе возрастной структуры заболеваемости тяжелыми и критическими формами оказалось, что тяжелее всего COVID-19 протекает у детей

до года [4, 6]. Доля детей в общей структуре госпитализированных составляет 1,3–3%, а доля госпитализаций — 0,2–2,6% [4, 5].

Несмотря на то что в целом в «детской популяции» COVID-19 протекает сравнительно нетяжело, госпитализаций немного, а летальные исходы регистрируют редко, так называемые последствия перенесенной инфекции в клинической практике педиатров стали встречаться все чаще [4–6, 8, 9]. Появилось даже понятие «продолжающийся симптоматический COVID-19» (ongoing symptomatic COVID-19), или постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome). Его регистрируют преимущественно у взрослых, при развитии болезненных симптомов в период с 4-й по 12-ю недели после перенесенной острой коронавирусной инфекции [4]. У детей, перенесших COVID-19, описывают так называемый мультисистемный воспалительный синдром (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), основными клиническими проявлениями которого служат лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем (сердечно-сосудистой и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, почек, кожи) [10]. Мультисистемный воспалительный синдром — угрожающее жизни состояние, нередко требующее интенсивной терапии, ассоциированное с SARS-CoV-2 (подтверждается клиническими и/или лабораторными данными, свидетельствующими о перенесенной инфекции COVID-19 в течение 4 нед до появления признаков мультисистемного синдрома) [4, 10, 11].

Таким образом, сбор данных о клинических характеристиках COVID-19 у детей в разных возрастных группах, проживающих на различных территориях и/или в разных социальных условиях и т.д., необходим для анализа и понимания сути проявлений болезни и, соответственно, для оптимизации мер по диагностике и лечению.

Цель исследования: описать клинико-лабораторные особенности COVID-19 у детей, госпитализированных в стационар.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено ретроспективное обсервационное исследование, которое включало наблюдение за 204 детьми, госпитализированными в стационар г. Казань в период с 1 мая по 30 октября 2020 г. Детей госпитализировали по клиническим показаниям (с учетом тяжести состояния пациентов, преморбидного фона), а также учитывали данные эпидемиологического анамнеза. Все дети были тестированы на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагноз новой коронавирусной инфекции устанавливали в соответствии с Временными методическими рекомендациями, действующими на территории Российской Федерации [12].

Все вошедшие в исследование пациенты были поделены на группы в зависимости от возраста и объема поражения легких по данным компьютерной томографии. В зависимости от возраста было сформировано 3 группы: до 1 года ($n=66$), 1–9 лет ($n=73$), 10 лет и старше ($n=65$). В зависимости от результатов компьютерной томографии были выделены 4 группы: КТ0 ($n=95$), КТ1 ($n=49$), КТ2 ($n=36$) и КТ3–4 ($n=4$).

Полученные данные обработаны с помощью статистических программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007, онлайн калькулятора для расчета статистических критериев (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Анализ распределения оцениваемых признаков проводили с помощью теста Шапиро–Уилка (в случаях их нормального распределения). Равенство дисперсий распределений признаков проверяли с помощью F -теста. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p), равном 0,05. При невыполнении этого условия использовали непараметрические методы статистического анализа. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала ($\pm 1,96 SD$). При распределении признака, отличного от нормального, использовали медиану (Me) и межквартильный размах – МКР (25-й процентиль; 75-й процентиль). Относительную частоту признака представляли в виде доли в процентах, дополнительно указывая абсолютные значения в группе от общего числа наблюдений. Оценку достоверности различий показателей в группах проводили с использованием двустороннего

t -критерия Стьюдента (модифицированного для групп с различными дисперсиями) в независимых выборках (в случае нормального распределения признака) и критерия Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнение категориальных данных проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при малом числе наблюдений). Для оценки возможной связи двух признаков (r) применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена.

Результаты

У всех госпитализированных пациентов в мазке из носо- и ротоглотки была обнаружена методом ПЦР РНК вируса SARS-CoV-2 (100%). Доля мальчиков в исследовании составила 63,2% (129 из 204). Возрастная структура госпитализированных, период и сроки госпитализации представлены в табл. 1. Средняя продолжительность заболевания на момент госпитализации в целом была небольшой и коррелировала с длительностью госпитализации (коэффициент Спирмена 0,18; $p=0,011$).

Изменения в легких при компьютерной томографии выявлены у 52,9% (108 из 204) госпитализированных. Из них у 24% (49 из 204) степень поражения легких соответствовала КТ-1, у 18,1% (36 из 204) – КТ-2, у 10,8% (22 из 204) – КТ-3. У 1 мальчика 15 лет с ожирением I степени по данным компьютерной томографии поражение легких превышало 75% (КТ-4). У 45,6% (94 из 204) детей изменений при компьютерной томографии не выявили. Отказались от исследования 2 пациента. Среди пациентов с большим объе-

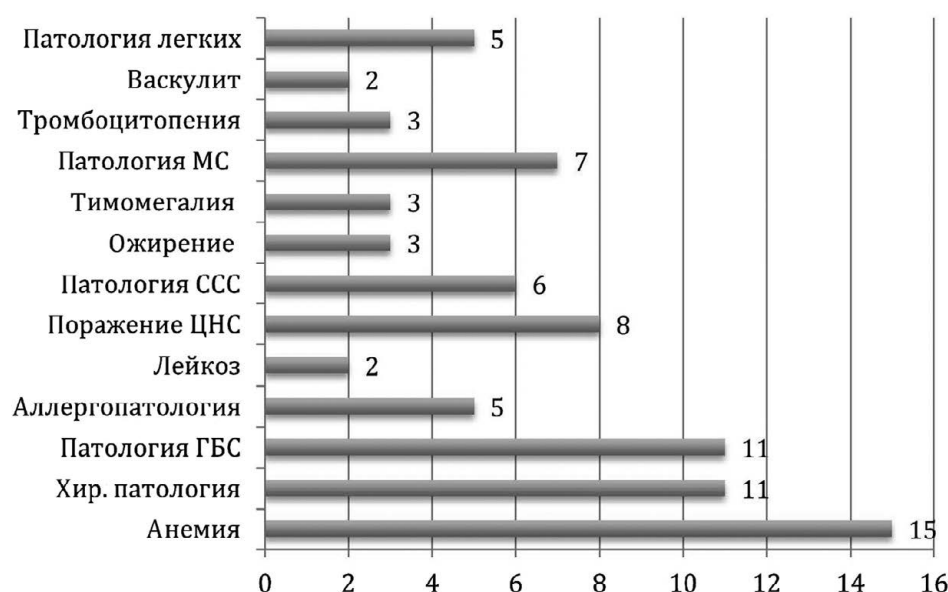


Рисунок. Сопутствующая патология у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 (абсолютные значения).

МС – мочевая система; ССС – сердечно-сосудистая система; ЦНС – центральная нервная система; ГБС – гепатобилиарная система.

Figur. Comorbidity in patients hospitalized with COVID-19 (absolute values).

мом поражения легких (>50%) мальчиков и девочек было поровну (по 12). В возрасте младше 1 года (от 2 до 6 мес) было 4 пациента, младше 3 лет — 8 детей, от 3 до 7 лет — 3 ребенка, остальные 9 были старше 7 лет. При компьютерной томографии органов грудной клетки признаки пневмонии выявлены у 49% (100 из 204) обследованных, в том числе с преобладанием поражения одной стороны — у 11,8% (24 из 204).

Сопутствующая патология имела у 39,7% (81 из 204) детей. Данные (в абсолютных значениях) представлены на рисунке. Чаще всего среди сопутствующей патологии регистрировали анемию — у 7,4% (15 из 204). Патология гепатобилиарной системы (дисфункция билиарного тракта, холецистит) и заболевания хирургического профиля (острый флегмонозный аппендицит, остеомиелит, переломы костей) — по 5,4% (11 из 204). Один ребенок был прооперирован по поводу катарального аппендицита. Классические факторы риска развития тяжелых форм COVID-19, описанные у взрослых (ожирение, сахарный диабет), наблюдались в единичных случаях. В группе больных с КТ-3,4 лишь у 10 из 23 пациентов была выявлена сопутствующая патология: 3 ребенка с поражением ЦНС (эпилепсия, детский церебральный паралич), 2 — с анемией, 2 — с патологией гепатобилиарной системы (неверифицированный гепатит, дисфункция билиарного тракта), по одному случаю ожирения (КТ-4) и лейкоза (острый лимфобластный лейкоз, ремиссия).

Клиническая картина COVID-19 практически не отличалась от описанной в литературе. Основные симптомы в группах, стратифицированных по возрасту, представлены в табл. 2.

Лихорадка была самым частым симптомом COVID-19, ее регистрировали у 87,7% (179 из 204) госпитализированных. Умеренную (фебрильную) лихорадку наблюдали у 41,1% (84 из 204) обследованных, причем максимально часто у детей до года — у 56% (37 из 66). На заложенность носа, ринорею жаловались 38,7% (79 из 204) больных. Боль в горле выявляли примерно у каждого 6-го пациента, причем чем старше были дети, тем чаще. Кашель развивался у 31,9% (65 из 204) госпитализированных, причем практически у всех носил характер сухой, малопродуктивный.

Конъюнктивит, слезотечение, гиперемия конъюнктив регистрировали редко — лишь у 4 обследованных. Аносмия и дисгевзия также были нечастыми признаками COVID-19 в нашем исследовании (3,9–11,3%). Боли в животе, рвоту и диарею выявляли у 6,4–15,2% обследованных, причем чаще всего у детей в возрасте 1–9 лет ($p<0,01$).

Синдром сыпи диагностировали у 7 пациентов с COVID-19. У 3 она описана как генерализованная крапивница, у одного — как многоморфная эритема. У 2 детей конкурирующим диагнозом при поступлении был «геморрагический васкулит». В одном слу-

Таблица 1. Возрастная структура 204 пациентов и сроки госпитализации

Table 1. Distribution of 204 patients according to age and duration of hospitalization

Параметр	Значение	
	абс. число	%
Возраст, годы		
Менее 1	67	32,8
1–2	24	11,8
3–7	35	17,2
7–13	41	20
14–17	37	18,2
Месяц госпитализации		
май	28	13,7
июнь	65	31,9
июль	14	6,9
август	11	5,4
сентябрь	17	8,3
октябрь	69	30,9
	Медиана	МКР
День болезни на момент госпитализации	4	2,5–6
Длительность пребывания в стационаре, дни	11	9–13

Примечание. МКР — межквартильный размах.

чае описан акроваскулит, так называемые ковидные пальцы.

Общемозговую симптоматику, проявлявшуюся заторможенностью, выраженной сонливостью, головными болями, наблюдали у 14,7% (30 из 204) пациентов. У 4 детей зарегистрированы судорожные пароксизмы по типу фебрильных судорог, у одного — состояние выраженного возбуждения с кратковременной дезориентацией. Эти изменения статистически значимо чаще наблюдали у детей старше 10 лет ($p<0,01$). Жалобы на слабость, выраженную потливость, головокружения предъявляли около 37,3% (76 из 204) обследованных. В этой группе также преобладали дети старшей возрастной группы ($p<0,01$).

Тахипноэ регистрировали у 11,8% (24 из 204) обследованных, тахикардию — у 6,4 (13 из 204). Дыхательная недостаточность 2-й степени отмечалась у 3 пациентов, из которых у 2 имела патология бронхолегочной системы (в том числе один с бронхолегочной дисплазией и один с врожденной аномалией трахеи) и один ребенок с синдромом Дауна. Насыщение (сатурация) крови кислородом соответствовало степени дыхательной недостаточности. Один пациент 15 лет, страдающий детским церебральным параличом, симптоматической эпилепсией, имел минимальный уровень сатурации 86%, соответственно нуждался

в инсuffляции кислорода. Объем поражения легких по данным компьютерной томографии у него составил 50% (КТ-2). Из 204 госпитализированных лишь у одного ребенка 1,5 мес с синдромом Дауна развился острый респираторный дистресс-синдром с уровнем насыщения крови кислородом 88–90%. По данным лабораторных исследований, это был «цитокинный шторм», а изменения на компьютерной томограмме соответствовали 50–75% поражения легочной ткани. Клинико-лабораторные признаки «цитокинного шторма» выявлены еще у 4 детей с двусторонним поражением легких по типу матового стекла, лихорадкой выше 39 °С и высоким уровнем маркеров воспаления в крови. Данные лабораторных исследований представлены в табл. 3 и 4.

Лабораторные показатели статистически значимо различались в группах пациентов без поражения легких и с наличием признаков поражения по данным компьютерной томографии. Для детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами COVID-19 (признаками пневмонии на компьютерной томограмме) были характерны низкий уровень гемоглобина, лейкопения либо лейкоцитоз с изменениями в лейкоцитарной формуле (нейтропения, лимфопения/лимфоцитоз), тромбоцитоз. Уровень С-реактивного белка был выше при массивных поражениях легких, уровни лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, трансаминаз (преимущественно повышение аспартатаминотрансферазы), мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) также коррелировали с тяже-

Таблица 2. Основные клинические симптомы COVID-19 у пациентов разных возрастных групп
Table 2. The main clinical symptoms of COVID-19 in patients of different age groups

Симптом/признак	Всего n=204	<1 года (1-я группа)	1–9 лет (2-я группа)	≥10 лет (3-я группа)	p
		абс. число (%)			
Лихорадка	179 (87,7)	59 (89,4)	67 (91,8)	53 (81,5)	$p_{1-3}=0,001$
37–37,9 °С	50 (24,5)	11 (16,7)	21 (28,8)	18 (27,7)	$p_{1-3}=0,001$
38–38,9 °С	84 (41,1)	37 (56)	29 (39,7)	18 (27,7)	$p_{1-3}=0,001$
39 °С и выше	45 (22,1)	11 (16,7)	17 (23,3)	17 (26,2)	НД
Ринит	79 (38,7)	31 (47)	26 (35,6)	22 (33,8)	НД
Боль в горле	29 (14,2)	—	13 (17,8)	16 (24,6)	НД
Кашель, чихание	65 (31,9)	21 (31,8)	23 (31,5)	21 (32,3)	НД
в том числе малопродуктивный, сухой кашель	61 (29,9)	18 (27,3)	20 (27,4)	23 (35,4)	НД
Изменение тембра голоса	12 (5,9)	6 (9,1)	4 (5,5)	2 (3,1)	НД
Конъюнктивит	4 (2)	1 (1,5)	0	3 (4,6)	НД
Аносмия	23 (11,3)	—	3 (4,1)	20 (3,1)	НД
Дисгевзия	8 (3,9)	—	0	8 (12,3)	НД
Боль в животе	13 (6,4)	—	10 (13,4)	3 (4,6)	НД
Диарея	31 (15,2)	12 (18,2)	16 (21,9)	3 (4,6)	$p_{1-3}=0,015$, $p_{2-3}=0,004$
Срыгивания/рвота	29 (14,2)	14 (19,2)	4 (6,2)	29 (14,2)	$p_{2-3}=0,024$
Кожные высыпания	7 (3,4)	4 (5,5)	2 (3,1)	7 (3,4)	НД
ДН 1	3 (1,5)	1 (1,4)	2 (3,1)	3 (1,5)	НД
ДН 2	5 (2,5)	2 (2,7)	0	5 (2,5)	НД
Сатурация <95%	2 (1)	0	2 (3,1)	2 (1)	НД
Тахипноэ	24 (11,8)	7 (9,6)	8 (12,3)	24 (11,8)	НД
Тахикардия	13 (6,4)	2 (2,7)	11 (16,9)	13 (6,4)	$p_{1-2}=0,005$
Артериальная гипотензия	1 (0,5)	1 (1,4)	0	1 (0,5)	
Общемозговая симптоматика	34 (16,7)	8 (11)	19 (29,2)	34 (16,7)	$p_{1-3}=0,008$, $p_{2-3}=0,007$
Слабость, избыточная потливость (астеновегетативный синдром)	76 (37,3)	28 (38,4)	35 (53,8)	76 (37,3)	$p_{1-3}=0,016$, $p_{1-3}<0,001$

Примечание. ДН — дыхательная недостаточность; НД — различия между группами статистически незначимы.

стью заболевания ($p<0,05$). При исследовании коагулограммы статистически значимых различий между группами не выявлено.

В кислородной поддержке нуждались 6 пациентов, из них у 4 имела степень тяжести КТ 3–4. Курс глюкокортикостероидов получил 21 ребенок, со средней продолжительностью 4 дня (Me 4, МКР 2–6). У 5 пациентов была продолжена базисная глюкокортикостероидная терапия, назначенная по поводу сопутствующей патологии. Терапия тоцилизумабом

была проведена 2 пациентам в возрасте 1,5 и 6 лет. Показанием к введению тоцилизумаба служили urgentные ситуации, проявившиеся нарастающей дыхательной недостаточности, воспалительной активности в крови, выраженным быстро прогрессирующим поражением легких по данным компьютерной томографии (увеличение зон консолидации и «матового стекла»). В обоих случаях отмечалась положительная клиническая и лабораторно-инструментальная динамика. В проведении искусствен-

Таблица 3. Результаты общеклинического анализа крови пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, стратифицированных по объему поражения легких

Table 3. The results of a general clinical blood test of patients hospitalized for COVID-19, stratified by the volume of lung lesions

Показатель	КТ 0 (1-я группа, $n=95$)	КТ 1 (2-я группа, $n=49$)	КТ 2 (3-я группа, $n=36$)	КТ 3–4 (4-я группа, $n=23$)	p
	абс. число (%)				
Нб <110 г/л					
при поступлении	6 (6,3)	5 (10,2)	9 (25)	4 (17,4)	$p_{1-3}=0,003$
при выписке	7 (7,4)	9 (18,4)	4 (11,1)	3 (13)	$p_{1-2}=0,047$
Лейкопения					
при поступлении	11 (11,6)	3 (6,1)	3 (8,3)	1 (4,3)	НД
при выписке	1 (1,1)	5 (10,2)	1 (2,8)	1 (4,3)	$p_{1-2}=0,01$
Лейкоцитоз					
при поступлении	9 (9,5)	14 (28,6)	8 (22,2)	2 (8,7)	$p_{1-2}=0,004$
при выписке	4 (4,2)	17 (34,7)	12 (33,3)	7 (30,4)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$
Нейтрофилез					
при поступлении	3 (3,2)	5 (10,2)	2 (5,6)	3 (13)	НД
при выписке	0	3 (6,1)	2 (5,6)	1 (4,3)	НД
Нейтропения					
при поступлении	13 (13,7)	19 (38,8)	10 (27,8)	5 (21,7)	$p_{1-2}<0,001$
при выписке	7 (7,4)	13 (26,5)	10 (27,8)	3 (13)	$p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,002$
Лимфопения					
при поступлении	11 (11,6)	2 (4,1)	2 (5,6)	4 (17,4)	НД
при выписке	2 (2,1)	6 (12,2)	3 (8,3)	1 (4,3)	$p_{1-2}=0,012$
Лимфоцитоз					
при поступлении	16 (16,8)	17 (34,7)	5 (13,9)	6 (26,1)	$p_{1-2}=0,016$
при выписке	9 (9,5)	6 (12,2)	6 (16,7)	1 (4,3)	НД
Тромбоцитоз					
при поступлении	4 (4,2)	9 (18,4)	4 (11,1)	3 (13)	$p_{1-2}=0,005$
при выписке	2 (2,1)	19 (38,8)	17 (47,2)	9 (39,1)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$
Тромбоцитопения					
при поступлении	10 (10,5)	3 (6,1)	2 (5,6)	3 (13)	НД

Примечание. КТ — компьютерная томография; Нб — уровень гемоглобина в крови; НД — различия между группами статистически незначимы.

Таблица 4. Результаты биохимического анализа крови пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и стратифицированных по объему поражения легких

Table 4. Results of blood biochemical analysis of patients hospitalized for COVID-19 and stratified by the volume of lung lesions

Показатель	КТ0 (1-я группа, n=95)	КТ1 (2-я группа, n=49)	КТ2 (3-я группа, n=36)	КТ3–4 (4-я группа, n=23)	P
	абс. число (%)				
Тромбоцитопения при выписке	14 (14,7)	5 (10,2)	1 (2,8)	2 (8,7)	НД
СРБ при поступлении, мг/дл					
0,5–4,9	21 (22,1)	10 (20,4)	10 (27,8)	4 (17,4)	НД
>5	5 (5,2)	1 (2)	4 (11,1)	4 (17,4)	$p_{2-4}=0,017$
СРБ при выписке, мг/дл					
0,5–4,9	2 (2,1)	5 (10,2)	3 (8,3)	2 (8,7)	$p_{1-2}=0,033$
>5	0	0	0	3 (13)	НД
ЛДГ выше возрастной нормы	0	4 (8,2)	4 (11,1)	2 (8,7)	НД
КФК выше возрастной нормы	16 (16,8)	28 (57,1)	18 (50)	0	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$
АлАТ >40 ед.	6 (6,3)	5 (10,2)	9 (25)	8 (34,8)	$p_{1-3}=0,003$; $p_{1-4}<0,001$
АсАТ >40 ед.	14 (14,7)	12 (24,5)	15 (41,7)	6 (26,1)	$p_{1-3}<0,001$
Мочевина выше возрастной нормы	4 (4,2)	5 (10,2)	4 (11,1)	3 (13)	НД
Ферритин >140 мкг/л	26 (27,4)	16 (32,7)	10 (27,7)	8 (34,8)	НД
NT-proBNP >125 пг/мл	19 (20)	25 (51)	18 (50)	13 (56,5)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$
Фибриноген >4 г/л	6 (6,3)	5 (10,2)	4 (11,1)	2 (8,7)	НД
АЧТВ <21 с	8 (8,4)	14 (28,6)	0	0	НД
МНО <0,8	0	0	0	1 (4,3)	НД

Примечание. КТ – компьютерная томография; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК – креатинфосфокиназа; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; НД – различия между группами статистически незначимы.

ной вентиляции легких не нуждался ни один пациент. Мультисистемный воспалительный синдром на момент проведения исследования не зарегистрирован.

Обсуждение

Согласно имеющимся мировым данным, на детскую популяцию приходится в среднем около 13% всех лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 [5–7, 9, 12]. В Российской Федерации на долю пациентов детского возраста приходится около 7% зарегистрированных случаев [11]. Доказано, что примерно в 95% случаев заболевание у детей протекает легко либо бессимптомно. Причины этого неясны. Полагают, что одной из наиболее вероятных причин может быть низкая по сравнению со взрослыми экспрессия ангиотензинпревращающего фермента II на клетках респираторного тракта у детей [4, 7, 11, 12].

Возможно, это связано с различиями иммунологических механизмов ответа на инфекцию. Определенную роль могут играть перекрестно-реагирующие антитела к другим коронавирусам, которых у детей больше, чем у взрослых, поскольку они впервые сталкиваются с инфекционными агентами и реагируют на них активнее. Кроме того, следует учитывать, что сочетанная патология у детей, регистрируется реже, чем у взрослых.

Несмотря на то что COVID-19 у детей протекает преимущественно в легких и субклинических формах, ряд авторов указывают на наличие рентгенологических признаков поражения легких даже в отсутствие кашля и одышки [5, 9]. Двусторонние поражения легких – типичные, но не обязательные признаки коронавирусной инфекции у ребенка с ее клиническими проявлениями. В нашем исследовании изменения в легких, по данным компьютерной

томографии, имелись лишь около у 50% госпитализированных. В возрастной структуре пациентов, согласно полученным результатам, преобладали дети до года (32,8%), наименьшее число госпитализированных приходилось на детей 1–3 лет (11,8%). Число мальчиков и девочек статистически значимо не различалось. Дети госпитализировались в среднем на 4-й день от начала болезни.

Полученные нами данные в целом совпадают с клинической картиной, описанной ранее [5, 12]. Известно, что лихорадка, заложенность носа и кашель — основные проявления COVID-19 у детей. В нашем исследовании их регистрировали примерно у 30–90% госпитализированных. Такие симптомы, как боль в горле, конъюнктивит, аносмия, дисгевзия встречаются у детей реже, чем у взрослых, по нашим данным, в среднем у 4–14% [7, 9, 12]. Одышку, тахипноэ и другие признаки дыхательной недостаточности регистрировали у наших пациентов в единичных случаях (2–12%), что также вполне совпадает с опубликованными данными [12]. Ранее показано, что дети чаще взрослых предъявляют жалобы на дисфункцию желудочно-кишечного тракта, и в ряде случаев это может быть единственным симптомом заболевания [4, 12]. В нашем наблюдении на боли в животе, рвоту и жидкий стул жаловались около 20% обследованных, причем у 8 (3,9%) человек жалоб на респираторные нарушения при этом не было. На суставные, мышечные и головные боли дети в нашем исследовании жаловались в единичных случаях, в то же время вялость и слабость регистрировали почти у 40% пациентов. Тяжелая форма COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома диагностирована только у одного ребенка из 204 госпитализированных.

Около 40% пациентов имели сопутствующие заболевания, в первую очередь определившие необходимость госпитализации. Самыми частыми из них были анемия, патология гепатобилиарной системы и ЦНС. Факторы риска развития тяжелых форм, описанные у взрослых, в нашем исследовании регистрировались у единичных больных. Ожирение как фактор риска отмечалось у 3 подростков с развитием пневмонита (степень тяжести КТ 3–4).

Известно, что COVID-19, наряду с поражением респираторного тракта, может характеризоваться множественными внелегочными проявлениями. Патогенез этого явления не изучен. Предполагают непосредственное воздействие вируса на ткани, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент II, нарушение микроциркуляции за счет

генерализованной коагулопатии с образованием микротромбов, отрицательное воздействие гипоксемии и пр. [4, 12, 13]. К внелегочным проявлениям COVID-19 относят дисфункцию миокарда (кардиомиопатия), аритмии, острый коронарный синдром, острое повреждение почек, желудочно-кишечные симптомы, гепатоцеллюлярное повреждение, гипергликемию, неврологическую симптоматику, глазные симптомы, дерматологические проявления, рабдомиолиз и пр. Обратило внимание, в частности, то, что показателями, позволяющими стратифицировать пациентов по величине поражения легочной ткани, были уровни NT-proBNP и креатинкиназы, и это указывает на высокую частоту поражения мышечной ткани и вовлечения сердца в патологический процесс.

У взрослых нередко, к сожалению, отмечается тромботическое поражение сосудов, которое может привести к смерти пациента [4]. В нашем исследовании такие клинические варианты COVID-19 не выявлены. У 3 пациентов диагностирован гепатит с умеренно выраженным синдромом цитолиза, очевидно лекарственно-индуцированный. Летальных исходов в нашем исследовании не зафиксировано. Все дети были выписаны домой с выздоровлением или улучшением. Средний срок пребывания в стационаре составил 11 дней.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что у детей, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, лишь в 50% случаев диагностировалось поражение легочной ткани, преимущественно в виде двусторонних субплевральных зон уплотнения по типу матового стекла и консолидации преимущественно в базальных отделах. Клиническая картина COVID-19 у детей чаще всего соответствует классическим проявлениям респираторной вирусной инфекции. Нам не удалось выявить клинические, лабораторные либо иные факторы риска развития тяжелых форм или неблагоприятного исхода. Вместе с тем накапливаются данные о связи COVID-19 с мультисистемным воспалительным синдромом у детей (MIS-C), частота регистрации которого не коррелирует с тяжестью первичных проявлений заболевания. Переноса острую инфекцию сравнительно нетяжело, дети формируют наиболее драматичные проявления в поздние сроки. Безусловно, каждый клинический случай индивидуален, требует изучения, глубокого анализа и дальнейшего динамического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID 19 a pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91(1): 157–160. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Ссылка активна на 05.08.2021

3. Boehmer T., DeVies J., Caruso E., van Santen K L., Tang Sh., Black C L. et al. Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic – US, May–August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69(39):1404–1409. DOI: 10.15585/mmwr.mm6939e1
4. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). BMJ Best Practice. <https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/3000201/aetiology>. Ссылка активна на 05.08.2021
5. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> Ссылка активна на 05.08.2021
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics 2020; 145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
7. Lee B., Raszka W. COVID-19 in Children: Looking Forward, Not Back. Pediatrics 2021; 147(1): e2020029736. DOI: 10.1542/peds.2020-029736
8. Revzin M., Raza S., Srivastava N., Warshawsky R., D'Agostino C., Malhotra A. et al. Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 2: From Cardiac Complications to Pediatric Manifestations. RadioGraphics 2020; 40(7): 1866–1892. DOI: 10.1148/rg.2020200195
9. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published date: 18 December 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng188. Ссылка активна на 05.08.2021
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. <https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>. Ссылка активна на 05.08.2021
11. Каледя М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология 2020; 58(5): 469–479. [Kaledia M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2020; 58(5): 469–479. (in Russ.)] DOI: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
12. Deville J., Song E., Ouellette C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children. UpToDate. 2021
13. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?search=covid-19%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
14. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 (26.10.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020) (in Russ.)] https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf

Поступила: 11.02.21

Received on: 2021.02.11

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 больных с постгеморрагической гидроцефалией

Н.К. Самочерных¹, К.Б. Абрамов¹, М.С. Николаенко¹, Л.В. Сахно², К.А. Самочерных¹,
Е.Г. Потемкина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

The treatment of patients with posthemorrhagic hydrocephalus

N.K. Samochernykh¹, K.B. Abramov¹, M.S. Nikolaenko¹, L.V. Sakhno², K.A. Samochernykh¹,
E.G. Potemkina¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia;

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

В статье рассматриваются возможные причины формирования поликистозной постгеморрагической вентрикуломегалии у детей грудного возраста, а также предикторы развития этого патологического процесса. Основная проблема выбора метода лечения обусловлена не только этиологией заболевания, но и возрастными параметрами, сопутствующей патологией. Важным аспектом в подходе к лечению поликистозной постгеморрагической многоуровневой гидроцефалии становится определение биомеханических свойств краниоспинальной системы, особенно податливости мозга и резорбции цереброспинальной жидкости. Особенное внимание уделяется своевременной коррекции осложнений, в том числе анализу маркеров воспалительных изменений краниоспинальной системы, которые служат предикторами исхода резорбции ликвора. Отмечено также, что нарушение ликворного оттока из полости черепа у детей может зависеть от большого количества «внемозговых» факторов. На клиническом примере рассмотрена этапность оказания нейрохирургической помощи больным этой группы. Из указанного примера и данных литературы становится очевидным, что с возрастом у детей возможны изменения не только в краниоспинальном сегменте, отвечающем за трансформацию свободной жидкости, но и в экстракраниальных полостях. Это позволяет нам рекомендовать комплексный подход для ведения новорожденных детей с интракраниальным кровоизлиянием, осложнившимся постгеморрагической гипорезорбтивной и окклюзионной гидроцефалией с обоснованием оптимальной нейрохирургической тактики ведения дренажезависимых больных, течение заболевания у которых сопровождается многокомпонентным воспалительным синдромом.

Ключевые слова: дети, гидроцефалия, вентрикуломегалия, вентрикулоатриостомия, геморрагическая болезнь новорожденных, антибиотикорезистентность.

Для цитирования: Самочерных Н.К., Абрамов К.Б., Николаенко М.С., Сахно Л.В., Самочерных К.А., Потемкина Е.Г. Лечение больных с постгеморрагической гидроцефалией. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 97–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-97-104

The article discusses the possible causes of polycystic posthemorrhagic ventriculomegaly in infants, as well as predictors of this pathological process. When choosing a treatment method the doctor shall take into account not only the etiology of the disease, but also age parameters, concomitant pathology. An important aspect in the approach to the treatment of polycystic posthemorrhagic multilevel hydrocephalus includes the determination of the biomechanical properties of the craniospinal system, especially the compliance of the brain and resorption of cerebrospinal fluid. Particular attention is paid to the timely correction of complications, including the analysis of inflammatory changes markers in the craniospinal system, which serve as predictors of the outcome of cerebrospinal fluid resorption. The authors also noted that the violation of the cerebrospinal fluid outflow from the cranial cavity in children may depend on a large number of «extracerebral» factors. They consider the stages of neurosurgical care to patients in this group on a clinical example. This example and literature data demonstrate that children with age develop changes not only in the craniospinal segment, which is responsible for the transformation of free fluid, but also in the extracranial cavities. Thus, we are able to recommend an integrated approach for the management of newborns with intracranial hemorrhage, complicated by posthemorrhagic hyporesorbent and occlusive hydrocephalus, with the justification of the optimal neurosurgical tactics for managing drainage-dependent patients, the course of the disease in which is accompanied by a multicomponent inflammatory syndrome.

Key words: children, hydrocephalus, ventriculomegaly, ventriculoatriostomy, hemorrhagic disease of the newborn, antibiotic resistance.

For citation: Samochernykh N.K., Abramov K.B., Nikolaenko M.S., Sakhno L.V., Samochernykh K.A., Potemkina E.G. The treatment of patients with posthemorrhagic hydrocephalus. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66(5): 97–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-97-104

Современный этап нейрохирургической помощи больным с гидроцефалией характеризуется активным поиском не только новых методов комплексного подхода в хирургической коррекции декомпенсированной гидроцефалии, но и путей предотвращения формирования сложных форм водянки у детей, новых методов для лечения больных этой группы. В первую очередь особую актуальность приобретают вопросы профилактики,

например влияния дефицита витамина К на риск развития внутримозгового кровоизлияния с последующим формированием постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных и детей первого года жизни. Тем более что проблема своевременной диагностики геморрагической болезни новорожденных и профилактического назначения витамина К не только в первые дни жизни, но и в последующем не решена [1–4].

В то же время коррекция постгеморрагической гидроцефалии, осложненная развитием воспалительных изменений, предполагает решение проблемы экстракраниальным отведением цереброспинальной жидкости. В настоящее время наиболее распространенным методом лечения является вентрикулоперитонеостомия в сочетании с эндоскопическими вмешательствами [5–11]. В других случаях операцией выбора считается вентрикулоатриостомия [12, 13].

Однако большинство нежелательных последствий ликворошунтирующих операций требует хирургической коррекции, чем объясняется высокий удельный вес повторных вмешательств. Пациенты детского возраста в среднем переносят до 2 ревизий шунтирующих систем в течение 10 лет. Так, к наиболее частым осложнениям шунтирующих операций, кроме инфекционно-воспалительных, относят атипичное расположение катетеров, вторичное смещение компонентов дренажных систем, обструкцию как вентрикулярного, так и дистального отделов шунта, и последствия неадекватного подбора параметров клапанной системы [8, 14–17].

Своим мнением делится коллектив авторов, проведших анализ лечения детей с постгеморрагической гидроцефалией в Астане в период 2006–2011 г. Проведен анализ 106 детей с различными внутричерепными кровоизлияниями с подтвержденным витамином К-зависимым геморрагическим синдромом. Мальчиков было 80 (76%), детей в возрасте 30–40 дней жизни – 72 (68%), 40–60 дней жизни – 34 (32%). Оперированы 80 (75,4%) пациентов. Структура внутричерепного кровоизлияния включала внутримозговую

гематому 52 (65%), субдуральное кровоизлияние 24 (30%), желудочковое кровоизлияние 4 (5%). Летальный исход был в 20 (18,8%) случаях, летальный исход при хирургических вмешательствах – в 5 (4,7%). У 49 (57%) пациентов в последующем сохранялись неврологические нарушения. Авторы делают выводы, что поздние геморрагические проявления заболевания у детей осложнены высокой частотой развития внутричерепных осложнений, включая постгеморрагическую гипорезорбтивную гидроцефалию, что может и должно полностью предотвращаться универсальной профилактикой дефицита витамина К [18].

М. Kamate с соавт. [19] считают, что поздняя геморрагическая болезнь новорожденных может проявляться в виде субарахноидального или субдурального кровоизлияния, паренхиматозного и желудочкового кровоизлияния с последующим развитием как транзиторной, так и постоянной гидроцефалии. При этом в большинстве случаев кровоизлияние возможно в нескольких местах и может приводить к многоуровневому поражению желудочковой системы.

К другим проблемам в лечении детей с постгеморрагической гидроцефалией относится выбор как способа ликворошунтирующего вмешательства, так и места экстракраниального отведения цереброспинальной жидкости в условиях сопутствующей патологии. Так, например, D.J. Clark с соавт. (2016) [20] считают, что вентрикулоатриальные шунты обычно используются для лечения гидроцефалии «второй линии», когда брюшина представляет неподходящее место для дистального катетера. Авторы привели ретроспективный анализ лечения всех пациентов, у которых были имплантированы вентрикулоатриальные шунты в период с 2000 по 2010 г. В 37 наблюдениях первоначально имплантировались вентрикулоперитонеальные шунты. В 22 (58%) случаях потребовалась как минимум 1 ревизия шунта. Воспалительные изменения составили 6% на процедуру. Было 7 смертельных случаев, из которых 3 связаны с шунтом. Авторы делают выводы, что вентрикулоатриальное шунтирование обеспечивает жизнеспособный вариант «второй линии» при реимплантации дистального катетера со сложным течением гидроцефалии. При этом причины дисфункции шунта (обтурация или инфекция) аналогичны вентрикулоперитонеальному шунтированию, хотя показатели «выживаемости» шунтов несколько ниже.

D.L. Nash и соавт. [21] приводят наблюдение комплексного лечения пациентки с миеломенингоцелем и гидроцефалией, у которой вентрикулоперитонеальный шунт был преобразован в вентрикулоатриальный после развития перитонита в возрасте 11 лет. Спустя 7 лет она поступила с болями в животе. Выявлены подпеченочный абсцесс и большой тромб правого желудочка сердца. Пациентка перенесла открытую тромбэктомию и получала антикоагулянтную

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Самочерных Никита Константинович – ординатор кафедры нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-6138-3055

Абрамов Константин Борисович (автор для переписки) – к.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-1290-3659 e-mail: Kalyghanin@mail.ru

Николаенко Михаил Сергеевич – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии №7 для детей Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0003-0758-067X

Самочерных Константин Александрович – д.м.н., дир. Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0001-5295-4912

Потемкина Елена Геннадьевна – д.м.н., вед. науч. сотр., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики №4 Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0003-0449-9163

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Сахно Лариса Викторовна – к.м.н., доц. кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6818-6695

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

терапию. Гистологическая оценка тромба показала очаговое гнойное воспаление.

J.C. Zhang и соавт. рассмотрели результаты лечения 6 пациентов, у которых вентрикулоперитонеальный шунт переведен в вентрикулоатриальный [22]. В течение периода наблюдения от 3 до 20 мес нарушений в работе шунта не было. Авторы считают, что, несмотря на малочисленность наблюдений, целесообразно рассмотреть возможность перехода от шунтирующих систем вентрикулоперитонеальных к вентрикулоатриальным у пациентов с множественными предшествующими неудачными шунтирующими операциями.

A.R. Al-Schameri и соавт. [23] считают, что в последние годы количество вентрикулоатриальных шунтирующих операций уменьшилось во всем мире, основной причиной служил риск развития связанной с шунтом инфекции, хотя вентрикулоатриальные шунты остаются альтернативой вентрикулоперитонеальным шунтам. В течение 15 мес было проанализировано 259 шунтирующих операций, выполненных у 255 пациентов. Были проанализированы предрасполагающие факторы: возраст, пол, причина гидроцефалии, предшествующее дренирование желудочка, пропитанные антибиотиками катетеры, количество ревизий, уровень образования хирургов и продолжительность операций. Авторы считают, что частота инфицирования, связанная с имплантацией вентрикулоатриального шунта, достаточно низкая по сравнению с таковой при классическом вентрикулоперитонеальном шунте.

По мнению М.И. Ловги и соавт. [24], после перенесенных внутрижелудочковых кровоизлияний у 55% новорожденных выявляются психоневрологические нарушения. В 30% случаев внутрижелудочковые кровоизлияния приводят к инвалидизации детей в раннем детском возрасте, в 70% — в последующие возрастные периоды. Преждевременно рожденные дети с внутрижелудочковыми кровоизлияниями III–IV степени имеют высокий риск возникновения постгеморрагической гидроцефалии, центральных параличей и ментальных нарушений. По мнению авторов, среди предложенных методик наибольшего внимания заслуживает нейроэндоскопический лаваж, после проведения которого отмечаются более низкая частота развития инфекционных осложнений и меньшая потребность в проведении нейрохирургических вмешательств.

Представленный М. Kebriaei и соавт. [25] обзор литературы показывает, что факторы риска развития инфекции, связанной с наличием шунта, могут отличаться у детей в возрасте до 1 года по сравнению с таковыми у более старших детей. Авторы отмечают, что грудные дети часто имеют другие врожденные аномалии, требующие различных хирургических вмешательств, создающих дополнительный риск инфекции. Кроме того, недоношенные ново-

рожденные (гестационный возраст <37 нед), перенесшие операцию на сердце и другие хирургические вмешательства в течение 30 дней после имплантации шунта, имеют больший риск развития инфекции, связанной с наличием шунта.

М. Sorag и соавт. [26] считают, что инфекции, связанные с наличием шунта, — следствие периоперационной колонизации шунтирующих компонентов флорой кожи. В общей сложности 123 ребенка прошли 211 операций шунтирования, наблюдались в среднем в течение 26,2 мес после операции. Из этих операций 193 (91%) были выполнены с не пропитанными антибиотиками, и 18 (9%) — с пропитанными антибиотиком катетерами. Из пациентов с не импрегнированными катетерами у 12 (6%) развилась инфекция, связанная с наличием шунта, тогда как ни у одного из пациентов с импрегнированными антибиотиком катетерами не было инфекции на протяжении всего периода наблюдения. Авторы делают выводы, что пропитанные антибиотиками катетеры значительно снижали частоту развития инфекции, связанной с наличием шунта, в послеоперационном периоде, эффективны для предотвращения периоперационной колонизации компонентов шунта.

Другая проблема в лечении больных с гидроцефалией, по мнению Г.Е. Чмутина и соавт. [14], состоит в определении взаимосвязи между эпилептическим и гидроцефальным синдромом. Авторы считают перспективным применения ликворошунтирующих операций в лечении данного заболевания. Схожее мнение приводят S. Schubert-Bast и соавт. [27], описывая эпилепсию как основную сопутствующую патологию у детей с гидроцефалией. Проведен ретроспективный анализ лечения 361 пациента. В своем заключении авторы делают вывод, что имплантация шунта в более молодом возрасте не оказывает существенного влияния на развитие эпилепсии, как и пол пациента.

D.L. Keene [28] рассматривает наличие связи между «шунтированной» гидроцефалией и развитием эпилептических припадков, проводя ретроспективный анализ медицинских карт 197 пациентов с гидроцефалией. По мнению автора, возникновение судорог у детей связано с диффузной энцефалопатией, а не с гидроцефалией или процедурами, связанными с лечением этой патологии. Противоположное мнение высказывают J. Klepper и соавт. [29], объясняя, что эпилепсия обычно ассоциируется с гидроцефалией и имплантированным шунтом, но ее связь с процедурой шунтирования и критериями, определяющими послеоперационную эпилепсию, остается противоречивой. Корреляция эпилепсии с гидроцефалией определялась этиологией гидроцефалии, а не хирургическим вмешательством. Авторы также полагают, что эпилепсия как осложнение шунтирования может быть переоценена в литературе. О. Sato и соавт. [30] считают, что после имплантации вентрикулоатриального и/или вентрикулоперитонеального

шунта у пациентов с гидроцефалией — повреждение головного мозга во время введения желудочкового катетера, наличие вентрикулярного катетера в виде инородного тела, количество ревизий шунта после дисфункции, связанная с этим инфекция, этиология гидроцефалии — могут служить предикторами возникновения эпилепсии. Раннее шунтирование также может быть фактором риска, поэтому у детей младше 2 лет риск развития эпилепсии выше, чем у детей старшего возраста.

По данным литературы, постгеморрагическая гидроцефалия, развившаяся в раннем возрасте как результат геморрагической болезни новорожденных, диктует необходимость хирургического вмешательства и учета всех рисков, связанных с подбором параметров клапана шунта, выбором места имплантации катетеров, учетом разобщенности ликворных пространств, а также с соматическим состоянием пациента и наличием антибиотикорезистентной флоры в результате длительного пребывания пациента в стационаре.

Клинический пример. Больной К., 2013 г. р., находился на комплексном лечении в отделении нейрохирургии детского возраста с 2014 по 2016 г. Диагноз: постгеморрагическая поликистозная гидроцефалия, пароксизмальный синдром. Из анамнеза известно, что в возрасте 24 дня (23.12.2013) стал беспокойным, начал запрокидывать голову назад, появилось косоглазие. Госпитализирован по месту жительства в отделение реанимации и интенсивной терапии детской городской больницы с диагнозом: внутрижелудочковое кровоизлияние. При спиральной компьютерной томографии головного мозга: постгеморрагическая декомпенсированная гидроцефалия (рис. 1).

По месту жительства ребенку проводилось этапное комплексное лечение: 24.12.2013 операция — пункционное удаление внутримозговой гематомы, наружное дренирование левого бокового желудочка, 10.01.2014 — вентрикулосубгалеальное дренирование. Однако 18.01.2014 в посеве ликвора

выделена *Acinetobacter*, проведена антибактериальная терапия с последующей заменой наружного дренажа от 04.02.2014. При получении отрицательных результатов бактериологического исследования спинномозговой жидкости 10.02.2014 выполнено вентрикулосубгалеальное дренирование бокового желудочка, 13.03.2014 — бивентрикулоперитонеостомия. Проводилась антибактериальная терапия препаратами амоксиклав, сумамед, меронем, цефоперазон, максипим, ванкомицин. Выписан 20.03.2014, однако 9.04.14 отмечалось ухудшение состояния (дисфункция вентрикулярных катетеров), 10.04.2014 проведена ревизия шунтирующей системы, получал антибактериальную терапию (цефтазидим, амикацин).

С мая 2014 г. наблюдалась постоянная гипертермия до 38–39. Повторно госпитализирован 04.07.2014, выполнена вентрикулокистоперитонеостомия правого бокового желудочка. Находился на лечении с 18.09.2014 по 26.09.2014, при спиральной компьютерной томографии головного мозга отрицательная динамика: разобщение желудочковой системы с формированием кист; изолированный IV желудочек.

Впервые поступил в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова 29.09.2014. Получает депакин 50 мг/сут, назначенный неврологом по месту жительства. При осмотре: голова гидроцефальной формы, ведущий в клинической картине — гипертензионный синдром. 02.10.2014 выполнена кистовентрикулоперитонеостомия в правой точке Кохера и левой точке Кина программируемой системой (параметры 100 мм вод. ст.), удаление шунта из правой точки Денди. Однако на 9-е сутки отмечалось ухудшение состояния, развился гипертензионно-дислокационный синдром, дисфункция оральных отделов ствола мозга. По данным компьютерной томографии головного мозга от 13.10.2014 — расширение III желудочка. 14.10.2014 проведено эндоскопическое рассечение стенок кисты. При контрольной компьютерной томографии головного

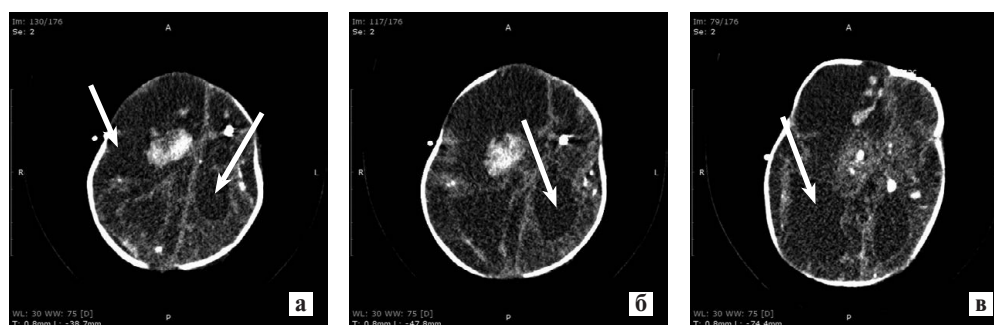


Рис. 1. Результаты спиральной компьютерной томографии головного мозга.

а–в — аксиальные срезы: выраженная полисегментарная гидроцефалия с разобщением отделов желудочковой системы (указано стрелками).

Fig. 1. Brain spiral computer tomography.

а–в — axial sections: identified pronounced polysegmental hydrocephalus with separation of the parts of the ventricular system (indicated by arrows).

мозга от 16.10.2014 – уменьшение размеров IV желудочка, проксимальный конец катетера в проекции IV желудочка (рис. 2).

При повторной компьютерной томографии головного мозга от 30.10.14 выявлена отрицательная динамика в виде нарастания гидроцефалии (размеры правого желудочка 43 мм, левого – 23 мм, III – 14,6 мм и IV 38 мм). Местно отмечалось появление свободной жидкости у клапана подкожно. 31.10.2014 проведены повторная ревизия и реимплантация перитонеального катетера. 10.11.2014 ухудшение состояния: рвота, вялость, запрокидывание головы, отказ от еды, парез взора вверх, фотореакции угнетены. По данным компьютерной томографии головного мозга, имелись расширение желудочковой системы, признаки перивентрикулярного отека. Состояние оценивалось как гиподренажное, обусловленное нарушением перитонеальной резорбции. 11.11.2014 перитонеальный катетер удален, выполнена вентрикулоатриостомия. При компьютерной томографии от 12.11.2014 отмечалось уменьшение размеров желудочков, расширение субарахноидальных пространств, положение дистального катетера – в правом предсердии (рис. 3).

В послеоперационном периоде отмечался регресс гипертензионного синдрома, и 28.11.2014 ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии. В декабре 2014 года ребенок госпитализирован в многопрофильную больницу по поводу левосторонней пневмонии, пролечен цефтазидимом.

При повторной госпитализации в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в июне 2015 г. ребенок перенес 5 операций по реимплантации ликворошунтирующей системы, а в сентябре 2015 – эндоскопическое рассечение кисты левого бокового желудочка мозга. Несмотря на лечение: сульфазон, эдицин, при посевах выявлен *Staphylococcus epidermidis* в ликворе, *Staphylococcus hominis* в крови, чувствительные к ванкомицину. При ультразвуковом исследовании сердца (28.09.15) визуализировались атриальный катетер в полости правого предсердия;

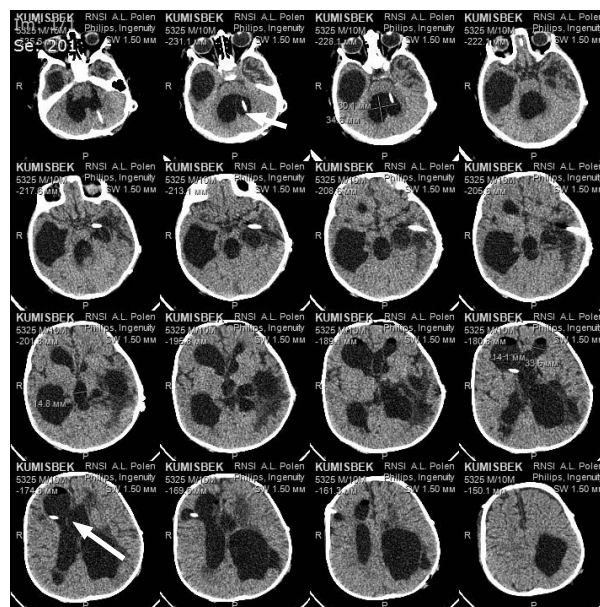


Рис. 2. Результаты спиральной компьютерной томографии головного мозга, аксиальные срезы (стрелками указано расположение интракраниальных катетеров в полости правого бокового и IV желудочков).

Fig. 2. Brain spiral computer tomography, axial sections (arrow indicates the location of the intracranial catheter in the cavity of the right lateral and fourth ventricles).

мощные наслоения на всем видимом отрезке катетера (тромботические массы объемом 31×11 мм), тромб неоднородный с участками разрежения; в диастолу через клапан катетер вместе с тромбом мигрировал в правый желудочек, практически обтурируя кольцо клапана. 14.10.2015 выполнены срединная стернотомия, тромбэктомия из полости правого предсердия, удаление части вентрикулоатриальной системы, пластика трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии.

В период с 26.10 по 29.11.2016 ребенок перенес 10 ликворошунтирующих операций с временным эффектом. По результатам посева крови выявлены *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus epidermidis*, посева



Рис. 3. Результаты спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки: MIP (maximum intensity projection) – реконструкция в коронарной (а) и сагитальной (б) плоскостях, 3D-реконструкция положения атриального катетера (в). Стрелками указано расположение венозного катетера в сердце.

Fig. 3. Chest spiral computer tomography: MIP – reconstruction in coronary (a) and sagittal (б) planes, 3D reconstruction of position of atrial catheter (в). Arrows indicate the location of the venous catheter in the heart.

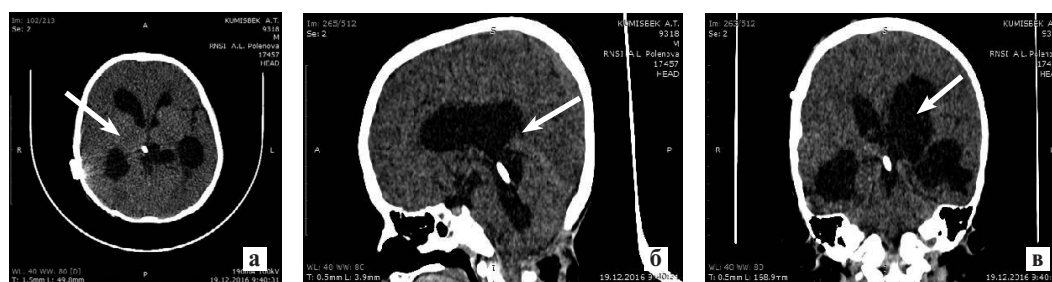


Рис. 4. Результаты спиральной компьютерной томографии головного мозга: MIP (maximum intensity projection) – реконструкция в аксиальной (а), сагиттальной (б) и коронарной плоскостях (в).

Отмечается уменьшение выраженности вентрикуломегалии. Стрелкой указан вентрикулярный катетер, соединяющий супра- и субтенториальные ликворные полости.

Fig. 4. Brain spiral computer tomography: MIP – reconstruction in axial (a), sagittal (б) and coronary planes (в). Arrow indicates the ventricular catheter connecting the supra- and subtentorial cerebrospinal fluid cavities.

ликвора – *Streptococcus oralis*. Проводилась антибактериальная терапия препаратами ванкомицин + линезолид. Следующие манипуляции выполнены 29.11.2016: 1) удаление системы из правого бокового желудочка, вентрикулоатриального шунта; 2) имплантирован наружный вентрикулярный дренаж в правый боковой желудочек. 08.12.2016 после проведения инфузионно-нагрузочного теста и определения состояния резорбции ликвора проведена вентрикулоперитонеостомия программируемой системой с эндоскопической ассистенцией. На контрольной компьютерной томограмме головного мозга желудочки мозга незначительно расширены, деформированы, субарханоидальные пространства свободные, признаков компрессии мозга нет (рис. 4). 24.12.2016 ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, до 3 лет жизни ребенок перенес 30 операций. В настоящее время находится на диспансерном учете по месту жительства. Проходит курсы реабилитации с применением физкультуры, массажа, плавания в бассейне, занятий с логопедом. Длительность катамнеза после последней операции 3 года, после первой – 6 лет. В настоящее время уровень физического развития соответствует 5 годам с отставанием массы тела по росту 15%, сохраняется задержка речевого, нервно-психического развития и соответствует 3–4-летнему возрасту.

Закключение

Анализ источников литературы и тяжесть представленного клинического случая подтверждают необходимость дальнейших исследований проблемы геморрагической болезни новорожденных и разработки профилактических мер коррекции дефицита витамина К у детей грудного возраста. Кроме того, актуальна проблема диспансерного ведения и разработки программ реабилитации пациентов после нейрохирургических операций и расширения знаний педиатров о возможных осложнениях и их своевременной диагностике.

На поздних этапах развития гидроцефалии происходят структурно-функциональные изменения

мозга (избыточное скопление ликвора, расширение и деформация ликворных полостей и венозной системы мозга, увеличение внутричерепного давления), которые и создают условия для формирования патологической системы, провоцирующей в дальнейшем неблагоприятное течение заболевания [7, 10, 12].

На наш взгляд, при выборе тактики лечения на поздних этапах развития гидроцефалии, как и любого заболевания, должны прежде всего учитываться этиопатогенетические факторы и применяться ликворошунтирующие операции, которые устраняют основной механизм, – избыточное скопление ликвора в краниоспинальных полостях. При этом необходимо принимать во внимание наличие изолированных полостей и риск деформации/дислокации мозга, что диктует необходимость применения патогенетических методов (эндоскопических способов) коррекции этих патологических состояний.

Дренаживание избыточного скопления ликвора в венозную систему – один из физиологичных способов лечения гидроцефалии. В этом отношении анастомоз между боковым желудочком и одним из поперечных синусов считается наиболее адекватным способом коррекции ликворообращения. Кроме того, вентрикулоинозные ликворошунтирующие операции стали методом выбора при лечении гидроцефалии, когда по той или иной причине выведение ликвора в брюшную полость невозможно и нецелесообразно [12, 23].

Предложенный подход, по нашему мнению, может быть перспективным при решении проблемы выбора метода лечения декомпенсированной гидроцефалии, когда выполнение классических ликворошунтирующих операций на первом году жизни нецелесообразно и вентрикулоинозные шунтирующие операции становятся безальтернативными. Кроме того, такие дети нуждаются в мультидисциплинарном подходе с участием педиатра, нейрохирурга, невролога, клинического фармаколога, а иногда абдоминального хирурга и кардиохирурга, врачей-реабилитологов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Лобанов А.И., Лобанова О.Г. Геморрагическая болезнь новорожденных с поздним дебютом. Вопросы современной педиатрии 2011; 10(1): 67–171. [Lobanov A.I., Lobanova O.G. Hemorrhagic disease of the newborn with late debut. Voprosy sovremennoy pediatrii 2011; 10(1): 167–171. (in Russ.)]
2. Ceratto S., Savino F. Vitamin K deficiency bleeding in an apparently healthy newborn infant: the compelling need for evidence-based recommendation. Italian Journal of Pediatrics 2019; 45: 30. DOI: 10.1186/s13052-019-0625-y
3. Woods C.W., Woods A.G., Cederholm C.K. Vitamin K Deficiency Bleeding. Advances in Neonatal Care 2013; 13(6): 402–407. DOI: 10.1097/ANC.000000000000026
4. Zurynski Y., Grover C.J., Jalaludin B., Elliott E.J. Vitamin K deficiency bleeding in Australian infants 1993–2017. Australian Paediatric Surveillance Unit study. Archives of Disease in Childhood 2020; 105: 433–438. DOI: 10.1136/archdis-child-2018-316424
5. Habibi Z., Ertiaei A., Nikdad M.S., Mirmohseni A.S., Afarideh M., Heidari V. et al. Predicting ventriculoperitoneal shunt infection in children with hydrocephalus using artificial neural network. Childs Nerv Syst 2016; 32: 2143–2151. DOI: 10.1007/s00381-016-3248-2
6. Орлов Ю.А., Ткачик И.П., Шаверский А.В., Плавский Н.В., Марущенко Л.Л. Воспалительные осложнения ликворошунтирующих операций. Украинский нейрохирургический журнал 2007; 1: 44–49. [Orlov Yu.A., Tkachik I.P., Shaverskiy A.V., Plavskiy N.V., Marushchenko L.L. Inflammatory complications of cerebrospinal fluid shunt operations. Ukrainskii neirokhirurgicheskii zhurnal 2007; 1: 44–49. (in Russ.)]
7. Хачатрян В.А., Самочерных К.А. Эндоскопия в детской нейрохирургии. Санкт-Петербург: Бранко, 2015: 276. [Hachatryan V.A., Samochernykh K.A. Endoscopy in child neurosurgery. Saint-Petersburg: Branko, 2015: 276. (in Russ.)]
8. McClugage S.G., Laskay N.M.B., Donahue B.N., Arynchyna A., Zimmerman K., Aban I.B. et al. Functional outcomes at 2 years of age following treatment for posthemorrhagic hydrocephalus of prematurity: what do we know at the time of consult? J. Neurosurg Pediatr 2020; 1–9. DOI: 10.3171/2019.12.PEDS19381
9. Orvin K., Bilavsky E., Weiner E., Shouval D.S., Amir J. Successful antibiotic eradication of Streptococcus pneumoniae infection of a ventriculoatrial shunt. J Infect Dis 2009; 13(3): 101–103. DOI: 10.1016/j.ijid.2008.07.008
10. Сахно Л.В. Диагностика гидроцефалии у детей на догоспитальном этапе. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2009; 2: 12–20. [Sakhno L.V. Diagnosis of hydrocephalus in children at the prehospital stage. Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta 2009; 2: 12–20. (in Russ.)]
11. Burström G., Andresen M., Bartek J. Jr., Fytaridis A. Subacute bacterial endocarditis and subsequent shunt nephritis from ventriculoatrial shunting 14 years after shunt implantation. BMJ Case Rep 2014; 2014: bcr2014204655. DOI: 10.1136/bcr-2014-204655
12. Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Ким А.В., Николаенко М.С., Сысоев К.В., Дон О.А., и др. Вентрикуло-синустрансверзостомия в лечении декомпенсированной гидроцефалии у детей. Трансляционная медицина 2017; 4, 1: 20–28. [Hachatryan V.A., Samochernykh K.A., Kim A.V., Nikolaenko M.S., Sysyoyev K.V., Don O.A. et al. Ventriculo-sinustransversostomy in the treatment of decompensated hydrocephalus in children. Translyatsionnaya meditsina 2017; 4(1): 20–28. (in Russ.)] DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-1-20-28
13. Wellons J.C., Shannon C.N., Holubkov R., Riva-Cambrin J., Kulkarni A.V., Limbrick D. Jr. et al. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. J Neurosurg Pediatr 2017; 20(1): 19–29. DOI: 10.3171/2017.1.PEDS16496
14. Чмутин Г.Е., Ким В.Г., Пошатаев К.Е., Макаров К.В., Рубин А.В. Ликворшунтирующие операции в лечении эпилепсии с гидроцефальным синдромом. Дальневосточный медицинский журнал 2005; 4: 94–98. [Chmutin G.E., Kim V.G., Poshataev K.E., Makarov K.V., Rubin A.B. Liquor-shunting surgery in the treatment of epilepsy with hydrocephalic syndrome. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal 2005; 4: 94–98. (in Russ.)]
15. Foong K.S., Lee A., Vasquez G. Cryptococcal infection of the ventriculoperitoneal shunt in an immunocompetent patient. Am J Case Rep 2016; 17: 31–34. DOI: 10.12659/AJCR.896171
16. Хачатрян В.А., Пошатаев К.Е., Даллакян Н.О. Проблемы хирургии эпилепсии. Нейрохирургия и неврология Казахстана 2012; 2: 27–28. [Hachatryan V.A., Poshataev K.E., Dallakyan N.O. Problems of surgery of epilepsy. Neurokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana 2012; 2: 27–28. (in Russ.)]
17. Simon T.D., Mayer-Hamblett N., Whitlock K.B., Langley M., Kestle J.R., Riva-Cambrin J. et al. Few patient, treatment, and diagnostic or microbiological factors, except complications and intermittent negative cerebrospinal fluid (CSF) cultures during first CSF shunt infection, are associated with reinfection. J Pediatr Inf Dis Soc 2014; 3(1): 1522. DOI: 10.1093/jpids/pit050
18. Ерекешов А.Е., Разумов А.А., Кузьмин В.Д., Асылбеков У.Е., Кульманов Х.Б., Разумов С.А. Интракраниальные осложнения поздней геморрагической болезни новорожденных. Нейрохирургия и неврология Казахстана 2012; 4 (29): 16–20. [Erekeshov A.E., Razumov A.A., Kuz'min V.D., Asilbekov U.E., Kul'manov H.B., Razumov S.A. Intracranial complications of late hemorrhagic disease of the newborn. Neurokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana 2012; 4(29): 16–20. (in Russ.)]
19. Kamate M., Detroja M., Hattiholi V. Late-onset hemorrhagic disease of a newborn mimicking an atypical teratoid/rhabdoid tumor. Neurol India 2019; 67: 1566–1567. DOI: 10.4103/0028-3886.273655
20. Clark D.J., Chakraborty A., Roebuck D.J., Thompson D.N.P. Ultrasound guided placement of the distal catheter in paediatric ventriculoatrial shunts—an appraisal of efficacy and complications. Child's Nervous System 2016; 32: 1219–1225. DOI: 10.1007/s00381-016-3120-4
21. Nash D.L., Schmidt K. Complications and management of ventriculoatrial (VA) shunts, a case report. Cerebrospinal Fluid Research 2010; 7(1): 42. DOI: 10.1186/1743-8454-7-S1-S42
22. Zhang J., Qu C., Wang Z., Wang C., Ding X., Pan S. et al. Improved ventriculoatrial shunt for cerebrospinal fluid diversion after multiple ventriculoperitoneal shunt failures. Surg Neurol 2009; 72: 29–33. DOI: 10.1016/j.surneu.2008.03.040
23. Al-Schameri A.R., Hamed J., Baltsavias G., Winkler P., Machegger L., Richling B., Emich S. Ventriculoatrial Shunts in Adults, Incidence of Infection, and Significant Risk Factors: A Single-Center Experience. World Neurosurg 2016; 94: 345–351. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.07.002
24. Ловга М.И., Чомоляк Ю.Ю. Лечение внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. Украинский нейрохирургический журнал 2019; 25, 2: 5–11. [Lovga M.I., Chomolyak Yu.Yu. Treatment of intraventricular hemorrhage in newborns. Ukrainskii neirokhirurgicheskii zhurnal 2019; 25(2): 5–11. (in Russ.)]
25. Kebriaei M., Shoja M.M., Salinas S.M., Falkenstrom K.L., Sribnick E.A., Tubbs R.S. et al. Shunt infection in the first year of life. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 2013; 12(1): 44–48

26. Sorar M., Er U., Özişik P., Özeren E., Şimşek' S. The impact of antibiotic-impregnated catheters on ventriculoperitoneal shunt infection. Turk J Med Sci 2014; 44: 393–396. DOI: 10.3906/sag-1306-15
27. Schubert-Bast S., Berghaus L., Filmann N., Freiman T., Strzelczyk A., Kieslich M. Risk and risk factors for epilepsy in shunt-treated children with hydrocephalus. Eur J Paediatr Neurol 2019; 23(6): 819–826. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.09.004
28. Keene D.L. Hydrocephalus and epileptic seizures. Child's Nervous System 1999; 15: 158–162
29. Klepper J., Büsse M., Straßburg H.M. Epilepsy in shunt-treated hydrocephalus. Dev Med Child Neurol 1998; 40: 731–736. DOI: 10.1111/j.1469-8749
30. Sato O., Yamguchi T., Kittaka M. Hydrocephalus and epilepsy. Childs Nerv Syst 2001; 17: 76–86

Поступила: 17.09.20

Received on: 2020.09.17

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.

Сочетанный порок развития желчевыводящих путей

А.В. Писклаков^{1,2}, Д.А. Федоров², С.В. Мороз², В.И. Пономарев¹, А.В. Лысов¹, Д.А. Шлычков², А.Ю. Горлина²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», Омск, Россия

Combined malformation of the biliary tract

A.V. Pisklakov^{1,2}, D.A. Fedorov², S.V. Moroz², V.I. Ponomarev¹, A.V. Lysov¹, D.A. Shlychkov², A.Yu. Gorlina²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital, Omsk, Russia

Аномалии развития желчевыводящих путей — относительно редко встречающаяся в практике детского хирурга патология. Еще реже встречаются сочетание двух или нескольких пороков билиарного тракта. В статье приведены данные литературы и собственное клиническое наблюдение сочетания кисты общего желчного, или печеночного протока (холедоха) и дополнительного желчного протока у ребенка. Анатомический вариант строения билиарного тракта идентифицирован до операции при использовании магнитно-резонансной холангиографии. На основе анализа данных литературы и собственного наблюдения предлагается алгоритм диагностических мероприятий у детей с пороками развития желчевыводящих путей, позволяющий избежать их интраоперационных повреждений.

Ключевые слова: дети, желчевыводящие пути, аномалии, киста общего желчного протока (холедоха).

Для цитирования: Писклаков А.В., Федоров Д.А., Мороз С.В., Пономарев В.И., Лысов А.В., Шлычков Д.А., Горлина А.Ю. Сочетанный порок развития желчевыводящих путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 105–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-105-108

Anomalies in the biliary tract development are a relatively rare pathology in the practice of a pediatric surgeon. A combination of two or more defects of the biliary tract is even less common. The article presents literature data and own clinical observation of a child with a combination of a cyst of the common bile, or hepatic, duct (common bile duct) and an additional bile duct. The anatomical structure of the biliary tract was identified before surgery using magnetic resonance cholangiography. Based on the analysis of literature data and our own observation, we propose an algorithm for diagnostic measures in children with malformations of the biliary tract, which helps to avoid intraoperative injuries.

Key words: children, biliary tract, anomalies, common bile duct cyst (choledoch).

For citation: Pisklakov A.V., Fedorov D.A., Moroz S.V., Ponomarev V.I., Lysov A.V., Shlychkov D.A., Gorlina A.Yu. Combined malformation of the biliary tract. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 105–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-105-108

Аномалии развития желчных путей — относительно редко встречающаяся патология в детской хирургии. Наиболее часто в литературе упоминаются атрезии желчевыводящих путей и кисты общего желчного, или печеночного протока (холедоха) [1–3]. Вместе с тем добавочные желчные протоки встречаются значительно чаще и могут открываться в любой участок внепеченочной желчевыводящей системы или соединять внепеченочные желчные протоки в отсутствие связи с печенью [4]. Однако в большинстве случаев данные аномалии не проявляются клинически и могут быть выявлены случайно. Особую

опасность недиагностированные добавочные протоки несут при сочетании с другими аномалиями желчевыводящих путей, требующих оперативной коррекции.

Клинический случай. Пациентка Ксения Б., 13.02.2014 г.р., находилась в ОДКБ с 20.03.18 по 17.04.18 с жалобами на периодические боли в верхних отделах живота. Из анамнеза известно, что в январе 2018 г. в связи с болями в животе выполнено абдоминальное ультразвуковое исследование, на котором выявлена киста холедоха. Госпитализирована для обследования и лечения.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Писклаков Андрей Валерьевич (ответственный автор) — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии Омского государственного медицинского университета, руководитель центра патологии репродуктивных органов и тазовой хирургии Областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7594-7723
e-mail: pisklakovomsk@mail.ru

Пономарев Вячеслав Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2555-7994.

Лысов Анатолий Васильевич — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Омского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-2874-6686

644099, Омск, ул. Ленина, д. 12

Федоров Денис Александрович — зам. гл. врача по хирургии Областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2746-7079

Мороз Сергей Васильевич — зав. 2-м хирургическим отделением Областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-4075-4037

Шлычков Дмитрий Аркадьевич — врач лучевой диагностики Областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-6875-3955

Горлина Анна Юрьевна — зав. отделением лучевой диагностики Областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-3086-8068
644043, Омск, Куйбышева, д. 77



Рис. 1. Магнитно-резонансная холангиограмма ребенка с сочетанием кисты холедоха и добавочного желчного протока (обозначен стрелкой).

Fig. 1. MRI cholangiography in a child with a combination of the choledochal cyst and an accessory bile duct (indicated by an arrow).

Из анамнеза жизни: от первой беременности, протекавшей без осложнений, родилась доношенной. Росла и развивалась соответственно возрасту. Привита по календарю.

Данные обследования. Абдоминальное ультразвуковое исследование проведено при поступлении. Печень: левая доля не увеличена, правая доля не увеличена (90 мм), контуры четкие, ровные, структура однородная, эхогенность нормальная; перипортальные тракты не усилены, v. portae диаметром 6 мм; холедох не визуализируется. В воротах печени определялось дополнительное жидкостное образование овальной формы, размером 40×70 мм. Желчный пузырь: положение типичное, форма изменена, с изгибами в области тела и шейки, размеры 60×16 мм; конкременты не определялись; стенка умеренно утолщена, в полости небольшое количество застойной желчи.

По данным магнитно-резонансной томографии от 27.03.18 печень расположена в обычном месте, очаговых изменений в паренхиме печени не выявлено. Желчный пузырь удлиннен, с перегибами; в просвете пузыря содержимое преимущественно однородного МР-сигнала без признаков седиментации на диффузно-взвешенном изображении. Левый печеночный проток диаметром 2,9 мм; правый печеночный проток — 2,7 мм; общий печеночный проток в проксимальных отделах до 3,6 мм. Здесь же определяется кистовидное образование 40×67×53 мм. В него справа от общего печеночного протока впадает

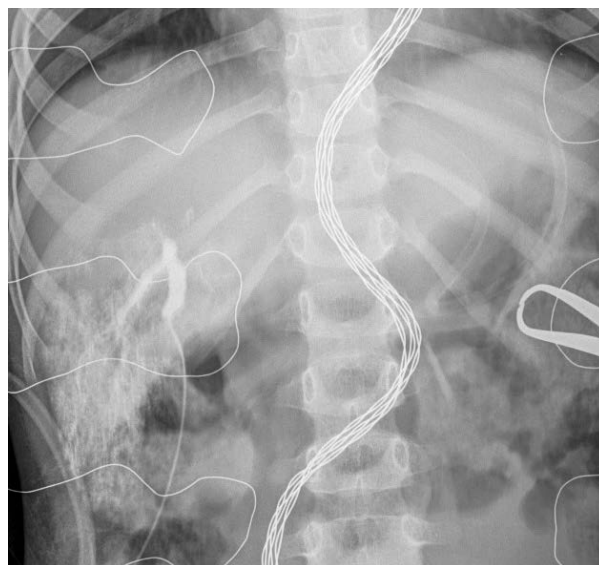


Рис. 2. Интраоперационная холангиограмма дополнительного желчного протока.

Fig. 2. Intraoperative cholangiography of an accessory bile duct.

дополнительное трубчатое образование диаметром до 2 мм, идущее от правой доли печени. Пузырный проток четко не визуализируется. Общий желчный проток четко не визуализируется. Внутривнутрипеченочные протоки не расширены (рис. 1).

Оперативное лечение выполнено 5.04.18. Под инкубационным наркозом произведена косая минилапаротомия в правом подреберье. При ревизии в области ворот печени обнаружена киста, исходящая из желчных протоков. Желчный пузырь расположен частично внутривнутрипеченочно, в области шейки S-образно деформирован, стенка его гипертрофирована. Выделен пузырь от дна до шейки, впадающей в кисту. Над передней поверхностью кисты рассечена брюшина. Киста выделена из окружающих тканей, отделена от правой печеночной артерии и воротной вены. При ревизии обнаружено, что, помимо общего печеночного протока, в кисту в области дорсальной ее поверхности справа впадает трубчатая структура диаметром около 2 мм, выходящая из V сегмента печени. Киста рассечена. Дистальная ее часть выделена до головки поджелудочной железы и отсечена после предварительного лигирования. При ревизии проксимальной ее части со стороны внутренней поверхности кисты выявлен дополнительный желчный проток, устье которого располагалось на 1 см латеральнее от устья общего печеночного протока. Выполнена контрастная холангиография протока, при которой подтверждено, что он дренирует V и VI сегменты печени (рис. 2).

Киста отсечена с формированием овальной площадки 20×10 мм, несущей устья аномального и общего печеночного протоков. Сформирована отключенная по Ру петля тощей кишки длиной 20 см с формированием одностороннего анастомоза конец

в бок. Петля проведена через брыжейку поперечной ободочной кишки к воротам печени, где сформирован холангиоюнальный анастомоз конец в конец с использованием однорядного непрерывного шва. К анастомозу подведена дренажная трубка. Наложены послойные швы на рану.

Послеоперационный диагноз: аномалия развития билиарной системы — киста холедоха (Ia тип по Todani). Добавочный желчный проток V и VI сегментов. Послеоперационный период протекал гладко. Выписана в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после операции. Осмотрена через год после операции. Жалоб не предъявляет. Растет и развивается соответственно возрасту.

Обсуждение

Кисты холедоха — аномалии развития желчевыводящих путей, представляющие собой их кистозное расширение [5]. Заболеваемость кистами холедоха имеет значительные географические различия; выше всего в азиатских странах — до 1 случая на 1000 новорожденных [6].

Полное удаление кисты — лучшая тактика лечения, позволяющая избежать отсроченных осложнений, особенно злокачественного перерождения [7, 8]. Считается, что точная и подробная диагностика строения желчевыводящих путей на этапе предоперационного обследования является потребностью центров трансплантации печени, так как составляет основу профилактики возможных послеоперационных осложнений. Однако большое количество вариантов анатомического строения желчевыводящих путей обуславливает необходимость планирования перед любой операцией на этих протоках для предотвращения их случайного повреждения [9, 10]. При предоперационных обследованиях

большое значение имеет выявление добавочных печеночных протоков, отмечаемых в 8–10% случаев [4].

Ультразвуковое исследование брюшной полости — основной диагностический метод выявления аномалий желчевыводящих путей, но его эффективность напрямую связана с опытом оператора [3]. «Золотым стандартом» для определения анатомии желчных путей служит контрастная интраоперационная холангиография, но это исследование осуществляется во время оперативного вмешательства [11]. Неинвазивные методы для определения анатомии билиарного дерева включают компьютерную томографию (чувствительность и специфичность около 90%), гепатобилиарную сцинтиграфию с технецием 99 (чувствительность 67–100%) и магнитно-резонансную томографию (чувствительность 70–100% и специфичность 90–100%) [12]. Все эти методы могут быть использованы для предоперационной диагностики, но ряд авторов предпочитают магнитно-резонансную томографию [1, 3]. Преимущество этого метода состоит в том, что одновременно и без особых усилий дифференцируются как желчные, так и панкреатические протоки [13, 14].

Заключение

Лучевое исследование, особенно магнитно-резонансная холангиография, имеет решающее значение для правильной предоперационной диагностики и разработки плана лечения при аномалиях развития желчевыводящих путей. Точное представление об анатомическом варианте строения протоков и о возможном сочетании аномалий, не проявляющихся клинически (таких, как добавочные желчные протоки), позволяет избежать их повреждений во время реконструктивных операций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bhavsar M.S., Vora H.B., Giriappa V.H. Choledochal cyst: a review of literature. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 230–236. DOI: 10.4103/1319-3767.98425
2. Katabi N., Pillarisetty V.G., DeMatteo R., Klimstra D.S. Choledochal cysts: a clinicopathologic study of 36 cases with emphasis on the morphologic and the immunohistochemical features of premalignant and malignant alterations. *Hum Pathol* 2014; 45(10): 2107–2114. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.06.016
3. Soares K.S., Arnaoutakis D.J., Kamel I., Rastegar N., Anders R., Maithel S. et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management. *J Am Coll Surg* 2014; 219(6): 1167–1180. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.04.023
4. Васильев А.Ю. Магнитно-резонансная холангиография в диагностике заболеваний желчевыводящих путей. Москва: Медицина, 2006; 200. [Vasil'ev A.Yu. Magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of diseases of the biliary tract. Moscow: Meditsina, 2006; 200. (in Russ.)]
5. Lee H.K., Park S.J., Yi B.H., Lee A.L., Moon J.H., Chang Y.W. Imaging features of adult choledochal cysts: a pictorial review. *Korean J Radiol* 2009; 10: 71–80. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.1.71
6. Hung M.H., Lin L.H., Chen D.F., Huang C.S. Choledochal cysts in infants and children: experiences over a 20-year period at a single institution. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1179–1185. DOI: 10.1007/s00431-011-1429-2
7. Liu S.L., Li L., Hou W.Y., Zhang J., Huang L.M., Li X. et al. Laparoscopic excision of choledochal cyst and Roux-en-Y hepaticojejunostomy in symptomatic neonates. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 508–511. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.08.006
8. Edil B.H., Cameron J.L., Reddy S., Lum Y., Lipsett P.A., Nathan H. et al. Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single institution experience. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 1000–1005. 18471743 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.045
9. Ramachandran A., Srivastava D.N., Gupta A.K., Madhusudhan K.S., Ramnarine I.R., Mulpur A.K. et al. The Double Trouble: A Case of Duplicated Extrahepatic Bile Duct with Choledochal Cyst. *Indian J Pediatr* 2019; 86(2): 186–188. DOI: 10.1007/s12098-018-2790-1
10. Tahara K., Ishimaru Y., Fujino J., Suzuki M., Hatanaka M., Igarashi A. et al. Association of extrahepatic bile duct duplication with pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dila-

- tation in children: a case report and literature review. *Surg Today* 2013; 43(7): 800–805. DOI: 10.1007/s00595-012-0262-1
11. Prevot F., Rebibo L., Cosse C., Browet F., Sabbagh C., Regimbeau J.M. et al. Effectiveness of intraoperative cholangiography using indocyanine green (versus contrast fluid) for the correct assessment of extrahepatic bile ducts during day-case laparoscopic cholecystectomy. *J. Gastrointest Surg* 2014; 18(8): 1462–1468. DOI: 10.1007/s11605-014-2560-y
 12. Silva-Baez H., Coello-Ramirez P., Ixtabalán-Escalante E.M., Sotelo-Anaya E., Gallo-Morales M., Cordero-Estrada E. et al. Treatment of choledochal cyst in a pediatric population. A single institution experience of 15-years. Case series. *Ann Med Surg (Lond)* 2015; 21:5: 81–85. DOI 10.1016/j.amsu.2015.12.054
 13. Lee H.K., Park S.J., Yi B.H., Lee A.L., Moon J.H., Chang Y.W. Imaging features of adult choledochal cysts: a pictorial review. *Korean J Radiol* 2009; 10: 71–80. DOI: 10.1259/bjr/70067143
 14. Yoon J.H. Magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis of choledochal cyst involving the cystic duct: report of three cases. *Br J Radiol* 2011; 84(997): 18–22. DOI: 10.1259/bjr/77844300

Поступила: 16.01.20

Received on: 2020.01.16

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.

Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1-го типа у детей, 2020»: что нужно знать педиатру

И.Л. Алимова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Clinical guidelines «Children with diabetes mellitus type 1, 2020»: what a pediatrician needs to know

I.L. Alimova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Обновленные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 1-го типа у детей подготовлены группой экспертов, ведущих отечественных специалистов в области детской эндокринологии. В публикации представлены основные положения клинических рекомендаций по диагностике и дифференциальной диагностике, лечению, организации оказания медицинской помощи, осложнениям специфическим и острым у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа. Применение данных клинических рекомендаций в практической работе позволит педиатрам и детским эндокринологам путем согласованных действий улучшить диагностику, лечение и качество оказания медицинской помощи детям с сахарным диабетом 1-го типа.

Ключевые слова: дети, клинические рекомендации, сахарный диабет 1-го типа, диагностика, лечение.

Для цитирования: Алимова И.Л. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1-го типа у детей, 2020»: что нужно знать педиатру. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 109–117. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–109–117

A group of experts, leading Russian specialists in the field of pediatric endocrinology prepared updated clinical guidelines for the diagnosis and treatment of type 1 diabetes mellitus in children. The article presents the main provisions of clinical guidelines for diagnosis and differential diagnosis, treatment, organization of medical care, specific and acute complications in children with type 1 diabetes mellitus. These clinical recommendations and concerted actions in practical work will allow pediatricians and pediatric endocrinologists to improve the diagnosis, treatment and quality of medical care for children with type 1 diabetes.

Key words: children, clinical guidelines, type 1 diabetes mellitus, diagnosis, treatment.

For citation: Alimova I.L. Clinical guidelines «Children with diabetes mellitus type 1, 2020»: what a pediatrician needs to know. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(5): 109–117 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–109–117

Федеральным законом от 25.12.2018 №489-ФЗ приняты поправки, значительно усиливающие роль клинических рекомендаций в оказании медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение. Согласно закону «клинические рекомендации — документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи» [1]. Основная цель клинических рекомендаций, в том числе

по ведению детей с эндокринными заболеваниями, — это достижение консенсуса взглядов и выработка согласованных действий детских эндокринологов, педиатров и врачей других специальностей, оказывающих помощь детям и подросткам с эндокринными заболеваниями на всех этапах ведения пациента, включая первичную медико-санитарную, специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь.

В новой версии клинических рекомендаций представлены краткая информация по заболеванию, разделы по диагностике, лечению, реабилитации, профилактике, организации оказания медицинской помощи, диспансерному наблюдению пациентов, осложнениям, а также критерии оценки качества медицинской помощи, алгоритмы ведения пациентов и информация для пациентов, больных сахарным диабетом 1-го типа [2]. В данной статье изложены основные положения клинических рекомендаций, которые были дополнены или изменены по сравнению с предыдущей версией клинических рекомендаций от 2014 г., на которые необходимо обратить внимание педиатру [3].

Сахарный диабет 1-го типа у детей остается одной из важных медико-социальных проблем современ-

© Алимова И.Л., 2021

Адрес для корреспонденции: Алимова Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета, гл. внештатный детский эндокринолог Департамента Смоленской области по здравоохранению, ORCID: 0000-0003-3230-1337

e-mail: iri-alimova@yandex.ru

214019, Смоленск, пр. М. Конева, д. 30 В

ного общества. В большинстве стран, включая Россию, регистрируется рост заболеваемости сахарным диабетом в детском возрасте, особенно у детей в возрасте младше 5 лет. Общее число пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте до 18 лет в Российской Федерации на 31.12.2016 г. составило 31 727. По данным Федерального регистра сахарного диабета, в РФ на 1 января 2019 г. на диспансерном учете с диабетом 1-го типа состояли 26 373 детей и 9972 подростка [4]. Распространенность сахарного диабета 1-го типа в 2013–2016 гг. у детей составила 81,0–91,4 на 100 тыс. детского населения, у подростков – 212,8–209,5 на 100 тыс. подросткового населения. Заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа у детей в 2016 г. составила 14,2 на 100 тыс. детского населения, у подростков – 10,0 на 100 тыс. подросткового населения.

Диагностика сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков. Сахарный диабет 1-го типа – аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной Т-клетками деструкции β -клеток поджелудочной железы с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, со склонностью к развитию диабетического кетоацидоза.

Клиническая картина сахарного диабета 1-го типа варьирует от неургентных проявлений (полидипсия, полиурия, энурез, прогрессирующая потеря массы тела, у детей первого года жизни – необъяснимое отсутствие прибавки массы тела, рецидивирующие кожные инфекции, слабость, утомляемость, воспалительные заболевания наружных половых органов) до тяжелой дегидратации (сухость кожных покровов и слизистых оболочек, сниженный тургор кожи, «запавшие глаза»), диабетического кетоацидоза (многократная рвота, дыхание Куссмауля – равномерное редкое дыхание с глубоким шумным вдохом и усиленным выдохом, запах ацетона в выдыхаемом воздухе) вплоть до развития коматозного состояния. Скорость прогрессирования от первых клинических проявлений до развития диабетического кетоацидоза составляет от нескольких дней у детей 1–2 лет до нескольких месяцев у подростков.

Для диагностики сахарного диабета 1-го типа у пациентов с клиническими проявлениями рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови в лабораторных условиях. Необходимо подчеркнуть, что не следует проводить исследование уровня глюкозы в крови с помощью глюкометров, которые не обладают достаточной точностью для убедительной постановки диагноза и могут привести к ошибке при диагностике.

Согласно современным требованиям в отсутствие клинических симптомов сахарного диабета 1-го типа у пациентов с гипергликемией рекомендуется повторное исследование уровня глюкозы в крови в лабо-

раторных условиях и/или проведение перорального глюкозотолерантного теста. Диагноз сахарного диабета должен быть подтвержден лабораторными показателями, находящимися в диабетическом диапазоне: повышение концентрации глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки при проведении перорального глюкозотолерантного теста (или случайное определение) – $\geq 11,1$ ммоль/л.

В 2011 г. Всемирная организация здравоохранения одобрила возможность использования гликированного гемоглобина (Hb) A_{1c} для диагностики сахарного диабета. В качестве диагностического критерия выбран уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. При этом подчеркивается, что исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA_{1c} , сертифицированного в соответствии с NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program, США) или IFCC (The International Federation of Clinical Chemists) и стандартизированного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Роль собственно HbA_{1c} в диагностике сахарного диабета 1-го типа у детей до конца неясна. Например, при быстром развитии сахарного диабета 1-го типа в некоторых случаях уровень HbA_{1c} может не быть значительно повышенным, несмотря на наличие классических симптомов сахарного диабета. В настоящее время в клинической практике оценка уровня HbA_{1c} в основном используется как критерий эффективности гликемического контроля при сахарном диабете 1-го типа.

Дифференциальная диагностика. Известные в настоящее время варианты сахарного диабета у детей, не относящиеся к 1-му типу, в большинстве своем не имеют четких патогномоничных проявлений, что затрудняет их диагностику, определяя необходимость анализа данных в совокупности, включая клинико-лабораторные симптомы, особенности дебюта и течения болезни, ответа на терапию, данные молекулярно-генетического исследования.

Для дифференциальной диагностики и подтверждения сахарного диабета 1-го типа в сомнительных случаях рекомендуется определение содержания антител к антигенам островков клеток поджелудочной железы в крови (аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе – GADA, аутоантитела к тирозинфосфатазе – IA-2, аутоантитела к транспортеру цинка 8-го типа – ZnT8). Наличие одного или более из перечисленных аутоантител подтверждает диагноз сахарного диабета 1-го типа. Отсутствие аутоантител полностью не исключает сахарного диабета 1-го типа (идиопатический), но может служить основанием для дообследования.

Неиммунные формы сахарного диабета («сахарный диабет не 1-го типа») могут составлять до 10 % всех случаев сахарного диабета у детей и подростков. К ним относятся сахарный диабет 2-го типа,

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young – сахарный диабет «зрелого типа» у молодых), неонатальный сахарный диабет и сахарный диабет, ассоциированный с генетическими синдромами (DIDMOAD, синдром Альстрема, синдром Прадера–Вилли и др.). Дифференциально-диагностический поиск наиболее часто заключается в выявлении сахарного диабета 2-го типа и моногенного сахарного диабета.

Диапазон клинических проявлений сахарного диабета 2-го типа в возрасте до 18 лет достаточно широк – от умеренной бессимптомной гипергликемии до тяжелого кетоацидоза (крайне редко). У многих пациентов сахарный диабет 2-го типа диагностируется при обследовании по поводу ожирения (в 90% случаев диабет 2-го типа в детском возрасте развивается на фоне ожирения) или отягощенной наследственности (50–75% пациентов имеют родителя с сахарным диабетом 2-го типа, до 90% – от 1 до нескольких родственников 1–2-й степени родства с диабетом 2-го типа). Почти у 20% подростков с сахарным диабетом 2-го типа в дебюте заболевания отмечают полиурию, полидипсию, снижение массы тела, а у 25% девочек имеется влагалищная инфекция. Основным признаком сахарного диабета 2-го типа служит инсулинорезистентность, характеризующаяся наличием *ожирения или избытка массы тела*, повышенного артериального давления, *acanthosis nigricans* или выраженной гиперпигментации кожных складок шеи, подмышечных или паховой областей, *овариальной гиперандрогении, дислипидемии, повышенного уровня инсулина и/или C-пептида натощак и/или в процессе проведения перорального глюкозотолерантного теста, положительных индексов инсулинорезистентности*.

Следует подчеркнуть, что в педиатрической практике вопросы оценки инсулинорезистентности остаются нерешенными. Наиболее часто инсулинорезистентность оценивается по индексу НОМА (в норме <3,4), однако наибольшую диагностическую значимость имеет индекс Matsuda, определяемый расчетным методом по данным перорального глюкозотолерантного теста (индекс ниже 2,6 свидетельствуют об инсулинорезистентности).

Возможность других типов сахарного диабета, кроме сахарного диабета 2-го типа, следует рассмотреть у ребенка, не имеющего аутоантител, ассоциированных с сахарным диабетом 1-го типа, в следующих случаях: наличие сахарного диабета с аутосомно-доминантным типом наследования в семье; возраст манифестации менее 12 мес, особенно в первые 6 мес жизни; умеренная гипергликемия натощак (5,5–8,5 ммоль/л), особенно в младшем возрасте, без ожирения, бессимптомная гипергликемия; длительный «медовый месяц» более 1 года или необычно низкая потребность в инсулине (менее 0,5 ед/кг/сут) при длительности сахарного диабета более года; ассоциированных состояний, таких как глухота, атрофия диска зрительных нер-

вов или синдромальные формы (митохондриальные болезни). В таких случаях необходимо рассмотреть вопрос о проведении молекулярно-генетического исследования, которое в настоящее время выполняется в том числе в рамках благотворительной программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо» [5].

Лечение детей и подростков с сахарным диабетом. Современные принципы ведения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа базируются на применении наиболее перспективных технологий с доказанной эффективностью.

Инсулинотерапия. Заместительная инсулинотерапия в настоящее время – основной и единственный медикаментозный метод лечения детей с сахарным диабетом 1-го типа, основная цель которого – достижение и поддержание близкого к физиологическому уровня инсулинемии и оптимальный гликемический контроль. Всем детям с сахарным диабетом 1-го типа рекомендуется интенсифицированная (базис-болюсная) инсулинотерапия в режиме многократных инъекций или постоянной подкожной инфузии (помпа) с разделением инсулина на следующие типы:

- фоновый, или базальный (используются препараты инсулинов средней продолжительности действия и длительного действия, при помповой инсулинотерапии – препараты ультракороткого действия). В среднем доза базального инсулина составляет 50% от суточной дозы инсулина;
- пищевой, или прандиальный (используются препараты инсулина короткого и ультракороткого действия). В среднем доза прандиального инсулина составляет 50% от суточной дозы инсулина. При расчете дозы прандиального инсулина следует вычислить углеводной коэффициент – количество единиц инсулина на 1 хлебную единицу (ХЕ);
- коррекционный – для снижения повышенного уровня глюкозы в крови (используются препараты инсулина короткого и ультракороткого действия). При расчете дозы коррекционного инсулина следует вычислить фактор чувствительности к инсулину – насколько (в ммоль/л) снижает повышенный уровень глюкозы крови 1 ед. инсулина.

Для детей с сахарным диабетом 1-го типа препаратами выбора являются аналоги генно-инженерного инсулина человека ультракороткого (инсулин лизпро, аспарт, глулизин) и длительного действия (гларгин, детемир, деглудек). В 2020 г. после издания данной версии клинических рекомендаций к применению в детской практике по завершению международных клинических исследований были разрешены «новые» инсулины: аналоги инсулина сверхбыстрого (аспарт + никотинамид + аргинин у пациентов старше 1 года) и длительного (гларгин 300 ед/мл у пациентов старше 6 лет) действия [6].

Дозы препаратов инсулина и схема введения подбираются индивидуально для каждого паци-

ента исходя из возраста, профиля действия инсулина, индивидуальной переносимости, на основании данных гликемического контроля (показателей гликемии и уровня HbA_{1c}). Ориентировочно суточная потребность в инсулине у детей препубертатного возраста составляет 0,7–1,0 ед/кг массы тела, а в пубертатном возрасте — 1,2–2,0 ед/кг массы тела. Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии или непрерывного мониторинга гликемии в течение суток и количества углеводов в пище, до достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, при этом теоретически ограничений в дозе инсулина не существует.

Правильная техника инъекций крайне важна для оптимального контроля сахарного диабета и для минимизации психоэмоциональных расстройств, связанных с необходимостью проведения ежедневных многократных инвазивных вмешательств. В 2018 г. были изданы методические рекомендации по технике инъекций и инфузии инсулина [7]. Согласно основным положениям данных рекомендаций обучению и контролю правильной техники инъекций инсулина надо уделять достаточно времени при каждом визите пациента, при каждой инъекции необходимо менять место введения, использовать большие области для введения инсулина, а также применять иглы (4 мм для шприц-ручек) однократно с целью предотвращения образования липодистрофии.

Помповая инсулиноterapia, или непрерывная подкожная инфузия инсулина, — современный метод инсулинотерапии, позволяющий лучше всего имитировать физиологический профиль инсулинемии. В режиме непрерывной подкожной инфузии инсулин вводится подкожно, непрерывно путем предварительно запрограммированной базальной скорости и введением отдельных болюсов на приемы пищи и в случае гипергликемии. Применение непрерывной подкожной инфузии инсулина (особенно дополненная непрерывным мониторингом гликемии) способствует эффективному и безопасному достижению целевого уровня HbA_{1c} , снижению частоты гипогликемии (особенно помпы с функцией прекращения подачи инсулина в случае гипогликемии), снижению вариабельности гликемии. Использование дополнительных функций и возможностей, таких как автоматический калькулятор болюса, временная базальная скорость и считывание данных с инсулиновой помпы, способствует лучшим показателям гликемии.

Вопрос о необходимости или целесообразности перевода на инсулиновую помпу решается врачом совместно с родителями и пациентами. Все дети с сахарным диабетом 1-го типа являются потенциальными кандидатами для помповой инсулинотерапии. Но особенно показано применение помповой инсулинотерапии у пациентов в следующих случаях:

HbA_{1c} выше индивидуального целевого показателя на фоне интенсифицированной инсулинотерапии; тяжелые гипогликемии (≥ 1 раза за последний год), в том числе вследствие сниженной чувствительности к гипогликемиям; частые эпизоды легкой гипогликемии; высокая вариабельность гликемии независимо от уровня HbA_{1c} ; выраженный феномен «утренней зари»; наличие микрососудистых осложнений или факторов риска их развития; необходимость введения малых доз инсулина; значительное снижение качества жизни в связи с необходимостью/боязнью инъекций инсулина. Однако при недостаточном уровне знаний/контроле сахарного диабета 1-го типа, недостаточной эффективности/безопасности и приверженности данному методу введения инсулина применение инсулиновых помп у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа не рекомендуется в связи с риском развития диабетического кетоацидоза. Особенно важно подчеркнуть, что для эффективного и безопасного использования инициация помповой инсулинотерапии, обучение пациента и его дальнейшее наблюдение должны проводиться в лечебно-профилактических учреждениях, имеющих в штате необходимых квалифицированных специалистов, обладающих достаточным опытом и навыками в помповой инсулинотерапии. При этом уместно напомнить, что все пациенты, находящиеся на помповой инсулинотерапии, получают инфузионные наборы и резервуары к инсулиновым помпам по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг [8].

Диетотерапия представляет один из элементов лечения сахарного диабета 1-го типа и основывается на принципах здорового питания в соответствии с культурными, этническими и семейными традициями. Рекомендуется оптимальное распределение макронутриентов: за счет углеводсодержащих продуктов должно покрываться 45–50% суточной энергетической потребности, жиров — <35% (в том числе насыщенные жиры <10%), белков — 15–20%. Для количественной оценки в питании углеводов используется подсчет хлебных единиц (ХЕ), когда 1 ХЕ соответствует 10 г углеводов. Суточное количество ХЕ индивидуально, зависит от возраста и пола ребенка, с учетом индекса массы тела, образа жизни. В среднем оно составляет в 4–6 лет — 12–13 ХЕ; в 7–10 лет — 15–16 ХЕ; в 11–14 лет — 18–20 ХЕ для мальчиков и 16–17 ХЕ для девочек; в 15–18 лет — 19–21 ХЕ для мальчиков и 17–18 ХЕ для девочек. У подростков с избыточной массой тела количество ХЕ должно быть меньше рекомендуемых по возрасту. Кроме того, целесообразно проводить учет гликемического индекса пищевых продуктов и блюд, а также коррекцию дозы прандиального инсулина при употреблении в питании продуктов с высоким содержанием белков и жиров.

Регулярные *физические нагрузки* — неотъемлемая часть лечения при сахарном диабете 1-го типа.

Больным сахарным диабетом 1-го типа, проводящим самоконтроль гликемии или непрерывный мониторинг гликемии и владеющим методами профилактики гипогликемий, можно заниматься любыми видами физической активности, в том числе спортом (пациентам с пролиферативной ретинопатией и диабетической нефропатией под контролем артериального давления). Всем детям и подросткам в возрасте от 6 до 18 лет рекомендуется регулярная ежедневная физическая активность продолжительностью 60 мин или более, которая должна включать аэробную активность от умеренной до интенсивной, упражнения для укрепления мышечной и костной ткани. Длительность, интенсивность физических нагрузок выбираются индивидуально при регулярном контроле гликемии.

Обучение. Никакие достижения в области инсулинотерапии не смогут помочь пациенту с сахарным диабетом в отсутствие постоянного грамотного самоконтроля. Всем известно крылатое высказывание одного из крупнейших диабетологов мира Эллиота Джослина: «Инсулинотерапия — потеря времени и средств, если не проводить самоконтроль» (Elliot P. Joslin, 1955). Проведение самоконтроля означает не только умение определять содержание глюкозы в крови, но и правильно корректировать дозу инсулина в зависимости от уровня гликемии, изменений в питании, физических нагрузок и других факторов. Поэтому обучение больных и их родителей должно проводиться от момента диагностики заболевания и на всем его протяжении с обсуждением ошибок, допускаемых больным в процессе управления диабетом, и оказанием помощи в решении медицинских и социальных проблем. Известно, что у молодых людей с впервые диагностированным сахарным диабетом 1-го типа отмечается высокая частота развития депрессии, тревоги, психологических расстройств по сравнению со своими сверстниками без сахарного диабета. В дальнейшем плохой гликемический контроль также связан с рядом других психосоциальных проблем, включая беспокойство, низкую самооценку. Поэтому прием (тестирование, консультация) медицинского психолога, семейное клиничко-психологическое консультирование рекомендуется всем пациентам с сахарным диабетом 1-го типа для диагностики психологических проблем, адаптации к заболеванию, достижения и поддержания целей лечения.

Целевые показатели углеводного обмена. Основная цель лечения детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа — достижение максимально близкого к нормальному состоянию показателей углеводного обмена.

До настоящего времени в отечественной практике использовались целевые уровни гликемии по степени компенсации сахарного диабета 1-го типа (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация) с учетом возраста пациентов (дошкольники 0–6 лет, школьники

6–12 лет и подростки 13–19 лет), разработанные российскими эндокринологами [9]. Согласно этим клиническим рекомендациям уровень препрандиальной гликемии у детей и подростков, больных с сахарным диабетом 1-го типа, должен находиться в пределах 4,0–7,0 ммоль/л, постпрандиальной — 5–10 ммоль/л, перед сном 4,4–7,8 ммоль/л, а HbA_{1c} — <7,0%. Представленные целевые параметры, безусловно, должны быть скорректированы с учетом индивидуальных характеристик каждого пациента. Например, более высокий целевой уровень HbA_{1c} может быть рекомендован больным с бессимптомными, частыми легкими, а также тяжелыми гипогликемиями. Соответственно в связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации, которые ранее использовались при формулировке диагноза у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, в настоящее время нецелесообразны, а после полной формулировки диагноза следует указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля (HbA_{1c}).

Усилия по оптимизации контроля гликемии по-прежнему остаются сложной задачей в управлении сахарным диабетом 1-го типа у детей и подростков. С целью оценки гликемического контроля и эффективности проводимого лечения у всех детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа исследование уровня HbA_{1c} следует проводить каждые 3 мес, а измерение концентрации глюкозы в крови при самоконтроле — от 6 до 10 раз в сутки (ранее определение уровня глюкозы в крови при самоконтроле рекомендовалось в среднем 4–6 раз в сутки): перед основными приемами пищи и через 2–3 ч после еды, перед сном и при пробуждении ночью, при физических нагрузках, при подозрении на гипогликемию и после ее купирования, во время интеркуррентных заболеваний. Измерение концентрации глюкозы в крови глюкометром может быть дополнено, но не полностью заменено, использованием непрерывного мониторинга уровня глюкозы в реальном времени или флеш-мониторинга уровня глюкозы, при этом частота измерения концентрации глюкозы в крови глюкометром может быть меньше.

Системы непрерывного мониторинга концентрации глюкозы в крови измеряют ее в интерстициальной жидкости непрерывно с частотой 5–15 мин с помощью устанавливаемых подкожно электродов (сенсоров). Особенность систем непрерывного мониторинга глюкозы в реальном времени состоит в наличии сигналов тревоги, которые активируются при достижении гликемией пороговых значений, прогнозировании этих значений, а также при достижении порогового уровня скорости изменения гликемии. Некоторые модели систем непрерывного мониторинга глюкозы в «реальном» времени передают данные об уровне глюкозы непосредственно на смартфон, откуда

они могут быть сохранены на сервере в сети Интернет и использованы для удаленного мониторинга. В свою очередь система флеш-мониторинга уровня глюкозы в крови не отображает данные автоматически, а только при «сканировании» — приближении на короткое расстояние сканера к датчику системы. Флеш-мониторинг уровня глюкозы в крови предоставляет информацию о текущем уровне, тенденции (направления и скорости) его изменения, график концентрации глюкозы в крови за последнее и предыдущее время. Однако данные флеш-мониторинга уровня глюкозы в случаях гипогликемии, быстрого изменения гликемии или если симптомы не соответствуют показателям системы должны быть верифицированы с помощью исследования концентрации глюкозы в крови с помощью глюкометра. Преимущества непрерывного мониторирования концентрации глюкозы в крови в реальном времени и флеш-мониторинга глюкозы состоят в нормализации уровня HbA_{1c} , снижении частоты развития гипогликемии, снижении вариабельности концентрации глюкозы в крови, уменьшении продолжительности состояния гипогликемии, увеличении времени в целевом диапазоне. Соответственно применение непрерывного мониторирования уровня глюкозы в крови следует рассмотреть у пациентов при HbA_{1c} выше индивидуального целевого показателя, тяжелых гипогликемиях (≥ 1 раза за последний год), высокой вариабельности концентрации глюкозы в крови независимо от уровня HbA_{1c} , частых эпизодах легкой гипогликемии, выраженном снижении качества жизни. Однако если пациент недостаточно использует непрерывное мониторирование глюкозы ($< 60\%$ времени), не проводит регулярно самоконтроль и не выполняет рекомендации лечащего врача, целесообразность его использования в такой ситуации сомнительна.

Осложнения. К настоящему времени проведено много исследований, неопровержимо свидетельствующих о роли гликемического контроля в профилактике развития специфических сосудистых осложнений, наиболее значимым из которых по праву считается исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [10].

Установлено, что формирование специфических осложнений нередко начинается уже в детском возрасте. Недостаточная компенсация сахарного диабета 1-го типа в первые годы заболевания может приводить к развитию тяжелых, малообратимых сосудистых осложнений в будущем. До последнего времени существовала неоднозначность и некоторая противоречивость подходов к диагностике, объему обследования и трактовке его результатов с целью выявления специфических осложнений сахарного диабета 1-го типа у детей.

В данных клинических рекомендациях четко обозначено начало скрининга всех осложнений сахарного диабета 1-го типа, который должен проводиться

ежегодно, начиная с возраста 11 лет, при длительности заболевания 2–5 лет. С целью своевременного выявления диабетической ретинопатии рекомендуются осмотр и консультации офтальмолога, диабетической нейропатии — осмотр и консультация невролога, которые определяют объем обследования с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и тяжелой непролиферативной ретинопатией и/или диабетическим макулярным отеком рекомендуются лазерокоагуляция и интравитреальное введение средств, препятствующих новообразованию сосудов — ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов. Патогенетических методов лечения диабетической нейропатии в клинических рекомендациях не предложено. Для диагностики диабетической нефропатии рекомендуется исследование уровня альбумина и креатинина в моче с оценкой соотношения альбумин/креатинин. Стойкая альбуминурия (протеинурия) определяется наличием изменений в двух или всех трех пробах мочи в течение периода от 3 до 6 мес и служит показанием к консультации нефролога и применению препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Сахарный диабет также относится к основным факторам, влияющим на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза артерий, при этом атеросклеротическое поражение крупных и средних артерий при сахарном диабете принято называть макроангиопатиями. Показано, что молодые больные с сахарным диабетом 1-го типа относятся к группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Сахарный диабет приводит к раннему развитию, увеличивает тяжесть, ухудшает течение, видоизменяет клинические проявления таких сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и заболевания артерий нижних конечностей.

С точки зрения риска развития и коррекции макрососудистых осложнений у детей с сахарным диабетом 1-го типа рекомендуется исследование уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов при диагностике заболевания, начиная с возраста 10–11 лет и затем один раз в 5 лет для своевременного выявления дислипидемии; измерение артериального давления ежегодно с целью диагностики артериальной гипертензии; проведение электрокардиографии в дебюте заболевания и далее по показаниям для исключения патологии сердца различного генеза. При высоком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности (выше 2,6 ммоль/л) рекомендуются улучшение метаболического контроля, изменения в питании (гипохолестериновая диета) и увеличение физической активности. Пациентам

с сахарным диабетом 1-го типа с диагностированным стабильным повышением артериального давления рекомендуется применение препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Важным направлением обследования детей с сахарным диабетом 1-го типа, помимо диагностики специфических осложнений, является исключение или подтверждение наличия коморбидных состояний. В данных клинических рекомендациях особое внимание уделено выявлению аутоиммунной патологии щитовидной железы, в связи с чем рекомендуется исследование уровня тиреотропного гормона, свободного Т4, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при первичной диагностике сахарного диабета и в дальнейшем регулярно каждые 2 года, а также проведение ультразвукового исследования щитовидной железы и паращитовидных желез в дебюте заболевания и затем по показаниям. С целью скрининга на целиакию рекомендуется исследование уровня антител к тканевой трансглутаминазе или/и эндомизину (IgA или IgG при дефиците IgA) при диагностике сахарного диабета 1-го типа, затем через 2–5 лет.

К острым осложнениям с высоким риском развития критического состояния при сахарном диабете 1-го типа относятся диабетический кетоацидоз и гипогликемия.

Диабетический кетоацидоз — острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы и концентрации кетоновых тел в крови, появлением их в моче и развитием метаболического ацидоза, сопровождающаяся различной степени нарушениями сознания или протекающая без них и требующая экстренной госпитализации больного. Основным фактором развития диабетического кетоацидоза служит дефицит инсулина, причинами которого могут быть инфекция, травма, эмоциональный стресс, погрешности в инсулинотерапии и нераспознанное нарушение подачи инсулина у пациентов, использующих инсулиновую помпу, а также позднее обращение за медицинской помощью, особенно при впервые диагностированном заболевании. В 2020 г. появились первые публикации, посвященные анализу заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа у детей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. В настоящее время однозначного ответа на изменение тренда заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа у детей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 нет, однако многие медицинские центры, оказывающие помощь детям, больным сахарным диабетом, отметили, что при манифестации сахарного диабета 1-го типа увеличилось количество госпитализированных пациентов с диабетическим кетоацидозом и среди них — с тяжелым диабетическим кетоацидозом [11–13].

Клиническая картина диабетического кетоацидоза включает обезвоживание, тахикардию, тахипноэ, глубокое дыхание, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, тошноту и/или рвоту, боль в животе, ухудшение зрения, спутанность сознания, сонливость, прогрессирующее снижение уровня сознания вплоть до комы. У пациентов с диабетическим кетоацидозом для оценки уровня сознания рекомендуется использовать шкалу Глазго. К биохимическим критериям диагностики диабетического кетоацидоза относятся гипергликемия >11 ммоль/л, pH в венозной крови $<7,3$ или бикарбонат сыворотки <15 ммоль/л, кетонемия (бета-гидроксibuтират в крови ≥ 3 ммоль/л) или кетонурия ($\geq 2+$).

Лечение диабетического кетоацидоза включает регидратацию, введение инсулина, устранение электролитных нарушений, борьбу с ацидозом, общие мероприятия, лечение состояний, вызвавших диабетический кетоацидоз, и должно проводиться в медицинских организациях, имеющих в своей структуре отделение анестезиологии-реанимации или блок (палату) реанимации и интенсивной терапии и обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение детей [14]. Однако в некоторых ситуациях до перевода в специализированный стационар в лечении пациентов с диабетическим кетоацидозом принимают участие педиатры, лучше при консультативной помощи (по телефонной связи) с врачом, обладающим экспертными знаниями в области лечения диабетического кетоацидоза.

При расчете количества вводимой жидкости можно ориентироваться на суточную возрастную физиологическую потребность: в возрасте до 1 года — 120–140 мл/кг, в возрасте 2 лет — 115–125 мл/кг, в возрасте 5 лет — 90–100 мл/кг, в возрасте 10 лет — 70–85 мл/кг, в возрасте 14 лет — 50–60 мл/кг, в возрасте 18 лет — 40–50 мл/кг. К рассчитанной физиологической потребности в зависимости от степени дегидратации добавляют 25–50 мл/кг/сут. В первые 8 ч вводят примерно 50% рассчитанного объема, в течение остальных 16 ч — оставшиеся 50%. В случае выраженных нарушений периферического кровообращения терапию начинают с болюса 0,9% раствора хлорида натрия 10–20 мг/кг в течение 30–60 мин. Рекомендуется у пациентов с диабетическим кетоацидозом проведение инфузионной терапии растворами кристаллоидов. Когда уровень глюкозы в крови снизится до 14–17 ммоль/л, к вводимым растворам следует добавить 5% (10%) раствора глюкозы. К вводимому раствору в отсутствие гиперкалиемии добавляют раствор KCl из расчета 40 ммоль на 1 л жидкости (1 мл 7,5% раствора KCl = 1 ммоль).

Инсулинотерапию начинают с 0,05–0,1 ед/кг/ч в виде постоянной инфузии инсулинов короткого действия или их аналогов в течение 1–2 ч после начала терапии возмещения жидкости до разрешения диабетического кетоацидоза с последующей

коррекций. Введение бикарбоната не рекомендуется за исключением лечения гиперкалиемии, угрожающей жизни, или тяжелого кетоацидоза ($\text{pH} < 6,9$) с признаками нарушения сократимости сердечной мышцы.

Для контроля эффективности лечения и предупреждения развития осложнений диабетического кетоацидоза необходимо осуществлять постоянный мониторинг клинико-лабораторных показателей, в том числе ежедневно исследовать уровень глюкозы в крови.

Гипогликемия. В детском возрасте у больных сахарным диабетом 1-го типа существует высокий риск развития гипогликемических реакций, в большинстве случаев препятствующих оптимальной компенсации углеводного обмена. В настоящее время гипогликемия у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, классифицируется в зависимости от концентрации глюкозы в крови и клинической картины по уровням: уровень 1 — концентрация глюкозы в плазме от 3,0 до 3,9 ммоль/л (с симптомами или без таковых) указывает на риск развития гипогликемии и обуславливает необходимость начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов; уровень 2 — концентрация глюкозы в плазме $< 3,0$ ммоль/л (с симптомами или без них) — клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования; уровень 3 — тяжелая гипогликемия, определяется как событие с тяжелыми когнитивными нарушениями (включая кому и судороги), требующее помощи другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или других корректирующих действий.

Основная причина гипогликемии — избыток инсулина по отношению к поступлению углеводов с пищей или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (при интенсивной физиче-

ской нагрузке). Клиническая картина гипогликемии складывается из вегетативных (сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, мидриаз, тошнота, сильный голод, беспокойство, тревога, агрессивность) и нейрогликопенических симптомов (слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; возможны судороги и другие неврологические симптомы).

Лечение гипогликемии, не требующей посторонней помощи, заключается в приеме 1–2 ХЕ быстро усваиваемых углеводов: сахар (2–4 куса по 5 г, лучше растворить), или мед/варенье (1–1,5 столовых ложки), или 100–200 мл фруктового сока, или 100–200 мл лимонада на сахаре, или 4–5 больших таблеток глюкозы (по 3–4 г), или 1–2 тубы с углеводным сиропом (по 10 г углеводов). Если через 15 мин гипогликемия не купируется, повторить лечение. У детей с тяжелой гипогликемией рекомендуется введение декстрозы (10% раствор 2–3 мг/кг массы тела внутривенно) или введение глюкагона (1 мг при массе тела ≥ 25 кг или 0,5 мг при массе тела < 25 кг подкожно или внутримышечно).

Заключение

Подводя общий итог, следует подчеркнуть, что внедрение новых технологий в диагностику и терапию сахарного диабета 1-го типа у детей требует регулярного обновления знаний и навыков у специалистов, к которым относятся детские эндокринологи и педиатры, непосредственно оказывающие помощь пациентам. С этой точки зрения клинические рекомендации служат важным инструментом согласованных взглядов и действий детских эндокринологов и педиатров, от которых напрямую зависит повышение качества оказания медицинской помощи детям с сахарным диабетом 1-го типа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». [Federal Law of December 25, 2018 № 489-FZ «On Amendments to Article 40 of the Federal Law» On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation «and the Federal Law» On the Basics of Health Protection of Citizens in the Russian Federation «on Clinical Recommendations». (in Russ.)]
2. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., Липтев Д.Н., Кураева Т.Л., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1-го типа у детей». Сахарный диабет. 2020; 23(1): 4–40. [Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepina O.B., Liptev D.N., Kuraeva T.L., Majorov A.Yu. et al. Clinical guidelines diabetes mellitus type 1 in childhood. Saharnyj diabet. 2020; 23(1): 4–40. (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM23S1
3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014; 7–40. [Federal clinical guidelines (protocols) on management of children with endocrine pathology. Editors I.I. Dedov i V.A. Peterkova. M.: Praktika, 2014; 7–40. (in Russ.)]
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019;22(1): 1–145. [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov (9th edition). Saharnyj diabet. 2019;22(1S):1–145. (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM221S1

5. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В. Программа помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо». Проблемы эндокринологии 2015; 61(2): 50–54. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Karpushkina A.V. Charity Program «Alfa-Endo» for children with endocrine disease. Endocrinology problems 2015; 61(2): 50–54. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl201561250-54
6. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 11.08.2021
7. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Котешкова О.М., Мисникова И.В., Черникова Н.А. Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета. Методическое руководство. Москва: ООО «АРТИНФО», 2018; 64. [Mayorov A.Y., Melnikova O.G., Koteschkova O.M., Misnikova I.V., Chernikova N.A. Injection and Infusion Technique in the Treatment of Diabetes Mellitus. Metodicheskoe rukovodstvo. Moscow: ООО «ARTINFO», 2018; 64. (in Russ.)]
8. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг». [Order of the Government of the Russian Federation of December 31, 2018 № 3053-r «On approval of the lists of medical devices implanted into the human body in the provision of medical care under the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens and prescriptions for medical devices when providing a set of social services» (in Russ.)]
9. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. Сахарный диабет. 2010; 13 (5):1–8. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Kuraeva T.L. Russian consensus on the treatment of diabetes mellitus in children and adolescents. Saharnyj diabet. 2010; 13(5): 1–8. (in Russ.)] DOI: 10.14341/2072-0351-6048
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14): 977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
11. Rabbone I., Schiaffini R., Cherubini V., Maffei C., Scaramuzza A. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? Diabetes Care 2020; 43(11): 2870–2872. DOI: 10.2337/dc20-1321
12. Tittel S.R., Rosenbauer J., Kamrath C., Ziegler J., Reschke F., Hammersen J. et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? Diabetes Care 2020; 43: e172–e173 DOI: 10.2337/dc20-1633
13. Unsworth R., Wallace S., Olive N.S., Yeung S., Kshirsagar A., Naidu H. et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. Diabetes Care 2020; 43: e170–e171 DOI: 10.2337/dc20-1551
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. №908н (в ред. приказа Министерства здравоохранения РФ от 25.03.2014 №132н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология». [RF Ministry of health and social development Order from November 12, 2012, №908n in revision of RF Ministry of health and social development Order from March 25, 2014 №132n «About the statement of a medical care for the children's endocrinology profile» (in Russ.)]

Поступила: 08.02.21

Received on: 2021.02.08

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.

Эхографические особенности структур головного мозга у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в сопоставлении с клинической картиной

А.К. Миронова¹, И.М. Османов¹, К.В. Ватолин², О.А. Милованова², М.Г. Самигулина¹,
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

Echographic features of brain structures in children born with very low and extremely low body weight, in comparison with the clinical picture

A.K. Mironova¹, I.M. Osmanov¹, K.V. Vatolin², O.A. Milovanova², M.G. Samigulina¹,
O.A. Komissarova

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

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

³Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

Незрелость структур головного мозга глубоконедоношенных детей обуславливает особенности эхографической картины при рождении, а также в нео- и постнеонатальном периоде. В статье представлен анализ результатов ультразвуковых исследований головного мозга (от рождения до 18 мес скорректированного возраста) в сопоставлении с клинико-лабораторными данными 489 глубоконедоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Сопоставление данных нейросонографии и результатов клинического обследования свидетельствуют, что эхографическая картина структур головного мозга глубоконедоношенных детей может отличаться от таковой у доношенных детей и в отсутствие неврологических проявлений не требует медикаментозной коррекции. Среди основных эхографических особенностей наиболее характерны умеренная дилатация подболоочечных пространств, боковых желудочков и цистерн мозга на протяжении первых лет жизни. Внутривентрикулярные кровоизлияния у глубоконедоношенных детей встречаются с высокой частотой, при этом внутривентрикулярные кровоизлияния III степени, а также перивентрикулярная и диффузная лейкомаляция служат прогностически неблагоприятными факторами, приводящими к развитию выраженного неврологического дефицита.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, головной мозг, ультразвуковая диагностика.

Для цитирования: Миронова А.К., Османов И.М., Ватолин К.В., Милованова О.А., Самигулина М.Г., Комиссарова О.А. Эхографические особенности структур головного мозга у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в сопоставлении с клинической картиной. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 66:(5): 118–126. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-118-126

Immature brain structures of very premature infants determine the features of the echographic picture at birth, as well as in the neo- and postneonatal period. The article presents an analysis of the results of ultrasound studies of the brain (from birth to 18 months of corrected age) in comparison with the clinical and laboratory data of 489 very premature infants born with very low and extremely low body weight. The comparison of neurosonographic data and the results of clinical examination indicate that the echographic picture of the brain structures of very premature infants may differ from that of the mature infants and it does not require medical correction in the absence of neurological manifestations. The most characteristic echographic features in the first years of life are moderate dilatation of the intrathecal spaces, lateral ventricles and cisterns of the brain. Intraventricular hemorrhages in deeply premature infants occur with a high frequency, while degree III intraventricular hemorrhages, as well as periventricular and diffuse leukomalacia, are prognostically unfavorable factors leading to the development of severe neurological defects.

Key words: deeply premature babies, very low body weight, extremely low body weight, brain, ultrasound diagnostics.

For citation: Mironova A.K., Osmanov I.M., Vatolin K.V., Milovanova O.A., Samigulina M.G., Komissarova O.A. Echographic features of brain structures in children born with very low and extremely low body weight, in comparison with the clinical picture. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 118–126 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-118-126

© 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: dr_mironova1985@mail.ru

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой

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

125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Ватолин Константин Владимирович — д.м.н., проф. кафедры лучевой диагностики детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

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

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Комиссарова Ольга Андреевна — клинический психолог, магистр кафедры «Социальной и дифференциальной психологии» Российского университета дружбы народов

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Глубоко- и экстремально недоношенные дети, родившиеся с очень низкой (менее 1500 г) и экстремально низкой (менее 1000 г) массой тела составляют группу риска развития различных неврологических осложнений. Эхографическая картина головного мозга глубоконедоношенного ребенка имеет ряд особенностей, обусловленных выраженной незрелостью структур головного мозга [1–3]. Наиболее клинически значимые структурные изменения отмечаются у экстремально недоношенных детей (сроком гестации менее 28 нед), а их выраженность прямо пропорциональна сроку гестации при рождении. Несмотря на то что в среднем число детей, родившихся раньше срока, по данным международной статистики в разных странах варьирует от 7 до 15% (в Российской Федерации в 2019 г. – 89,7 тыс. (6,1%) детей родились недоношенными по данным Роскомстата, 2020 г.), процент экстремально (ранее 28 нед гестации) и глубоконедоношенных (ранее 32 нед гестации) детей невелик и составляет менее 2% от всех новорожденных (табл. 1) [4].

На протяжении первого года жизни эхографическая картина головного мозга глубоконедоношенных детей претерпевает значительные изменения и может отличаться от таковой у доношенного ребенка. В ряде случаев незнание структурных особенностей у глубоконедоношенных детей приводит к несвоевременной диагностике или, наоборот, к гипердиагностике заболеваний нервной системы и, как результат, – к необоснованному назначению медикаментозной терапии.

Для выявления эхографических структурных особенностей головного мозга глубоко- и экстремально недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на базе неонатального комплекса ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ» (отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделение для недоношенных детей, Центр восстановительного лечения детей до 3 лет) нами проведен анализ клинической симптоматики и эхографической картины головного мозга пациентов данной группы. Период наблюдения составил 2015–2020 гг.

Таблица 1. Частота рождения недоношенных детей в зависимости от срока гестации

Table 1. The frequency of occurrence of premature babies, depending on the gestational age at birth

Гестационный возраст при рождении, нед	Число детей в год	
	абс.	%
37 и более	120 млн	89,3
32–36,99	5 млн	9
28–31,99	1,6 млн	1,2
Менее 28	780 тыс.	0,5

Характеристика детей и методы исследования

В ходе динамического наблюдения нами проведена ультразвуковая диагностика головного мозга 489 глубоко- и экстремально недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Полученные данные сопоставлены с результатами оценки соматического и психомоторного развития данной группы детей до 36 мес жизни, а также с результатами других лучевых методов исследования.

По гендерному признаку отмечено незначительное преобладание мальчиков – 258 (53%) по сравнению с девочками – 231 (47%). Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 214 (44%) экстремально недоношенных детей с гестационным возрастом менее 28 нед, во 2-ю группу – 275 (56%) детей с гестационным возрастом от 28 до 32 нед.

Всем детям проводили нейросонографию с доплерографией сосудов головного мозга с момента рождения и затем в динамике до достижения 12 мес скорректированного возраста, а при наличии структурных изменений головного мозга – до достижения 18 мес скорректированного возраста. Регулярность повторных ультразвуковых исследований головного мозга определялась клинической симптоматикой, но была не реже 1 раза в месяц.

Исследование проводили на ультразвуковых аппаратах GE Logiq e, микроконвексным датчиком 8C-RS 4,2–11,0 МГц, линейным датчиком 9L-RS с частотой сканирования 3,0–9,0 МГц, Philips EPIQ7 линейным датчиком 5–18 МГц, секторным датчиком с частотой сканирования 1–5 МГц.

В качестве акустических окон у всех детей использовали большой, переднебоковой и заднебоковой роднички. Через большой родничок оценивали по 4 парасагиттальных сечения с каждой стороны, сагиттальное и 6 коронарных сечений. При транскраниальном сканировании, устанавливая датчик несколько выше переднебокового родничка, оценивали 3 аксиальных сечения: на уровне среднего мозга, через III желудочек и зрительные бугры и на уровне тел боковых желудочков. Через заднебоковой родничок оценивали IV желудочек и мозжечок. При необходимости использовали и другие акустические окна.

Клинико-неврологическое обследование проводили с помощью шкалы глобальных моторных функций GMFCS (Cross Motor Function Classification System, Palisano et al, 1997); оценку моторного и психоречевого развития ребенка осуществляли с использованием календарного метода (2012 г.).

Результаты

При нейросонографии у всех 489 (100%) детей в возрасте 3–10 сут жизни были выявлены признаки незрелости структур головного мозга, выраженность которых была прямо пропорциональна степени незрелости: слабое развитие рисунка борозд и извилин,



Рис. 1. Данные фронтального сканирования, визуализируются признаки глубокой незрелости структур головного мозга экстремально недоношенного младенца.

а — ребенок сроком 27 нед гестации: гладкая поверхность теменной, затылочной и височных долей, широко открытая Сильвиева щель, недоразвитие островковой области; б, в — ребенок сроком гестации 28 нед: широкая полость прозрачной перегородки, слабое развитие рисунка борозд и извилин.

Fig. 1. Frontal scanning data, signs of deep immaturity of the brain structures of an extremely premature baby are visualized.

а — baby 27 weeks of gestation: smooth surface of the parietal, occipital and temporal lobes, wide-open Sylvian fissure, underdevelopment of the insular region; б, в — child with a gestation period of 28 weeks: a wide cavity of pellucid septum, weak development of the pattern of furrows and convolutions.

наличие эмбриональных полостей (полость прозрачной перегородки, полость Верге), широкие ликворные пространства, повышение эхогенности в перивентрикулярных отделах, широкие субарханоидальное пространство и Сильвиева борозда за счет недостаточно сформированных структур мозга (рис. 1). Размер большой цистерны мозга (с. magna) в возрасте 3–10 сут жизни у глубоконедоношенных детей составлял 4–10 мм и был прямо пропорционален степени недоношенности. В возрасте 3–4 мес жизни признаки незрелости структур головного мозга отсутствовали у 469 (96%) детей обеих групп. К 3–4 мес жизни эхогенность перивентрикулярных отделов у всех 489 (100%) детей была не изменена. У 8 (4%) пациентов 1-й группы и 5 (2%) 2-й группы к 12 мес скорректированного возраста сохранялась открытая полость прозрачной перегородки.

В возрасте 3–10 сут жизни подбололочные пространства у глубоко- и экстремально недоношенных детей не превышали 2–4 мм (синокортикальный размер) по конвексимальной поверхности и по ходу межполушарной щели (рис. 2, а). В возрасте 4–7 мес у 42% детей 1-й группы и у 36% 2-й группы отмечалась дилатация подбололочных пространств: по конвексимальным поверхностям больших полушарий и синокортикальный размер составлял 6–11 мм, размер межполушарной щели — 6–10 мм (рис. 2, б). В возрасте 12 мес скорректированного возраста дилатация подбололочных пространств сохранялась у 17 (8%) детей 1-й группы и у 13 (5%) детей 2-й группы.

Ширина лобных рогов и высота тел боковых желудочков существенно не отличались у новорожденных с различным гестационным возрастом (25–42 нед), составляя 0–4 мм. Сагиттальный размер затылочных рогов у детей обеих групп в возрасте 3–10 сут жизни варьировал от 9 до 19 мм. Размеры III и IV желудочков составляли 0–2 мм для ширины III желу-

дочка, 4–7 мм для ширины IV желудочка и 1–4 мм для переднезаднего его размера.

К возрасту 3–4 мес жизни (0–1 мес скорректированного возраста) у 81 (38%) ребенка 1-й группы и у 80 (29%) детей 2-й группы отмечалась изолированная умеренная дилатация боковых желудочков: в области передних рогов до 5–10 мм, в области тела 4–7 мм, в области затылочных рогов до 16–24 мм (рис. 3). В возрасте 12 мес скорректированного возраста дилатация боковых желудочков сохранялась, превышая нормальные показатели на 4–6 мм у 48 (22%) детей 1-й группы и у 32 (11%) детей 2-й группы.

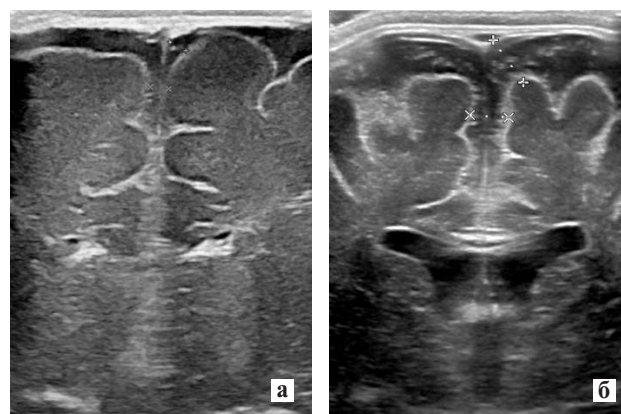


Рис. 2. Данные фронтального сканирования у ребенка со сроком гестации 29 нед.

а — в возрасте 1 мес подбололочные пространства не расширены; б — в возрасте 4 мес жизни умеренная дилатация подбололочных пространств по конвексимальной поверхности и по ходу межполушарной щели.

Fig. 2. Frontal scanning data in a child with a gestation period of 29 weeks.

а — at the age of 1 month the subshell spaces are not expanded; б — at the age of 4 months of life there is a moderate dilation of the subshell spaces along the convex surface and along the interhemispheric fissure.

Изолированная не прогрессирующая дилатация подболоочечных пространств не сопровождалась изменениями в неврологическом статусе у 81 (38%) ребенка 1-й группы и у 80 (29%) детей 2-й группы. Изолированное расширение боковых желудочков не более 4–5 мм от нормы не приводило к формированию тонусных и двигательных нарушений. Сочетание дилатации боковых желудочков (менее 4–5 мм

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

Данные нейросонографии	1-я группа (ЭН <28 нед гестации) n=214	2-я группа (ГН 28–31 нед гестации) n=275
ВЖК I степени	57 (27%)	61 (22%)
ВЖК II степени	20 (9%)	18 (18%)
ВЖК III степени	10 (5%)	6 (6%)
Всего ВЖК	87 (41%)	101 (37%)

Примечание. ЭН — экстремально недоношенные; ГН — глубоко-недоношенные; ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния.

от нормы) и подболоочечных пространств без тенденции к нарастанию не сопровождалась двигательными нарушениями и не требовали назначения медикаментозной терапии.

Внутрижелудочковые кровоизлияния. Геморрагическое поражение головного мозга в обеих группах было примерно одинаковым: в 1-й группе встречалось у 87 (41%) детей, во 2-й группе — у 101 (37%) ребенка (рис. 4, а). При этом в 1-й группе число внутрижелудочковых кровоизлияний III степени было практически в 2 раза больше: в 1-й группе — 10 (11%), во 2-й группе — 6 (6%; рис. 4, а–в). В табл. 2 представлена частота внутрижелудочковых кровоизлияний обеих групп в зависимости от тяжести поражения.

Тромботические массы в просвете боковых желудочков после перенесенных внутрижелудочковых кровоизлияний II–III степени не визуализируются к возрасту 4±2,5 мес жизни.

Признаки перивентрикулярной или диффузной лейкомаляции были отмечены у 42 (20%) детей 1-й группы и у 49 (18%) 2-й группы и чаще всего сочетались с тяжелыми формами внутрижелудочковых кровоизлияний (кровоизлияния III степени; рис. 5).



Рис. 3. Эхограммы ребенка со сроком гестации 27 нед. а — в возрасте 1 мес боковые желудочки не расширены; б — в возрасте 4 мес жизни умеренная дилатация боковых желудочков.

Fig. 3. Echograms of a child with a gestation period of 27 weeks. а — at the age of 1 month, the lateral ventricles are not dilated; б — at the age of 4 months of life there is moderate dilation of the lateral ventricles.

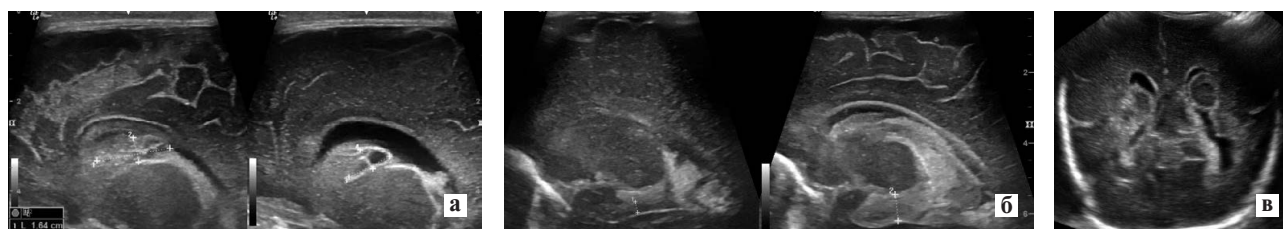


Рис. 4. Данные сканирования детей со сроком гестации менее 28 нед.

а — парасагитальное сканирование, признаки субэпендимального кровоизлияния I степени в стадии лизирования; б — парасагитальное сканирование, в просвете боковых желудочков определяются тромбатические массы (кровоизлияние II степени); в — фронтальное сканирование; в просвете боковых желудочков определяются тромбатические массы с распространением в ткани мозга (кровоизлияние III степени, геморрагическое пропитывание).

Fig. 4. Scanning data of children with a gestation period less than 28 weeks.

а — parasagittal scanning, subependymal hemorrhage in the lysis stage (intraventricular hemorrhage I); б — parasagittal scanning, thrombotic masses are determined in the lumen of the lateral ventricles (intraventricular hemorrhage II); в — frontal scanning, thrombotic masses with spread in the brain tissue are determined in the lumen of the lateral ventricles (intraventricular hemorrhage III, hemorrhagic impregnation).

В возрасте 3–4 мес жизни лейкомаляционные кисты начинают спадаться и перестают визуализироваться при нейросонографии. Так, в возрасте 3–5 мес жизни при ультразвуковом исследовании головного мозга у всех обследованных детей, перенесших перивентрикулярную или диффузную лейкомаляцию, кистозные изменения не визуализировались.

Таким образом, по нашим данным, в процессе динамического наблюдения за детьми обеих групп получены следующие результаты:

– внутрижелудочковые кровоизлияния I имеют благоприятный исход в 100% случаев: в 1-й группе у 57 (27%) детей, во 2-й группе у 61 (22%);

– внутрижелудочковые кровоизлияния II примерно у 1/3 детей обеих групп (36% детей 1-й группы и 29% детей 2-й группы) сопровождаются в дальнейшем выраженными двигательными нарушениями (поставлен диагноз детский церебральный паралич/GMFCFS I–II уровень);

– внутрижелудочковые кровоизлияния III, перивентрикулярная или диффузная лейкомаляция – прогностически самые неблагоприятные факторы, приводящие к развитию грубого неврологического дефицита (детский церебральный паралич, GMFCFS III–V уровень, выраженной задержки психоречевого развития, эпилепсии, поражению зрительных путей).

В возрасте 5–6 мес жизни (2–3 мес скорректированного возраста) у 34 (16%) детей 1-й группы и 66 (24%) детей 2-й группы было отмечено появление анэхогенного округлого образования позади III желудочка в области цистерны четверохолмия (рис. 6). Данное образование во всех случаях было аваскулярным при цветовом доплеровском картировании и сохранялось в процессе последующего динамического наблюдения вплоть до 24–30 мес скорректированного возраста при ультразвуковом исследовании головного мозга через транскраниальный доступ.

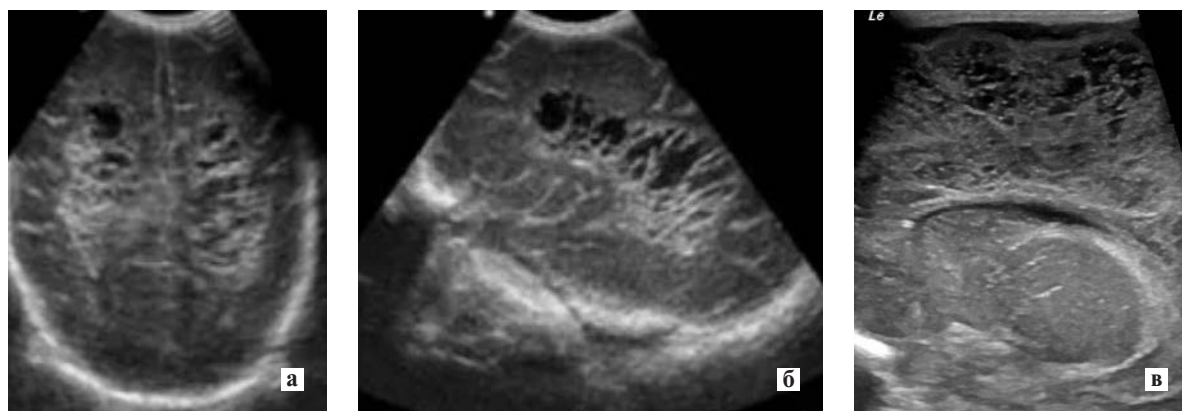


Рис. 5. Данные фронтального (а) и парасагитального (б) сканирования у ребенка в возрасте 32 сут жизни (родился на сроке 29 нед): признаки перивентрикулярной лейкомаляции, стадия кистозной дегенерации, в перивентрикулярных зонах полушарий видны множественные сливные лейкомаляционные кисты. Данные парасагитального сканирования (в) ребенка в возрасте 46 сут жизни (родился на сроке 26 нед гестации) – диффузная лейкомаляция, стадия кистозной дегенерации, крупные множественные сливные кисты в белом веществе полушарий.

Fig. 5. Frontal (a) and parasagittal (b) brain scan of a child aged 32 days of life (born at 29 weeks) – periventricular leukomalacia, stage of cystic degeneration, in the periventricular zones of the hemispheres, multiple draining leukomalacic cysts are visible. Parasagittal (v) brain scan of a child at the age of 46 days of life (born at 26 weeks of gestation) – diffuse leukomalacia, stage of cystic degeneration, large multiple drain cysts are located in the white matter of the hemispheres.

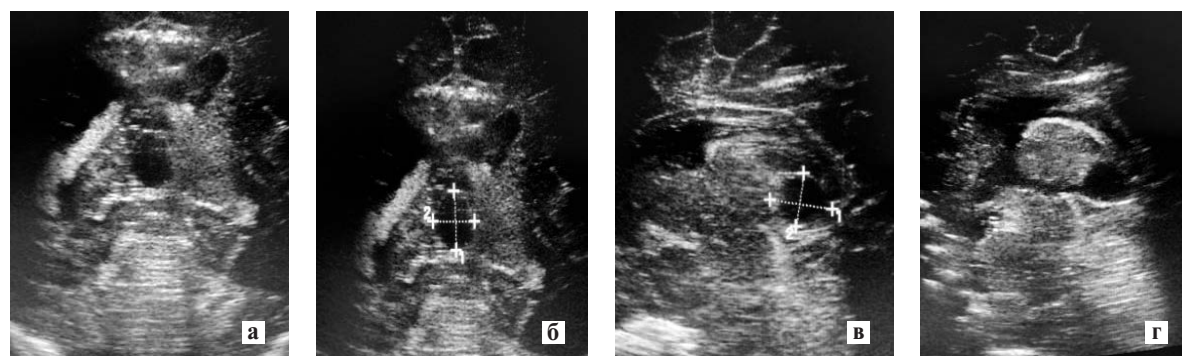


Рис. 6. Данные фронтального (а, б) и парасагитального (в, г) сканирования детей со сроком гестации менее 28 недель в возрасте 6 месяцев жизни: определяется кистозная структура позади третьего желудочка, в области цистерны четверохолмия.

Fig. 6. Frontal (a, b) and parasagittal (v, r) brain scan of children with a gestation period of less than 28 weeks at the age of 6 months of life: the cystic structure is determined behind the third ventricle, in the area of the cistern of the quadrilateral.

Обсуждение

Одно из важных условий качественного проведения ультразвукового исследования головного мозга, особенно у глубоко- и экстремально недоношенных детей, — использование различных акустических окон, что позволяет сделать осмотр максимально информативным [1–3, 5–8]. Традиционная чрезродничковая нейросонография позволяет визуализировать лишь ограниченную часть внутричерепного пространства, причем чем меньше размеры большого родничка, тем меньше зона визуализации. У глубоко- и экстремально недоношенных детей большой родничок составляет менее 1 см. Сочетание чрезродничковой и транскраниальной нейросонографии позволяет визуализировать все внутричерепное пространство.

Среди ведущих признаков незрелости структур головного мозга у глубоко- и экстремально недоношенных детей можно выделить значительное обеднение рисунка борозд и извилин (вплоть до практического полного отсутствия при рождении ранее 25–26 нед гестации), недостаточно дифференцированный рейлев островок. При сопоставлении ультразвуковой картины головного мозга экстремально недоношенного новорожденного с последовательностью развития основных борозд головного мозга у плода на сроке 25 нед визуализируются поясная и теменно-затылочная борозды, на 25–26-й неделе — шпорная, на 26–27-й — околomoзoлистая, на 27–28-й — обонятельные, на 28-й — круговая борозда островка, в 28–29 нед — верхняя височная, в 29–30 нед — короткие и длинные борозды островка, в 34–35 нед — нижняя височная и верхнелобная борозды, в 36–37 нед — орбитальные [1, 2, 8, 9].

Наличие широкой полости прозрачной перегородки и полость Верге также свидетельствуют о незрелости, так как их облитерация начинается после 24-й недели гестации в направлении сзади наперед. Таким образом, у детей, родившихся ранее 25 нед, обе полости хороши визуализируются [1, 2, 4, 8, 9]. При этом у глубоконедоношенных детей отмечается тенденция к более позднему закрытию полости прозрачной перегородки, так, к скорригированному возрасту 1 мес, по результатам нашего исследования, у 317 (65%) детей полость прозрачной перегородки была более 3 мм. При этом следует отметить, что отсутствие облитерации полости Верге к доношенному сроку не является патологическим признаком; размер мозжечка соответствует при рождении гестационному возрасту и впоследствии размеры его увеличиваются пропорционально размерам пренатального развития [8, 10].

Размер подболоочечных пространств на момент рождения у глубоконедоношенных детей может быть шире за счет морфологической незрелости, особенно в затылочных отделах, что обусловлено физиологическими особенностями созревания структур голов-

ного мозга, при этом, по нашим результатам, размеры подболоочечных пространств у детей, родившихся начиная с 25-й недели гестации, не превышали 4 мм [1, 2, 4, 8]. В возрасте 4–7 мес у многих пациентов отмечалась дилатация подболоочечных пространств (в 29% случаев изолированное), по конвексительным поверхностям больших полушарий синокортикальный размер составлял 6–11 мм, размер межполушарной щели — 6–10 мм при норме менее 4 мм. Данная дилатация не сопровождалась клиническими проявлениями и не требовала лечения. По мнению ряда авторов, у глубоконедоношенных детей это связано с неравномерным ростом костей черепа и структур головного мозга [11–13]. В 12 мес скорригированного возраста изолированная дилатация подболоочечных пространств отмечалась в 6% случаев и не сопровождалась неврологической симптоматикой.

По данным литературы, недоношенность принципиально не влияет на размер желудочковой системы [8, 9]. При этом важно, что для глубоконедоношенных детей типичен больший сагиттальный размер затылочных рогов боковых желудочков, что также связано с морфологической незрелостью. Это объясняет целесообразность измерения затылочных рогов во фронтальном сечении, как при пренатальном ультразвуковом исследовании головного мозга, при котором данный размер не должен превышать 1 см. По нашим данным и результатам, представленным другими авторами, ширина лобных рогов и высота тел боковых желудочков существенно не различались у новорожденных с различным гестационным возрастом (25–42 нед), составляя 0–4 мм [8]. Асимметрия лобных рогов, не превышающая 2 мм, рассматривалась нами как вариант нормы. Сагиттальный размер затылочных рогов у экстремально- и глубоконедоношенных детей (со сроком гестации менее 32 нед) составлял 11–23 мм.

Отмечено, что размеры III и IV желудочков у глубоконедоношенных детей в среднем 0–2 мм для ширины III желудочка, 4–7 мм для ширины IV желудочка и 1–4 мм для его переднезаднего размера, что сопоставимо с результатами исследований других авторов [4, 8]. К возрасту 3–4 мес (0–1 мес скорригированного возраста) у 29–38% детей, родившихся глубоконедоношенными, размеры боковых желудочков увеличивались (более 4 мм — норма для доношенных детей). При дальнейшем динамическом обследовании с помощью нейросонографии, которая проводилась детям Центра восстановительного лечения в среднем до 1 года 6 мес — 1 года 8 мес, у 11–22% детей умеренная дилатация боковых желудочков сохранялась, превышая норму на 4–6 мм. При этом у 17% изолированная умеренная дилатация боковых желудочков была единственным отклонением, при котором клинические изменения не отмечены. Размер большой цистерны мозга вариабелен как у плодов III триместра беременности, так и у доношенных новорожденных

детей, у которых средние размеры составляют 4–5 мм; у недоношенных детей размеры большой цистерны мозга варьируют в зависимости от срока гестации и могут достигать 10 мм и более.

Герминативный матрикс, располагающийся в области стенок боковых и III желудочков, служит структурой, продуцирующей нейробласты и глиобласты. К постконцепциональному возрасту 36 нед герминативный матрикс у большинства детей инволюционирует, хотя в некоторых случаях может сохраняться в остаточном виде. Возможность визуализации герминативного матрикса при нейросонографии спорная, однако существует мнение, что у глубоко-недоношенных новорожденных герминативный матрикс может быть оценен при нейросонографии в виде вытянутой овальной структуры, лежащей над головкой хвостатого ядра кпереди от таламокаудальной вырезки [14, 15].

Высокий риск возникновения внутрижелудочковых кровоизлияний (60–67% по данным нашего исследования) у глубоконедоношенных детей связывают в том числе с переполнением кровью незрелых сосудов герминального матрикса, особенно в субэпендимальных зонах затылочных рогов боковых желудочков мозга, за счет гиперперфузии в бассейнах передней мозговой и средней мозговой артерий, чему способствует снижение скорости оттока крови по вене Галена [16–18].

Кроме того, для эхографической картины головного мозга глубоконедоношенных новорожденных характерно билатеральное диффузное повышение эхогенности базальных ганглиев, и по мнению ряда авторов, оно отражает естественный процесс созревания серого вещества подкорковых структур и анатомически коррелируют с миграцией нейронов [8, 15]. В 1991 г. в своем исследовании С.М. Воеводин и О.Е. Озерова [14] сравнили эхогенность хвостатого ядра и таламуса у недоношенных новорожденных. В 25–26 нед гестации эхогенность хвостатого ядра была выше, чем таламуса, а в 27–32 нед эхогенность обеих структур становилась одинаковой. В большинстве случаев после 33 нед и вплоть до доношенного срока хвостатое ядро имело более низкую эхогенность, чем таламус. Таким образом, указанные параметры могут служить своеобразным маркером для определения соответствия развития головного мозга недоношенного ребенка гестационному возрасту. Интенсивность эхогенности этих областей ниже, чем эхогенность сосудистых сплетений головного мозга. Уменьшение интенсивности эхогенности перивентрикулярных областей по мере роста недоношенного ребенка отражает процесс созревания белого вещества головного мозга [9].

Сложно недооценивать влияние гипоксии на мозг глубоконедоношенных детей. Гипоксически-ишемические изменения вещества головного мозга у глубоконедоношенных новорожденных также про-

являются выраженным повышением эхогенности перивентрикулярных отделов, а также базальных ганглиев, однако изменения носят значительно более интенсивный характер и практически сопоставимы с эхогенностью сосудистых сплетений [5]. Гипоксически-ишемическое поражение способно вызвать выраженные изменения, особенно в сочетании с незрелостью структур как головного мозга, так и других органов и систем, в том числе дыхательной и сердечно-сосудистой. Впоследствии это способно приводить к тяжелым поражениям головного мозга в том числе перивентрикулярной и диффузной лейкомаляции, которая, по данным нашего исследования, встречалась в 18–20% случаев и часто сочеталась с внутрижелудочковым кровоизлиянием III степени. При нейросонографии процесс лейкомаляции возможно фиксировать до момента формирования глиозного рубца, который возникает в возрасте 3–4 мес жизни. Однако эти изменения в большинстве случаев имеют серьезные последствия, сопровождаются выраженной клинической симптоматикой и служат прогностически неблагоприятными факторами, приводящими к развитию неврологического дефицита (детский церебральный паралич, GMFCS III–V уровень, задержка психоречевого развития, эпилепсия, поражения зрительных путей) [3, 4, 9, 11, 13, 19].

Кроме того, нами отмечено у 16–22% детей исследуемых групп в возрасте 5–6 мес жизни (2–3 мес скорректированного возраста) появление анэхогенного округлого образования позади III желудочка в области цистерны черверохолмия. Данное образование было аваскулярным и сохранялось в процессе последующего динамического наблюдения вплоть до 24–30 мес скорректированного возраста (при ультразвуковом исследовании головного мозга через транскраниальный доступ). Полученные изменения расценены нами как дилатация цистерны четверохолмия. В 76% наблюдениях другие церебральные изменения отсутствовали, у 9% отмечалась сочетанная дилатация под оболочечных пространств и боковых желудочков, у 8% детей отмечалась умеренная дилатация боковых желудочков, у 7% детей – умеренная дилатация под оболочечных пространств (+4–6 мм выше нормы).

Выводы

1. Глубоконедоношенные дети имеют высокий риск поражения головного мозга. Нейросонография – информативный метод диагностики для оценки выраженности повреждения структур головного мозга. При этом у глубоко- и экстремально недоношенных детей необходимо полипозиционное сканирование через различные акустические окна – большой, переднебоковой и заднебоковой роднички. Выраженная незрелость структур головного мозга обуславливает специфичность эхографической картины у глубоко- и экстремально недоношенных детей, которая меняется на протяжении первого года

жизни и в отсутствие неврологических проявлений не требует медикаментозной коррекции и дополнительного ультразвукового контроля. Среди таких эхографических особенностей к наиболее характерным относятся признаки незрелости структур головного мозга при рождении, умеренная дилатация подболоочечных пространств, боковых желудочков и цистерн мозга на протяжении первых лет жизни.

2. Признаки незрелости структур головного мозга у глубоко- и экстремально недоношенных детей к 1–3 мес жизни не визуализируются, показатели церебральной гемодинамики сопоставимы с показателями доношенных детей.

3. Изолированная дилатация подболоочечных пространств и изолированное расширение боковых желудочков не более 4–5 мм от нормы на первом году жизни не приводило к формированию двигательных нарушений.

4. Сочетание дилатации боковых желудочков (менее 4–5 мм от нормы) и подболоочечных пространств без тенденции к нарастанию не сопровождалось патологическими изменениями в неврологическом статусе.

5. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоко- и экстремально недоношенных детей встречались с высокой частотой, при этом кровоизлияния I степени имели благоприятный исход, II степени у 36% пациентов сопровождалось в дальнейшем двигательными нарушениями, а внутрижелудочковые кровоизлияния III, перивентрикулярная и диффузная лейкомаляция служат прогностически неблагоприятными факторами, приводящими к развитию выраженного неврологического дефицита (детскому церебральному параличу/GMFCs III–V уровень, задержке психоречевого развития, эпилепсии, поражению постгеникулярных зрительных путей).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пыков М.И., Ватолин К.В., Быкова Ю.К., Милованова О.А. Детская ультразвуковая диагностика: Учебник. Том 3. Неврология. Сосуды головы и шеи. М.: Издательский дом Видар-М, 2015; 368. [Pykov M.I., Vatin K.V., Bykova Yu.K., Milovanova O.A. Children's ultrasound diagnostics: Textbook. Volume 3. Nephrology. Vessels of the head and neck. Moscow: Izdatel'sktj dom Vidar-M, 2015; 368. (in Russ.)]
2. Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика в неотложной неонатологии» Том I. Руководство для врачей. М.: Фирма СТРОМ, 2016; 360. [Ol'khova E.B. Ultrasound diagnostics in emergency neonatology. Volume I. A guide for doctors. Moscow: Firma STROM, 2016; 360. (in Russ.)]
3. Pediatric Newborn Medicine Clinical Practice Guideline: Head Ultrasound (HUS) Screening in Premature Infants. Department of Pediatric Newborn Medicine, Brigham and Women's Hospital. September 19, 2016 <https://www.brighamandwomens.org/assets/bwh/pediatric-newborn-medicine/pdfs/hus-cpg-09.08.16-final.pdf>. Ссылка активна на 11.07.2021
4. Cousens S., Blencowe H., Stanton C., Chou D., Ahmed S., Steinhardt L. et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. The Lancet 2011; 377(9774): 1319–1330. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62310-0
5. Быкова Ю.К., Филиппова Е.А., Ватолин К.В., Ушакова Л.В., Амирханова Д.Ю. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 3(13): 28–38. [Bykova Yu.K., Filippova E.A., Vatin K.V., Ushakova L.V., Amirhanova D.Yu. Structural changes of the brain in hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in newborns of different gestational age. Comparison of the echographic picture with the data of morphological studies. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie 2016; 3(13): 28–38. (in Russ.)]
6. Brouwer M.J., de Vries L.S., Groenendaal F., Koopman C., Pistorius L.R., Mulder E.J. et al. New reference values for the neonatal cerebral ventricles. Radiology 2012; 262(1): 224–233. DOI: 10.1148/radiol.11110334
7. Brouwer M.J., de Vries L.S., Pistorius L., Rademaker K.J., Groenendaal F., Benders M.J. Ultrasound measurements of the lateral ventricles in neonates: why, how and when? A systematic review. Acta Paediatr 2010; 99(9): 1298–1306. DOI: 10.1109/ULTSYM.2016.7728560
8. Чугунова Л.А., Нароган М.В., Воеводина С.М. Эхографические особенности анатомии головного мозга глубоко недоношенных новорожденных. Акушерство и Гинекология. 2015; 7: 15–20. [Chugunova L.A., Narogan M.V., Voevodina S.M. Echographic features of the brain anatomy of deeply premature newborns. Akusherstvo i Ginekologiya 2015; 7: 15–20. (in Russ.)]
9. Власюк В.В. Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. М.: Логосфера, 2014; 288. [Vlasyuk V.V. Brain pathology in newborns and young children. Moscow: Logosfera, 2014; 288. (in Russ.)]
10. Bodensteiner J.B., Schaefer G.B., Craft J.M. Cavum septi pellucidi and cavum vergae in normal and developmentally delayed populations. J Child Neurol 1998; 13(3): 120–121
11. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. МедПресс-Информ, 2013; 288. [Pal'chik A.B., SHabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns. Moscow: MedPress-Inform, 2013; 288. (in Russ.)]
12. Пальчик А.Б., Понятишин А.Е., Федорова Л.А. Неврология недоношенных детей. М.: МедПресс-Информ, 2014; 375. [Pal'chik A.B., Ponyatishin A.E., Fedorova L.A. Neurology of premature babies. Moscow: MedPress-Inform, 2014; 375. (in Russ.)]
13. Moore T., Hennessy E.M., Myles J., Johnson S.J., Draper E.S., Costeloe K.L. et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. BMJ 2012; 345: e7961. DOI: 10.1097/01.aoa.0000443380.54056.26
14. Воеводина С.М., Озерова О.Е. Нормальная эхографическая анатомия головного мозга у новорожденных разного гестационного возраста. Акушерство и гинекология 1991; 6: 33–42. [Voevodina S.M., Ozerova O.E. Normal echographic anatomy of the brain in newborns of different gestational age. Akusherstvo i ginekologiya 1991; 6: 33–42. (in Russ.)]
15. Volpe J.J. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2008; 1120

16. Тупикова С.А., Захарова Л.И. Особенности мозгового кровотока у глубоко недоношенных детей в динамике раннего неонатального периода. Медицинский альманах 2014; 2(32): 111–114. [Tupikova S.A., Zaharova L.I. Features of cerebral blood flow in deeply premature infants in the dynamics of the early neonatal period. Medicinskij al'manah 2014; 2(32): 111–114. (in Russ.)]
17. Adams-Chapman I., Hansen N.I., Stoll B.J., Higgins R. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. Pediatrics 2008; 121(5): 1167–1177
18. de Vries L.S., Brouwer A.J., Groenendaal F. Posthaemorrhagic ventricular dilatation: when should we intervene? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98(4): F284–285. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303158
19. Jonsdottir G.M., Georgsdottir I., Haraldsson A., Hardardottir H., Thorkelsson T., Dagbjartsson A. Survival and neurodevelopmental outcome of ELBW children at 5 years of age: comparison of two cohorts born 10 years apart. Acta Paediatr 2012; 101(7): 714–718. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2012.02645.x

Поступила: 02.07.21

Received on: 2021.07.02

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.

Возможности ультразвукового метода в диагностике краниосиностозов у детей первого года жизни

Н.Н. Джанджгава¹, А.Б. Сугак¹, Е.А. Филиппова¹, Л.А. Сатанин², Д.С. Крючко^{1,3}

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

³Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

Possibilities of the ultrasonography in the diagnosis of craniosynostosis in children of the first year of life

N.N. Dzhandzhgava¹, A.B. Sugak¹, E.A. Filippova¹, L.A. Satanin², D.S. Kryuchko^{1,3}

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

²Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia;

³Federal Medical and Biology Agency, Moscow, Russia

Краниосиностоз — преждевременное закрытие швов черепа, проявляющееся деформацией головы и требующее хирургического лечения. Для дифференциальной диагностики краниосиностоза и доброкачественных позиционных деформаций черепа у младенцев необходимо инструментальное обследование состояния швов черепа. Традиционно для этого используют лучевые методы — рентгенографию и компьютерную томографию с трехмерной реконструкцией. За последние два десятилетия накоплено большое количество данных о высокой информативности ультразвукового метода в оценке состояния швов черепа у детей. Ультразвуковое исследование широкодоступно, легко выполнимо, воспроизводимо, не требует седации пациента и не несет лучевой нагрузки, что особенно важно при обследовании детей раннего возраста. Отрицательный результат исследования позволяет исключить диагноз краниосиностоза, в то время как выявление сращения шва служит показанием к направлению ребенка на консультацию к хирургу и к дальнейшему обследованию. Ультразвуковой метод следует шире использовать в качестве скринингового при выявлении деформации головы и подозрении на краниосиностоз у детей первого года жизни.

Ключевые слова: дети, краниосиностоз, ультразвуковая диагностика.

Для цитирования: Джанджгава Н.Н., Сугак А.Б., Филиппова Е.А., Сатанин Л.А., Крючко Д.С. Возможности ультразвукового метода в диагностике краниосиностозов у детей первого года жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 127–134. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–127–134

Craniosynostosis is a premature closure of the skull sutures, manifested by deformation of the head requiring surgical treatment. An instrumental examination of the state of the cranial sutures is necessary for the differential diagnosis of craniosynostosis and benign positional deformities of the skull in infants. Traditionally, radiation methods, such as X-ray and computed tomography with three-dimensional reconstruction, are used for this purpose. Over the past two decades, we have accumulated a large amount of data on the high information content of the ultrasound method in assessing the state of the cranial sutures in children. Ultrasound examination is widely available, easy to perform, reproducible; it does not require sedation of the patient and does not carry radiation exposure, which is especially important when examining young children. A negative result of the study makes it possible to exclude the diagnosis of craniosynostosis, while the detection of suture fusion serves as an indication for referring the child to visit a surgeon and further examination. The ultrasound method should be more widely used as a screening method for detecting head deformity and suspicion of craniosynostosis in children of the first year of life.

Key words: children, craniosynostosis, ultrasound.

For citation: Dzhandzhgava N.N., Sugak A.B., Filippova E.A., Satanin L.A., Kryuchko D.S. Possibilities of the ultrasonography in the diagnosis of craniosynostosis in children of the first year of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 127–134 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–127–134

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Джанджгава Нина Николаевна — врач отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-4723-7139 e-mail: nnjdoc@gmail.com

Сугак Анна Борисовна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-4509-4154

Филиппова Елена Александровна — к.м.н., зав. отделом ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии Национального медицинского

исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4964-1736

117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Сатанин Леонид Александрович — к.м.н., врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия) Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0003-2051-1855

125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Крючко Дарья Сергеевна — д.м.н., проф. кафедры неонатологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, начальник управления трансляционной медицины и инновационных технологий Федерального медико-биологического агентства, ORCID: 0000-0001-9047-6050.

125310, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 1

Определение, классификация и клинические проявления краниосиностоза.

Краниосиностоз — врожденный порок развития, при котором происходит преждевременное закрытие одного или нескольких швов черепа, проявляющееся его характерными деформациями [1–3]. Аномальные формы черепа описаны еще Гиппократом и Галеном, а в 1851 г. Рудольф Вирхов первым связал эти изменения с преждевременным закрытием черепных швов [4, 5]. Помимо термина «краниосиностоз», встречается термин «краниостеноз», которым некоторые авторы называют последствия преждевременного закрытия швов — неспецифическое повреждение головного мозга в результате недостаточного расширения полости черепа в период наиболее активного роста мозга [1]. Кроме того, существует описательный термин «плагиоцефалия», которым обозначают любую асимметрию черепа либо его искривленную косую форму независимо от причин возникновения [6]. Самый частый вариант асимметрии черепа — одностороннее уплощение затылочной области, которое развивается у детей с привычным или вынужденным положением головы на фоне кривошеи или нарушений мышечного тонуса [7, 8]. Такая деформация носит название «позиционная» (несиностовическая) плагиоцефалия [6]. Позиционная плагиоцефалия встречается примерно у одного из 300 живорожденных [9]. Для нее характерно то, что швы черепа остаются открытыми, хирургическое лечение не требуется и при своевременной диагностике и правильном уходе деформация может регрессировать [6, 7].

Швы черепа — это плотная соединительная ткань с большим количеством коллагеновых волокон между костями черепа. Швы позволяют черепу интенсивно увеличиваться в первые два года жизни ребенка, что обусловлено быстрым ростом головного мозга в этот период [3]. Выделяют метопический (лобный), сагиттальный (стреловидный), венечный (коронарный) и лямбдовидный швы (рис. 1). Большинство швов свода черепа по своей форме зубчатые. При рождении края костей ровные, первые зубцы возникают на 7-м месяце жизни, на 2-м году жизни число зубцов увеличивается, к 3–4 годам смыкание краев костей завершается. Окончательное формирование швов происходит к 17–20 годам, а облитерация — после 22–25 лет [10]. Исключение составляет метопический шов, который закрывается раньше всех — к 3–9 мес.

При преждевременном синостозировании ограничивается рост кости вдоль закрытого шва и происходит компенсаторный рост в области интактных швов, что приводит к характерной деформации черепа (рис. 2). В результате возникает краниоцеребральная диспропорция — несоответствие размеров черепа и активно растущего головного мозга [2]. Последствиями краниоцеребральной диспропорции являются повышение внутричерепного давления, отек и дегене-

ративные изменения зрительного нерва, нарушения зрения и слуха, когнитивные и поведенческие расстройства. Немаловажен также косметический дефект, нарушающий социальную адаптацию детей [2, 3].

Краниосиностозы встречаются у одного на 2100–2500 живорожденных и могут быть несиндромальными (изолированными) или синдромальными (табл. 1) [3, 11]. При синдромальных формах, наряду с краниосиностозом, имеются другие врожденные аномалии развития — поражение костей основания черепа, лицевого скелета, интракраниальных структур, а также деформации костей конечностей и аномалии внутренних органов. Наиболее распространенные поражения головного мозга при синдромальных краниосиностозах — мальформация Киари I типа (в 70–100% случаев), аномалии венозных синусов, гипоплазия мозолистого тела, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия [12]. Синдромальные формы составляют 10–20% от всех краниосиностозов [3, 13]. При синдромальных формах, как правило, преждевременно срастается более одного шва (полисиностозы), при несиндромальных формах чаще поражается только один шов (моносиностоз). В группе несиндромальных краниосиностозов наиболее распространен синостоз сагиттального шва (40–60%), далее по частоте следует метопический синостоз, одно- или двусторонний синостоз коронарного и лямбдовидного швов встречаются гораздо реже [3].

Разделение краниосиностозов на формы основано на данных морфологического и генетического обследования и по мере накопления информации и распространения доступности генетических исследований, вероятно, больше пациентов с несиндромальными формами будут относиться к группе с синдромальными формами [3, 14]. Среди синдромальных форм наиболее часто встречается синдром Мюнке, затем — синдромы Крузона и Пфайффера, реже — синдром Аперта [3].

В отличие от позиционной плагиоцефалии при краниосиностозе в большинстве случаев проводится хирургическое лечение. При этом преследуются две задачи — увеличение объема полости черепа для предотвращения развития синдрома внутричерепной гипертензии и устранение деформации черепа [1–3]. Позднее выполнение хирургической коррекции (после 9–12 мес жизни) приводит к прогрессирующей деформации основания черепа и к аномальному росту ее лицевой части [15, 16]. Поэтому раннее оперативное вмешательство более эффективно как в функциональном, так и в косметическом отношении. Существуют различные методы лечения краниосиностоза — сатуректомия (резекция части костей черепа, включающей область синостоза), реконструктивные операции, при которых краниотомия сочетается с ремоделированием костей черепа с использованием остеосинтеза, а также комбинированные методы, при которых

хирургические методы сочетают с использованием моделирующих устройств [2]. В последние годы все шире применяется малоинвазивная эндоскопическая сатурэктомия с последующей послеоперационной терапией краниальными ортезами (шлемами) [17, 18]. По данным большинства авторов, оптимальное время для лечения краниосиностоза — от первых месяцев до года жизни [1, 19, 20].

Традиционная диагностика краниосиностозов

Пренатальная ультразвуковая диагностика краниосиностоза у плода возможна со II триместра беременности на основании различных косвенных признаков — изменения цефалического индекса, деформации черепа, потери гипеохогенности нормальных швов [21, 22]. Чаще диагностируют синдромальные формы краниосиностоза, при которых деформации лицевого и мозгового черепа сочетаются с другими аномалиями плода.

В постнатальном периоде диагноз краниосиностоз основан в первую очередь на клиническом осмотре и краниометрических измерениях: оценивают деформацию головы, глазниц, носа, аномалии родничков, измеряют окружность головы, продольный, поперечный, косые диаметры головы, вычисляют краниальный индекс и индекс асимметрии [2, 3]. Однако непосредственная визуализация состояния швов необходима для дифференциальной диагностики позиционных деформаций черепа и краниосиностоза, а также обязательна на этапе предоперационного планирования при краниосиностозе [12, 19]. До недавнего времени инструментальная диагностика причин деформаций черепа была полностью основана на данных, получаемых с помощью лучевых методов исследования, таких как рентгенография черепа и компьютерная томография с трехмерной реконструкцией.

Таблица 1. Формы краниосиностозов [3, с изменениями]

Table 1. Types of craniosynostosis [3, with changes]

Формы	Аномалии/нозологии
Синдромальная	Синдром Аперта (мутация Ser252Trp и Pro253Arg, делеция IIIc экзона, Alu инсерция IIIc экзона в гене <i>FGFR2</i>)
	Синдром Крузона и Пфайффера (мутации в гене <i>FGFR</i> за исключением мутаций синдрома Аперта)
	Синдром Сетре—Чотзена (мутации или делеции в гене <i>TWIST1</i>)
	Синдром Мюнке (Pro250Arg мутация в гене <i>FGFR-3</i>)
	Краниофронтоназальная дисплазия (мутации в гене <i>EFNB1</i>)
	Комплексный краниосиностоз (синдромальная картина без установленной мутации, обычно 2 синостозированных шва и более)
Несиндромальная	Синтостоз сагиттального шва (скафоцефалия)
	Синтостоз метопического шва (тригоноцефалия)
	Синтостоз коронарного шва, односторонний (лобная плагиоцефалия)
	Синтостоз коронарного шва, двусторонний (лобная брахицефалия)
	Синтостоз лямбдовидного шва, односторонний (затылочная плагиоцефалия)
	Синтостоз лямбдовидного шва, двусторонний (пахицефалия)

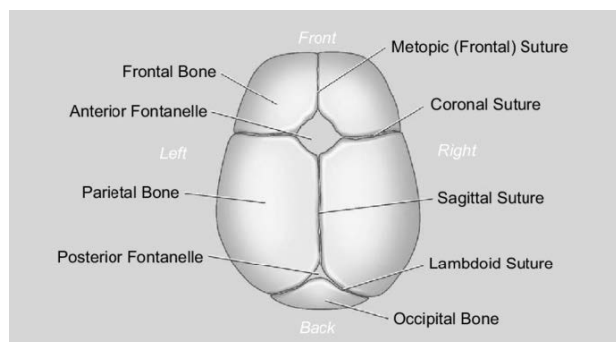


Рис. 1. Схема швов и родничков черепа у новорожденного [https://www.researchgate.net/figure/Types-of-craniosynostosis_fig1_318686801].

Fig. 1. Diagram of sutures and fontanelles of the skull in a newborn.

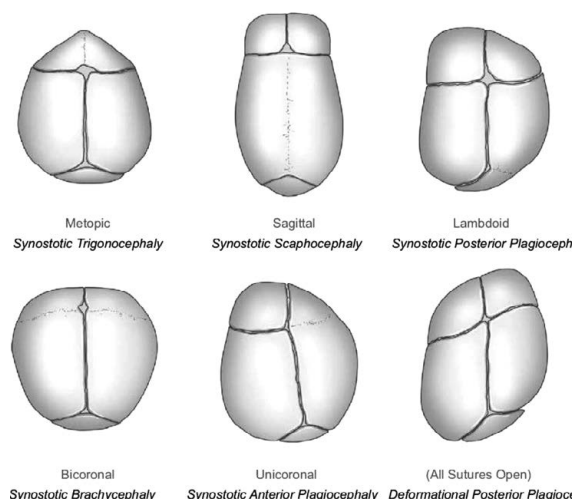


Рис. 2. Схема различных типов краниосиностозов и позиционной плагиоцефалии [https://www.researchgate.net/figure/Types-of-craniosynostosis_fig1_318686801].

Fig. 2. Diagram of various types of craniosynostoses and positional plagiocephaly.

Рентгенография черепа ранее была первым методом обследования при подозрении на краниосиностоз [3]. На рентгеновских снимках оценивается наличие швов, а также вторичные изменения — «пальцевые вдавления» на внутренней поверхности черепа вследствие повышения внутричерепного давления. Хотя рентгенография может обнаружить краниосиностоз с довольно высокой специфичностью (до 95%), чувствительность метода недостаточно высока и варьирует от 80 до 60% [23, 24]. Низкая чувствительность рентгенографии, особенно у детей первых 3 мес жизни, связана с низкой минерализацией костной ткани в этом возрасте [25, 26]. Кроме того, результаты исследования могут быть ложноположительными и ложноотрицательными из-за неправильного наклона луча относительно плоскости поверхности черепа и из-за неправильно подобранных режимов краниографии [12]. Поэтому в настоящее время рентгенография черепа для диагностики краниосиностоза потеряла свою актуальность в связи с ограниченностью получаемой информации и трудностями проведения корректного исследования у детей раннего возраста [2].

«Золотым стандартом» в диагностике краниосиностоза признана компьютерная томография высокого разрешения с трехмерной реконструкцией черепа, при которой возможна оценка не только швов свода, но и костей лица и основания черепа [27–29]. Данные компьютерной томографии используют для компьютерной краниометрии, моделирования и планирования хирургических вмешательств, изготовления индивидуальных шаблонов и имплантатов, выбора и использования дистракционных устройств, а также наблюдения и выявления осложнений в послеоперационном периоде [2, 28].

Множество исследований свидетельствуют о неблагоприятном воздействии ионизирующей радиации на детский организм при использовании лучевых методов диагностики [30–32]. Это обусловлено как большей чувствительностью к облучению активно растущих тканей у детей, так и большим количеством прогнозируемых оставшихся лет жизни, в течение которых могут развиваться злокачественные новообразования [31, 32]. Так, по данным E.J. Hall [30], одна и та же доза облучения у ребенка в возрасте 1 года в 10–15 раз повышает риск возникновения онкологических заболеваний по сравнению с таковым у взрослого в возрасте 50 лет. M.S. Pearce и соавт. установили, что у детей, получивших дозу 50–60 мГр, соответствующую 2–3 процедурам компьютерной томографии головы в стандартных режимах, риск развития лейкоза и злокачественных новообразований головного мозга увеличивается в 3 раза по сравнению с риском у детей, которым исследования с применением лучевых методов диагностики в первые годы жизни не проводились [31]. Авторы рассчитали, что с учетом относительной редкости данных злокачественных

новообразований кумулятивный абсолютный риск мал — один дополнительный случай лейкоза и один дополнительный случай опухоли головного мозга на 10 тыс. компьютерных томограмм головы в течение 10 лет после первого сканирования у детей младше 10 лет [31]. Тем не менее при планировании обследования ребенка всегда следует отдавать предпочтение методам, не обладающим лучевой нагрузкой.

Магнитно-резонансная томография традиционно используется как дополнительный метод визуализации структур головного мозга и мягких тканей головы у детей с краниосиностозом и подозрением на сопутствующие пороки развития и аномалии сосудов мозга [12]. Для оценки костных структур и швов до недавнего времени магнитно-резонансная томография не использовалась, но в последние годы разработан новый протокол сканирования «черная кость» («Black Bone»), позволяющий оценивать в том числе швы черепа у детей [33, 34]. Однако этот метод еще недостаточно изучен и пока не получил широкого распространения.

Оценка состояния швов свода черепа у детей первого года жизни с помощью ультразвукового метода

Впервые возможность исследования швов черепа у детей грудного возраста в норме при помощи ультразвукового метода описана D. Soboleski и соавт. еще в 1997 г. [35]. Исследователи пришли к выводу, что ультразвуковое исследование с использованием высокочастотных датчиков — простой и надежный способ оценить наличие шва и его ширину. Годом позже теми же авторами были описаны эхографические изменения, соответствующие синостозу швов свода черепа [36].

Для ультразвукового исследования швов костей свода черепа применяют высокочастотные линейные датчики с частотой не менее 12 МГц. Сканирование проводится в плоскости, перпендикулярной анатомической проекции швов, на всем их протяжении [37, 38]. В качестве анатомических ориентиров используют передний и задний роднички. Открытый шов визуализируется как гипоэхогенная щель между двумя гиперэхогенными костными пласти-



Рис. 3. Эхограмма сагиттального шва у ребенка 3 мес в норме (открытый шов выглядит как гипоэхогенный промежуток (стрелка) между гиперэхогенными костными пластинами черепа; собственные данные).

Fig. 3. Ultrasound imaging of normal sagittal suture in 3-month-old child (open suture looks like hypoechoic gap (arrow) between hyperechoic bone plates of the skull; own data).

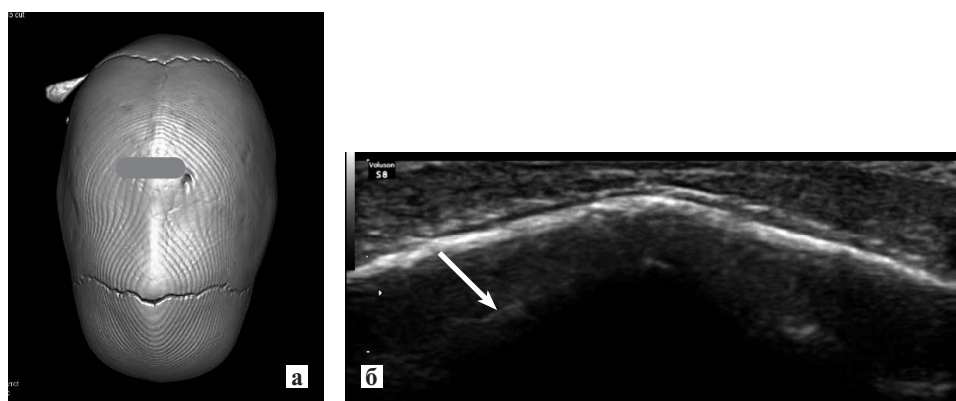


Рис. 4. Синостоз сагиттального шва у ребенка 4 мес.

а — эхограмма (гипоэхогенный промежуток между костными пластинами отсутствует (стрелка)); б — компьютерная томограмма черепа с трехмерной реконструкцией (сагиттальный шов закрыт на протяжении, указано место, соответствующее расположению ультразвукового датчика; собственные данные).

Fig. 4. Synostosed sagittal suture in 4-month-old child.

а — ultrasound imaging (there is no hypoechoic gap between the bone plates (arrow)); б — 3D CT imaging (the sagittal suture is closed along throughout, the location of the ultrasonic transducer is marked) (own data).

нами [35, 37, 39] (рис. 2). Синостозированный шов эхографически определяется как отсутствие гипоэхогенной щели между костными пластинами [36, 37, 39] (рис. 3). При ультразвуковом исследовании швов костей свода черепа проводят качественную оценку шва — определяют его наличие или отсутствие. Наличие шва достоверно определяется при его ширине 0,5 мм и более [40]. Зависимости ширины шва от возраста ребенка в исследованиях D. Soboleski и соавт. [35] и Т. Okamoto и соавт. [41] не получено.

Эффективность и достоверность результатов ультразвукового исследования швов черепа у детей с подозрением на краниосиностоз убедительно продемонстрирована во многих работах [37–40, 42–48]. В обзоре М. Proisy и соавт. [19] приводятся данные о 10 научных исследованиях, в которых проведен анализ чувствительности и специфичности ультразвукового метода в диагностике краниосиностоза при сравнении с компьютерной томографией, и/или рентгенографией, и/или клиническим наблюдением в динамике (табл. 2). По данным авторов, чувствительность ультразвукового исследования в диагностике краниосиностоза у детей раннего возраста составила от 71,4 до 100%, специфичность — от 86 до 100% [37–39, 42–48]. Сомнительные результаты ультразвукового исследования швов встречались очень редко — как правило, вследствие беспокойного поведения ребенка из-за относительно большого возраста пациента (12–18 мес), а также при интерпретации результатов оценки метопического шва, который в норме закрывается раньше других швов [37, 39, 45].

Большинство авторов отмечают, что ультразвуковой метод в диагностике краниосиностоза целесообразно использовать у детей до 8–12 мес [19, 37, 40, 45]. Надежность визуализации швов уменьшается с возрастом из-за подвижности и плохого контакта ребенка с врачом, увеличения густоты волос. Трудно-

сти интерпретации состояния шва также возникают у детей старше 12–13 мес из-за сужения ширины швов менее 0,5 мм [40, 43].

Считают, что информативность ультразвукового метода исследования зависит от квалификации и опыта специалиста, проводящего исследования, однако, по данным различных исследований, вариабельность оценки состояния швов свода черепа с помощью ультразвукового исследования разными специалистами крайне мала — согласованность во мнениях составляла 97–100% [39, 40]. Безусловно, для самостоятельного проведения ультразвукового исследования швов черепа необходимо теоретическое и практическое обучение, но в целом методика легко выполнима.

Ультразвуковой метод исследования швов черепа при подозрении на краниосиностоз обладает рядом преимуществ перед другими методами: при своей высокой информативности он широкодоступен, экономичен, прост в выполнении, не требует много времени, не требует седации пациента и, что особенно важно, не несет лучевой нагрузки [12, 19, 39]. И для родителей, и для клиницистов также привлекательно, что интерпретация полученных результатов проводится врачом ультразвуковой диагностики непосредственно во время исследования.

К сожалению, информированность врачей о возможностях ультразвукового метода в визуализации швов свода черепа крайне недостаточна, причем не только среди педиатров и неонатологов, но и среди хирургов и специалистов ультразвуковой диагностики.

Современный алгоритм обследования при подозрении на краниосиностоз

Результаты многочисленных исследований позволяют рекомендовать ультразвуковое исследование швов свода черепа как первый метод инструментального обследования при обнаружении у ребенка пер-

Таблица 2. Чувствительность и специфичность ультразвукового метода в диагностике краниосиностоза по данным различных исследований [19]

Table 2. Sensitivity and specificity of ultrasound in the diagnosis of craniosynostosis according to various studies [19]

Исследование	«Золотой стандарт»	Число пациентов	Средний возраст пациентов, мес (мин–макс)	Синосто́з по данным УЗИ	Сомнительные данные УЗИ	Чувствительность УЗИ, %	Специфичность УЗИ, %
R.W. Sze и соавт., 2003 [42]	КТ	41	7,7 (1–24)	2	0	100	89
J. Regelsberger и соавт., 2006 [43]	КТ	26	(2–7)	26	0	100	100
N. Simanovsky и соавт., 2009 [38]	КН или РГ или КТ	24	4,3 (1–11)	8	1	100	100
M. Krimmel и соавт., 2012 [46]	КН или РГ или КТ	54	6,0 (0,8–11,7)	8	4	71,4	95,7
H. Alizadeh и соавт., 2013 [47]	КТ	44	5,7 (0,6–12)	31	0	96,9	100
C. Linz и соавт., 2015 [48]	РГ и /или КН	269	6,4 (2–11,5)	8	0	100	100
K. Rozovsky и соавт., 2016 [39]	РГ	126	(0–12)	8	1	100	98
L. Pogliani и соавт., 2017 [37]	КТ и/или КН	196	4	28	2	100	86
K.M. Hall и соавт., 2017 [45]	КТ и/или КН	60	4,6	7	4	100	100
M. Proisy и соавт., 2017 [44]	КТ	40	5,2 (0,4–9,2)	30	0	100	100

Примечание. КТ – компьютерная томография черепа; РГ – рентгенография черепа; КН – клиническое наблюдение в динамике.

вых месяцев жизни деформации черепа и подозрении на краниосиносто́з при клиническом осмотре [12, 19, 39]. На этапе скрининга ультразвуковой метод может заменить рентгенографию костей черепа [3]. Если по данным ультразвукового исследования получен отрицательный результат, дальнейшее инструментальное обследование не требуется [12, 19, 39]. Если по данным ультразвукового исследования подтверждается сращение шва либо результаты сомнительные, ребенка следует направить к хирургу, который выбирает дальнейшую тактику обследования. При выявлении синостиозирования шва ультразвуковым методом для более подробной оценки проводят компьютерную томографию черепа с трехмерной реконструкцией, причем данное исследование должно выполняться только для планирования хирургического вмешательства на этапе предоперационной подготовки, а не применяться в качестве метода первичной инструментальной диагностики краниосиносто́за. При сомнительных результатах ультразвукового исследования может быть сразу назначена

компьютерная томография черепа с трехмерной реконструкцией либо рекомендовано повторное ультразвуковое или рентгеновское исследование через 1–2 мес в зависимости от клинических данных [3, 12, 19, 39].

Заключение

Деформация черепа обычно выявляется в первые месяцы жизни ребенка, и в этот период следует провести дифференциальную диагностику между краниосиносто́зом и позиционными нарушениями, чтобы вовремя осуществить хирургическое лечение и избежать тяжелых осложнений. С помощью ультразвукового метода можно с высокой точностью оценить состояние швов черепа в этом возрасте, причем отрицательный результат исследования позволяет исключить краниосиносто́з, не подвергая ребенка лучевому воздействию. Ультразвуковое исследование следует шире использовать в качестве скринингового метода при деформациях головы и подозрении на краниосиносто́з у детей на амбулаторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лопатин А.В., Ясонов С.А. Общие вопросы ранней диагностики краниосиносто́зов. Методические рекомендации для врачей. М: ПроМедиа, 2005; 50. [Lopatin A.V., Yasonov S.A. General issues of early diagnosis craniosynostosis. Guidelines for doctors. M: ProMedia, 2005; 50. (in Russ.)]
2. Сатанин Л.А., Горельшев С.К. Клинические рекомендации «Хирургическое лечение несиндромальных краниосиносто́зов у детей». Ассоциация нейрохирургов России 2015; 24. [Satanin L.A., Gorelyshev S.K. Clinical recommendations “Surgical treatment of nonsyndromic craniosynostosis in children”. Association of neurosurgeons of Russia 2015; 24. (in Russ.)]
3. Mathijssen I.M. Guideline for care of patients with the diagnoses of craniosynostosis: working group on craniosynostosis.

- J Craniofac Surg 2015; 26(6): 1735–1807. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002016
4. Cohen M. Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management. New York: Raven Press; 1986: 606
5. Virchow R. Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen. Verh Phys Med Gesellsch 1851; 2: 230
6. Ясонов С.А., Лопатин А.В. Плагиоцефалия: классификация асимметричных деформаций черепа синототической природы. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2016; 2: 72–84. [Yasonov S.A., Lopatin A.V. Plagiocephaly: the classification for asymmetrical skull deformation of synostotic origin. Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii 2016; 2: 72–84. (in Russ.)]
7. Laughlin J., Luerssen T.G., Dias M.S. Prevention and management of positional skull deformities in infants. Pediatrics 2011; 128(6): 1236–1241. DOI: 10.1542/peds.2011-2220
8. David D.J., Menard R.M. Occipital plagiocephaly. Br J Plast Surg 2000; 53(5): 367–377. DOI: 10.1054/bjps.2000.3329
9. Kabbani H., Raghuvver T.S. Craniosynostosis. Am Fam Physician 2004; 69(12): 2863–2870
10. Баландина И.А., Маслова О.А., Гаряев П.А., Рудин В.В. Особенности регионарной анатомии головы ребенка. СПб: ЭЛБИ, 2009; 160. [Balandina I.A., Maslova O.A., Garyaev P.A., Rudin V.V. Features of regional anatomy of the child's head. Saint Petersburg: ELBI, 2009; 160. (in Russ.)]
11. Flores-Sarnat L. New insights into craniosynostosis. Semin Pediatr Neurol 2002; 9 (4): 274–291. DOI: 10.1053/spen.2002.32504
12. Massimi L., Bianchi F., Frassanito P., Calandrelli R., Tamburrini G., Caldarelli M. Imaging in craniosynostosis: when and what? Child's Nerv Syst 2019; 35(12): 2055–2069. DOI: 10.1007/s00381-019-04278-x
13. Castro Coyotl D.M., Rosas Huerta X.O., Sanchez Vazquez J.J., Diaz Sanchez M.I., Rodriguez Peralta J.S., Tetitla Munive J.M. et al. Guide to clinical practice for diagnosis, treatment and rehabilitation of non-syndromic craniosynostosis on 3 levels of care. Cirugia y Cirujanos 2017; 85(5): 401–410. DOI: 10.1016/j.circir.2016.10.028
14. Lattanzi W., Barba M., Di Pietro L., Boyadjiev S.A. Genetic advances in craniosynostosis. Am J Med Genet A 2017; 173(5): 1406–1429. DOI: 10.1002/ajmg.a.38159
15. Panchal J., Uttchin V. Management of craniosynostosis. Plast Reconstr Surg 2003; 111(6): 2032–2048; quiz 2049. DOI: 10.1097/01.PRS.0000056839.94034.47
16. Ursitti F., Fadda T., Papetti L., Pagnoni M., Nicita F., Iannetti G., Spalice A. Evaluation and management of nonsyndromic craniosynostosis. Acta Paediatr 2011; 100(9): 1185–1194. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02299.x
17. Jimenez D.F., Barone C.M. Endoscopic techniques for craniosynostosis. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2010; 18(2): 93–107. DOI: 10.1016/j.cxom.2010.08.004
18. Rottgers S.A., Lohani S., Proctor M.R. Outcomes of endoscopic suturectomy with postoperative helmet therapy in bilateral coronal craniosynostosis. J Neurosurg Pediatr 2016; 18(3): 281–286. DOI: 10.3171/2016.2.PEDS15693
19. Proisy M., Bruneau B., Riffaud L. How ultrasonography can contribute to diagnosis of craniosynostosis. Neurochirurgie 2019; 65(5): 228–231. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.09.019
20. Han M.H., Kang J.Y., Han H.Y., Cho Y.H., Jang D.-H. Relationship between starting age of cranial-remolding-orthosis therapy and effectiveness of treatment in children with deformational plagiocephaly. Childs Nerv Syst 2017; 33(8): 1349–1356. DOI: 10.1007/s00381-017-3427-9
21. Harada A., Miyashita S., Nagai R., Makino S., Murotsuki J. Prenatal sonographic findings and prognosis of craniosynostosis diagnosed during the fetal and neonatal periods. Congenit Anom 2019; 59(4): 132–141. DOI: 10.1111/cga.12308
22. Vargo J.D., Hasan A., Andrews B.T. Identification and management of cranial anomalies in perinatology. Clin Perinatol 2018; 45(4): 699–715. DOI: 10.1016/j.clp.2018.07.008
23. Vannier M.W., Hildebolt C.F., Marsh J.L., Pilgram T.K., McAlister W.H., Shackelford G.D. et al. Craniosynostosis: diagnostic value of three-dimensional CT reconstruction. Radiology 1989; 173(3): 669–673. DOI: 10.1148/radiology.173.3.2813770
24. Vinocur D.N., Medina L.S. Imaging in the evaluation of children with suspected craniosynostosis. Evidence-based imaging in pediatrics. New York: Springer-Verlag. 2010; 43–52. DOI: 10.1007/978-1-4419-0922-0_4
25. Kotrikova B., Krempien R., Freier K., Muhling J. Diagnostic imaging in the management of craniosynostoses. Eur Radiol 2007; 17(8): 1968–1978. DOI: 10.1007/s00330-006-0520-y
26. Nagaraja S., Anslow P., Winter B. Craniosynostosis. Clin Radiol 2013; 68(3): 284–292. DOI: 10.1016/j.crad.2012.07.005
27. Binaghi S., Gudinchet F., Rilliet B. Three-dimensional spiral CT of craniofacial malformations in children. Pediatr Radiol 2000; 30 (12): 856–860. DOI: 10.1007/s002470000343
28. Badve C.A., Mallikarjunappa M.K., Iyer R.S., Ishak G.E., Khanna P.C. Craniosynostosis: imaging review and primer on computed tomography. Pediatr Radiol 2013; 43(6): 728–742 quiz 725–727. DOI: 10.1007/s00247-013-2673-6
29. Calandrelli R., D'Apolito G., Gaudino S., Stefanetti M., Massimi L., Di Rocco C. et al. Radiological assessment of skullbase changes in children with syndromic craniosynostosis: role of “minor” sutures. Neuroradiology 2014; 56(10): 865–875. DOI: 10.1007/s00234-014-1392-5
30. Hall E.J. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology. Pediatr Radiol 2002; 32(10): 700–706. DOI: 10.1007/s00247-002-0774-8
31. Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P., McHugh K., Lee C., Kim K.P. et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet 2012; 380(9840): 499–505. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0
32. Journy N., Ancelet S., Rehel J.-L., Mezzarobba M., Aubert B., Laurier D. et al. Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during childhood, by a quantitative risk assessment approach. Radiat Environ Biophys 2014; 53(1): 39–54. DOI: 10.1007/s00411-013-0491-8
33. Eley K.A., Watt-Smith S.R., Sheerin F., Golding S.J. “Black Bone” MRI: a potential alternative to CT with three-dimensional reconstruction of the craniofacial skeleton in the diagnosis of craniosynostosis. Eur Radiol 2014; 24(10): 2417–2426. DOI: 10.1007/s00330-014-3286-7
34. Kuusela L., Hukki A., Brandstack N., Autti T., Leikola J., Saarikko A. Use of Black-Bone MRI in the diagnosis of the patients with posterior plagiocephaly. Childs Nerv Syst 2018; 34(7): 1383–1389. DOI: 10.1007/s00381-018-3783-0
35. Soboleski D., McCloskey D., Mussari B., Sauerbrei E., Clarke M., Fletcher A. Sonography of normal cranial sutures. AJR Am J Roentgenol 1997; 168(3): 819–821. DOI: 10.2214/ajr.168.3.9057541
36. Soboleski D., Mussari B., McCloskey D., Sauerbrei E., Espinosa F., Fletcher A. High-resolution sonography of the abnormal cranial suture. Pediatr Radiol 1998; 28 (2): 79–82. DOI: 10.1007/s002470050297
37. Pogliani L., Zuccotti G.V., Furlanetto M., Giudici V., Erbetta A., Chiapparini L. et al. Cranial ultrasound is a reliable first step imaging in children with suspected craniosynostosis. Childs Nerv Syst 2017; 33(9): 1545–1552. DOI: 10.1007/s00381-017-3449-3
38. Simanovsky N., Hiller N., Koplewitz B., Rozovsky K. Effectiveness of ultrasonographic evaluation of the cranial sutures in children with suspected craniosynostosis. Eur Radiol 2009; 19(3): 687–692. DOI: 10.1007/s00330-008-1193-5

39. Rozovsky K., Udjus K., Wilson N., Barrowman N.J., Simanovsky N., Miller E. Cranial ultrasound as a first-line imaging examination for craniosynostosis. *Pediatrics* 2016; 137(2): e20152230. DOI: 10.1542/peds.2015-2230
40. Regelsberger J., Delling G., Tsokos M., Helmke K., Kammler G., Kranzlein H. et al. High-frequency ultrasound confirmation of positional plagiocephaly. *J Neurosurg* 2006; 105(5 suppl): 413–417. DOI: 10.3171/ped.2006.105.5.413
41. Okamoto T., Nuri T., Harada A., Kyutoku S., Ueda K. Cranial suture measurement by 2-point method in ultrasound screening of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019; 7(5): e2225. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002225
42. Sze R.W., Parisi M.T., Sidhu M., Paladin A.M., Ngo A.V., Seidel K.D. et al. Ultrasound screening of the lambdoid suture in the child with posterior plagiocephaly. *Pediatr Radiol* 2003; 33(9): 630–636. DOI: 10.1007/s00247-003-1009-3
43. Regelsberger J., Delling G., Helmke K., Tsokos M., Kammler G., Kranzlein H. et al. Ultrasound in the diagnosis of craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2006; 17(4): 623–625; discussion 626–8. DOI: 10.1097/00001665-200607000-00002
44. Proisy M., Riffaud L., Chouklati K., Treguier C., Bruneau B. Ultrasonography for the diagnosis of craniosynostosis. *Eur J Radiol* 2017; 90: 250–255. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.03.006
45. Hall K.M., Besachio D.A., Moore M.D., Mora A.J., Carter W.R. Effectiveness of screening for craniosynostosis with ultrasound: a retrospective review. *Pediatr Radiol* 2017; 47(5): 606–612. DOI: 10.1007/s00247-017-3793-1
46. Krimmel M., Will B., Wolff M., Kluba S., Haas-Lude K., Schaefer J. et al. Value of high-resolution ultrasound in the differential diagnosis of scaphocephaly and occipital plagiocephaly. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41(7): 797–800. DOI: 10.1016/j.ijom.2012.02.022
47. Alizadeh H., Najmi N., Mehdizade M., Najmi N. Diagnosis accuracy of ultrasonic examination in suspected craniosynostosis among infants. *Indian Pediatr* 2013; 50(1): 148–150
48. Linz C., Collmann H., Meyer-Marcotty P., Bohm H., Kraub J., Muller-Richter U.D. et al. Occipital plagiocephaly: unilateral lambdoid synostosis versus positional plagiocephaly. *Arch Dis Child* 2015; 100(2): 152–157. DOI: 10.1136/archdis-child-2014-305944

Поступила: 20.09.20

Received on: 2020.09.20

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.

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, и ее осложнения

Г.Н. Янкина¹, Л.В. Горленко¹, Е.В. Лошкова^{1,2}, Е.И. Кондратьева^{3,4}, А.А. Терентьева¹,
В.А. Желев¹, Е.В. Михалев^{1,2}, Е.Ю. Тютёва¹, Т.А. Шемякина¹, Т.В. Давыдова², Е.В. Голикова¹,
Т.С. Кривоногова¹, Н.А. Барабаш¹, Ю.С. Рафикова¹, Н.А. Рыжакова¹, А.Л. Солнышко^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ОГАУЗ «Детская больница №1», Томск, Россия;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

⁴ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Минздрава Московской области, Москва, Россия

Food protein-induced enteropathy and its complications

G.N. Yankina¹, L.V. Gorlenko^{1,2}, E.V. Loshkova^{1,2}, E.I. Kondratyeva^{3,4}, A.A. Terentyeva¹,
V.A. Zhelev¹, E.V. Mikhalev^{1,2}, E.Yu. Tyuteva¹, T.A. Shemyakina¹, T.V. Davydova², E.V. Golikova¹,
T.S. Krivonogova¹, N.A. Barabash¹, Yu.S. Rafikova¹, N.A. Ryzhakova¹, A.L. Solnyshko^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Children's Hospital №1, Tomsk, Russia;

³Bochkov Medical Genetics Research Centre, Moscow, Russia;

⁴Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Russia

В настоящее время в педиатрической практике особое место занимают пациенты с тяжелыми аллергическими поражениями желудочно-кишечного тракта, манифестирующими часто сразу после рождения ребенка. Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, снижает качество жизни ребенка и семьи, трудна в диагностике и вызывает сложности в лечении. Нами представлено клиническое наблюдение за пациентом, страдающим энтеропатией, индуцированной пищевыми белками, которая осложнилась тяжелой В₁₂-дефицитной анемией и отеком синдромом. В тактике ведения пациента обращают внимание поздняя диагностика основного заболевания и осложнений, сложности назначения диетотерапии и отсутствие необходимости в отношении диагностики малабсорбции, связанной с пищевой непереносимостью.

Ключевые слова: дети, энтеропатия, аллергическое воспаление, макроцитарная анемия.

Для цитирования: Янкина Г.Н., Горленко Л.В., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Терентьева А.А., Желев В.А., Михалев Е.В., Тютёва Е.Ю., Шемякина Т.А., Давыдова Т.В., Голикова Е.В., Кривоногова Т.С., Барабаш Н.А., Рафикова Ю.С., Рыжакова Н.А., Солнышко А.Л. Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, и ее осложнения. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 135–140. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–135–140

Currently, in pediatric practice, a special place is occupied by patients with severe allergic lesions of the gastrointestinal tract, which often manifest immediately after the birth of a child. Food protein-induced enteropathy reduces the quality of life of the child and family; it is difficult to diagnose and to treat. We present a clinical case of a patient with food protein-induced enteropathy, complicated by severe B₁₂-deficiency anemia and edema syndrome. In the tactics of patient management, attention is paid to the late diagnosis of the underlying disease and complications, the complexity of prescribing diet therapy and the lack of alertness regarding the diagnosis of malabsorption associated with food intolerance.

Key words: children, enteropathy, allergic inflammation, macrocytic anemia.

For citation: Yankina G.N., Gorlenko L.V., Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Terentyeva A.A., Zhelev V.A., Mikhalev E.V., Tyuteva E.Yu., Shemyakina T.A., Davydova T.V., Golikova E.V., Krivonogova T.S., Barabash N.A., Rafikova Yu.S., Ryzhakova N.A., Solnyshko A.L. Food protein-induced enteropathy and its complications. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 135–140 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–135–140

В настоящее время в связи с продолжающимся ростом распространенности аллергии, в том числе пищевой непереносимости, внимание ученых и клиницистов привлечено к проблеме энтеропатии, индуцированной пищевыми белками [1–4]. Прежде всего это связано с трудностями курации таких пациентов, неспецифичностью клинических проявлений, частым развитием осложнений и сложностями выбора рациона [5–9]. При этом следует помнить, что гастроинтестинальные реакции на продукты часто носят отсроченный характер и протекают по не-IgE-опосредованному типу [3].

Пищевые белки в генетически предрасположенном организме вызывают аллергическое воспаление в слизистой оболочке кишечника [3, 4, 10]. Итогом

аллергического воспаления желудочно-кишечного тракта являются мальнутриция и малабсорбция, которые проявляются чаще всего тяжелыми кожными поражениями, дефицитом железа, белково-энергетической недостаточностью и др. [11–14]. Реже встречаются тяжелая гипоальбуминемия, тяжелая макроцитарная В₁₂-дефицитная анемия [15–17]. В свою очередь низкое содержание витамина В₁₂ ассоциировано с рядом хронических неинфекционных заболеваний. У детей показана ассоциация низкого статуса витамина В₁₂ со снижением минеральной плотности кости, расстройствами аутистического спектра и другими неврологическими и психическими заболеваниями [18–21]. Затруднения в диагностике дефицита кобаламина вызывает его

нормальное содержание на фоне выработки аутоантител к внутреннему фактору, поэтому рекомендуется использовать дополнительные маркеры определения низкого статуса витамина В₁₂, такие как метилмалоновый альдегид и гомоцистеин [16]. При этом оценка уровня витамина В₁₂ не должна проводиться на фоне его внутримышечного введения, поскольку на фоне

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Янкина Галина Николаевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5792-2012

Лошкова Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии и кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета; врач-клинический фармаколог Детской больницы №1, ORCID: 0000-0002-3043-8674
e-mail: loshkova@rambler.ru

Горленко Людмила Васильевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3508-3670

Желев Виктор Александрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Детской больницы №1, ORCID: 0000-0002-2133-665X

Михалев Евгений Викторович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4439-151X

Тютеева Елена Юрьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1972-7010

Шемакина Татьяна Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0134-4107

Терентьева Алла Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3241-282X

Кривоногова Татьяна Сергеевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8910-8813

Рыжакова Наталья Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2550-5844

Барабаш Наталья Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7913-310X.

Солнышко Андрей Леонидович — к.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе Детской больницы №1, доц. кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Сибирского государственного медицинского университета

Рафикова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3281-803X

Голикова Елена Владимировна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7079-7356

634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Кондратьева Елена Ивановна — д.м.н., проф., руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза, зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Медико-генетического научного центра, зам. дир. по научной работе Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области, ORCID: 0000-0002-7913-310X. 115478, Москва, Москворечье, стр. 1

Давыдова Татьяна Викторовна — к.м.н., зав. педиатрическим отделением Детской больницы №1

634050 Томск, Московский тракт, д. 4

парентерального введения могут отмечаться его высокие уровни, что приводит к досрочному прекращению лечения. Последнее способствует развитию необратимых неврологических последствий [16].

Помимо проявлений в виде анемии, нарушений пищевого поведения, нейропатии, низкое содержание витамина В₁₂ ассоциировано с высоким уровнем фолиевой кислоты и увеличением риска развития ожирения у ребенка уже к 6 годам [21–23]. Низкий статус витамина В₁₂ у матери ассоциирован с ожирением и инсулинорезистентностью, что может влиять на реализацию компонентов метаболического синдрома у детей [24–26]. Дефицит витамина В₁₂ у матери во время беременности также может сопровождаться дефектами формирования нервной трубки плода, задержкой развития головного мозга, низкой массой тела при рождении, нарушением когнитивного развития ребенка, необратимыми неврологическими нарушениями, судорогами, снижением накопления костной массы, преждевременными родами и др. [22–24].

Мы приведем клиническое наблюдение за мальчиком 1 года и 1 мес, у которого в результате энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, реализовалась тяжелая В₁₂-дефицитная анемия.

Клинический случай. Пациент А., 01.12.2017 г.р., находился на лечении в больнице с 15.01.19 с жалобами на отсутствие аппетита, снижение массы тела, слабость, сонливость, отеки, отсутствие мочи в течение последних суток.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от первой беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре, роды самостоятельные в 40 нед, масса при рождении 3600 г, длина тела 52 см. Закричал сразу, к груди приложен в родильном зале, сосал грудь активно, меконий отошел на 2-е сутки. Выписан из роддома на 4-е сутки. Находился на естественном вскармливании. Привит по возрасту, поствакцинальный период протекал без осложнений. Наследственный анамнез отягощен по избыточной массе тела у родственников II степени родства, у двоюродного сибса — атопический дерматит и аллергический ринит. У матери — миопия, хронический запор, аллергический ринит, предположительно с сенсibilизацией на сорные травы.

Анамнез болезни. За первый месяц жизни прибавил 1500 г. Со 2-го месяца участились эпизоды кишечной колики, грудь начал сосать хуже, за 2-й и 3-й месяцы прибавлял по 500 г. С 3 мес появились срыгивания сразу после еды. При достаточном количестве молока у матери ребенок днем плохо брал грудь, нормально сосал только в период ночного сна. С 4 мес был введен прикорм в виде молочной овсяной каши. Мальчик с самого начала введения прикорма отказывался от каш, овощных и фруктовых пюре. Во время кормления зажимал рот, плакал, активно отказывался от еды, давился, и возникала рвота. В 6 мес

была попытка напоить ребенка коровьим молоком, ребенок срыгнул, в месте контакта молока с кожей появилась сыпь по типу крапивницы. После этого эпизода мама кормила мальчика безмолочными кашами (греча, овсяная, кукуруза) и исключила из диеты цельное молоко. Ребенок «покрывался сыпью» и в ответ на появление в диете матери молочных продуктов. Сыпь носила пятнисто-папулезный характер и исчезала после приема антигистаминных препаратов. Во втором полугодии жизни родители отмечают появление выраженного вздутия и болей в животе в ночное время. Болевой синдром повторялся 2–3 раза в неделю и купировался приемом но-шпы. С 6 мес появилась задержка стула, стул через 2–3 дня, после использования суппозиторов глицерина, патологических примесей не было. С 8 мес отмечались чередование запора и неустойчивого, объемного стула, содержащего непереваленную пищу. На момент осмотра съедал от 15 до 70 г мультизлаковой каши, попытка увеличения объема прикорма сопровождалась рвотой. В возрасте 1 года масса ребенка составляла 8000 г, рост 74 см.

Ребенок ежемесячно болел острой респираторной вирусной инфекцией. В сентябре 2018 г. мальчик перенес герпетический стоматит, в октябре — острую кишечную инфекцию неуточненной этиологии. Лечился в инфекционном стационаре, где впервые была выявлена анемия I степени: гемоглобин при выписке составлял 104 г/л, в ноябре — 90 г/л. Мальчику были назначены препараты железа, которые он принимал 4 нед, однако гемоглобин держался на уровне 93 г/л. Ребенок амбулаторно консультирован гематологом, который рекомендовал определение уровня фолатов и витамина B₁₂. Уровень фолиевой кислоты оказался нормальным, а концентрация витамина B₁₂ была снижена до 68 пг/мл. Обращало внимание, что во всех анализах крови отмечались высокие или нормальные средний объем эритроцита и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, а также макроцитоз без признаков железодефицита.

До госпитализации родители самостоятельно начали обследование в отношении пищевой аллергии. По результатам определения специфических иммуноглобулинов E (хемилюминесцентный иммуноанализ) у ребенка выявлена сенсibilизация к белку коровьего молока, куриного яйца, пшенице, уровень общего иммуноглобулина E (18 ед.) оказался в норме. На момент госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии кормление осуществлялось только грудным молоком, что было обусловлено полным отказом мальчика есть другие продукты прикорма. Масса тела составляла 8300 г, рост 74 см (долженствующая масса на фактический рост 74 см составляет 10 тыс. г), дефицит массы составил 1700 г (17,0%).

В течение последнего месяца мальчик сначала перестал ходить, затем ползать, в основном

лежал, стал очень капризным и плаксивым. 07.01.19 у ребенка появилась отечность под глазами, родители обратились к окулисту, было назначено лечение конъюнктивита глазными каплями с антибиотиком. На этом фоне отечность глаз стала более выражена, родители обратили внимание на общую одутловатость лица. С 11.01.19 мама отметила урежение мочеиспусканий до 3–4 раз в течение суток, малыми порциями. 12.01.19 появилась отечность стоп и голеней, несмотря на отсутствие аппетита, живот стал увеличенным в объеме. 13.01.19 выполнен общий анализ крови, в котором уровень гемоглобина был снижен до 64 г/л, дано направление на госпитализацию в стационар. 14.01.19 ребенок перестал мочиться, доставлен на госпитализацию, осмотрен гематологом и переведен по тяжести состояния в отделение реанимации и интенсивной терапии многопрофильной детской больницы. При поступлении в отделение состояние тяжелое за счет отека синдрома, метаболических нарушений, анемического синдрома. Ребенок не ходит самостоятельно, гиподинамичен, капризен, постоянно на руках у матери, во время осмотра плачет, подстывает, живот на уровне реберных дуг, осмотр затруднен, при пальпации живота беспокойство усиливается. Кожные покровы сухие, бледные, сыпи нет, язык «малиновый», сосочки языка сглажены. Подкожный жировой слой истончен по всему телу, на щеках выражен слабо. Отечность тыла стоп, голеней, передней брюшной стенки, лица. Дыхание пузрыльное. Тоны сердца приглушены, в покое 140–150 в мин. Живот увеличен в размере, пальпации доступен, печень, селезенка не увеличены. Не мочится. Стула не было.

В отделении реанимации и интенсивной терапии мальчику была введена безлактозная смесь — возникла рвота, был установлен орогастральный зонд, но рвота продолжилась. 16.01.19 ребенок переведен на гидролизованную смесь. Прием сопровождался беспокойством, плачем, болями в животе (купировались парентеральным введением спазмолитиков), зловонным, замазкообразным стулом светло-коричневого цвета 2 раза в сутки. Через сутки была введена аминокислотная смесь, после чего абдоминальные боли купировались, рвоты не было, сосал активно, стул 1 раз в сутки оформленный, мягкой консистенции, коричневый.

Данные лабораторных исследований. В общем анализе крови: гемоглобин 68 г/л (норма: 105–140 г/л), анизоцитоз в виде макроцитоза; эритроциты $1,91 \cdot 10^{12}/л$ (норма $3,8–5,4 \cdot 10^{12}/л$), гематокрит 20,6% (норма 36–42%), средний объем эритроцита (MCV) 107,6 фл (норма 72,0–88,0 фл), среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH) 35,1 пг (норма 24,0–30,0 пг). В биохимическом анализе крови: общий белок 39,9 г/л за счет снижения уровня альбумина до 21,0 г/л; холестерин 2,32 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза 71,4 ед. Уровень сыворо-

точного железа и показателя функции почек находились в пределах нормы. По данным полимеразной цепной реакции к цитомегаловирусу, вирусам Эпштейна–Барр, простого герпеса 1-го и 2-го типов циркуляции вирусов не выявлено. Исследование крови на иммунный статус отклонений от нормы не выявило. Антитела класса А и G к тканевой трансглутаминазе и эндомизию в норме. По данным иммуногематологического исследования крови от 15.01.19 группа крови по АВ0 0(I) Rh «+» положительный, эритроцитарный фенотип C-c+D+E+c-, антитела Келл. В анализах мочи от 15.01–02.02.19 г без патологических отклонений. В копрограмме от 16.01.19: мышечные волокна +, нейтральный жир++, внеклеточный крахмал ++, детрит++, лейкоциты 0–2 в п/з; стеаторея 1-го типа, амилорея. В динамике на фоне приема ферментов копрограмма от 02.02.19: жирные кислоты ++, детрит++, лейкоциты 0–1–0 в поле зрения, слизь+; стеаторея 2-го типа. Соскоб на энтеробиоз (от 18.01.19 и 21.01.19) отрицательный. Патогенные бактерии в кале не обнаружены. Реакция кала на сывороточный белок с трихлоруксусной кислотой резко положительная. Уровень фекального кальпротектина от 07.02.19 составила 40,1 (норма <150 мкг/г). Анализ микрофлоры кишечника от 22.01.19 выявил увеличение содержания *Klebsiella pneumoniae* до 10^6 КОЕ/г и снижение количества лактобактерий менее 10^4 КОЕ/г.

Данные инструментальных методов исследования. На электрокардиограмме от 15.01.19 регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 110 в минуту, положение электрической оси сердца вертикальное. При нейросонографии от 18.01.19 выявлено расширение III желудочка до 5,5 мм, межполушарной борозды до 5 мм и субарахноидального пространства до 5 мм. При эзофагогастроуденоскопии от 15.01.19 выявлен фолликулярный бульбит. По данным ультразвукового исследования от 15.01.19 отмечалось увеличение печени и селезенки, перегиб желчного пузыря. При рентгенографии органов грудной клетки от 21.01.19 очаговых теней в легочной ткани не выявлено. Ребенок был консультирован гематологом 15.01.19, дано заключение: V_{12} -дефицитная анемия, тяжелое течение.

На основании данных анамнеза, клинического состояния ребенка, результатов лабораторных и инструментальных исследований был сформулирован диагноз. Основной клинический диагноз: пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока, белок куриного яйца) (K52.2), тяжелое течение. Атопический дерматит, младенческая форма, локализованный, период обострения. Осложнения: V_{12} -дефицитная анемия, связанная с питанием, тяжелое течение (D51.3). Белково-энергетическая недостаточность средней степени тяжести.

Лечение. Тяжелая анемия в сочетании с тяжелой энтеропатией, гипоальбуминемией, общим наруше-

нием состояния ребенка потребовали проведения гемотрансфузии. Была проведена инфузионная терапия: эритроцитарной массы, глюкозо-солевых растворов, частичное парентеральное питание растворами аминокислот, витамин B_{12} 100 мг/сут. Подобрана оптимальная диетотерапия – смесь на основе аминокислот. Назначены лекарственные средства: эзомепразол 5 мг утром 1 раз в сутки, креон по 1000 ЕД липазы на 1 кг массы тела во время приемов пищи, диметиндена малеат 10 капель 3 раза в сутки. На фоне терапии состояние ребенка значительно улучшилось: вернулись моторные навыки, был купирован отечный синдром, нормализовался диурез, пришли в норму показатели общего белка (65,5 г/л) и уровень альбумина (29 г/л), нивелировались диспепсические явления, прибавка массы тела за период пребывания в стационаре составила 2300 г. Кормление аминокислотной смесью рекомендовано и после выписки не менее чем до 18 мес с постепенным введением полных гидролизатов, затем частичных для формирования пищевой толерантности [4, 6, 7, 27–29].

При осмотре через 6 мес после выписки из стационара: ребенок растет и развивается в соответствии с возрастом. Аппетит сохранен. Продолжает получать аминокислотную смесь, ест все продукты прикорма, срыгиваний и рвоты нет. Реакция кала на сывороточный белок с трихлоруксусной кислотой стала отрицательной, уровень витамина B_{12} в сыровотке в пределах референсных значений, уровень гемоглобина 104 г/л, сывороточное железо 11 мкмоль/л, ферритин 85 мкг/л (норма 7–140). Проявления атопического дерматита в виде сухости кожи на щеках и голенях сохраняются. Однако периодически возникают боли в животе, примерно 1–2 раза в месяц бывают выраженные приступы боли, что дважды послужило причиной обращения в хирургический стационар для исключения «острого живота».

Обсуждение

V_{12} -дефицитная анемия – редкое осложнение энтеропатии, индуцированной пищевыми белками. Чаще всего у детей она связана с недостаточностью витамина B_{12} у их матерей [20, 23, 24]. Однако именно макроцитарная V_{12} -дефицитная анемия манифестировала у мальчика и сопровождалась классическими проявлениями в виде регресса моторных навыков, отвращения к еде. Причиной отсутствия аппетита у наблюдаемого нами ребенка на фоне V_{12} -дефицитной анемии, вероятно, служил атрофический глоссит, в связи с чем ребенок не чувствовал вкуса еды. Кроме того, в слизистой оболочке полости рта, желудка и двенадцатиперстной кишки имелось воспаление, индуцированное пищевыми белками, что усугубляло мальдигестию. Сочетание этих патогенетических факторов привело к отказу от еды, появлению срыгиваний и рвоты, метеоризма, абдоминального болевого синдрома и белково-энергетической недостаточности.

Известно, что гораздо сложнее предположить энтеропатию, индуцированную пищевыми белками, в случаях, когда симптомы нарушения пищеварительного тракта не ассоциируют с отягощенной наследственностью и очевидными аллергическими реакциями на пищу, что имелось в представленном случае. Общий IgE на фоне энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, как и в данном случае, остается нормальным, а специфические IgE и кожные тесты в этом возрасте непоказательны, зачастую они бывают отрицательными. Одним из основных симптомов этого заболевания в этих случаях служит выявленная нами низкая прибавка массы тела. На первый план выступают симптомы нарушения моторики желудочно-кишечного тракта: гастроэзофагеальный рефлюкс, кишечная колика, метеоризм. В анализируемом случае энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, осложнилась тяжелой мальабсорбцией с гипоальбуминемией, безбелковыми отеками и B_{12} -дефицитной анемией. Введение в рацион ребенка аминокислотной смеси позволило купировать синдром срыгивания и рвоты, расширить разовый объем кормления до возрастного, ввести про-

дукты прикорма, обеспечило стабильные прибавки массы тела и устранило кожные проявления аллергии.

Выводы

1. Аллергические заболевания у детей представляют собой многогранную проблему, которая часто выходит за пределы компетенции одного специалиста.

2. Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, требует мультидисциплинарного подхода на этапе диагностики и лечения с привлечением аллерголога-иммунолога, педиатра, гастроэнтеролога, диетолога, дерматолога, а в представленном случае и гематолога.

3. Использование аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока — высокоэффективный и безопасный метод диетотерапии.

4. Детские смеси на основе аминокислот являются продуктом первого выбора для детей с аллергией к белкам коровьего молока, сопровождаемой развитием синдрома мальабсорбции и задержкой физического развития.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69(8): 1008–1025. DOI: 10.1111/all.12429
2. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S., et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(2): 221–229. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
3. Caubet J.C., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(1): 6–17. DOI: 10.1111/pai.12659
4. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Еreshko О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(3): 202–212. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Ereshko O.A., Gordeeva I.G. Gastrointestinal food allergy in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2017; 16(3): 202–212. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.16i3.1730
5. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г. и др. Пищевая аллергия к белкам пшеницы. Трудности диагностики и лечения. Педиатрическая фармакология 2015; 12(4): 429–434. DOI: 10.15690/pf.v12i4.1424. [Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G., Alekseeva A.A., Efendieva K.E., Levina Yu.G. et al. Food allergy to wheat proteins. Difficulties in diagnosis and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(4): 429–434. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v12i4.1424
6. Ванденплас И., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Комментарии к практическим рекомендациям ESPGHAN по диагностике и лечению аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста. *Консилиум Медicum. Педиатрия* (Прил.). 2016; 3: 7–12. [Vandenplas I., Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Commentary on ESPGHAN's Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cow's Milk Allergy in Infants and Young Children. *Consilium Medicum. Pediatriya* (Pril.) 2016; 3: 7–12. (in Russ.)]
7. Намазова-Баранова Л.С., Сновская М.А., Митюшин И.Л., Кожеевникова О.В., Батырова А.С. Особенности диагностики аллергии у детей. Вестник РАМН 2017; 72(1): 33–41. [Namazova-Baranova L.S., Snovskaya M.A., Mityushin I.L., Kozhevnikova O.V., Batyrova A.S. Features of the diagnosis of allergies in children. *Vestnik RAMN* 2017; 72(1): 33–41. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn799
8. Новикова В.П., Похлебкина А.А. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра. Педиатр 2019; 10 (2): 69–74. [Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. Enterocolitic syndrome induced by food proteins in the practice of a pediatrician. *Pediatr* 2019; 10 (2): 69–74. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED10269-74
9. Altinel Acoglu E., Akcabay M., Melek Oguz M., Kilic M., Zorlu P., Senel S. Hypoalbuminemia and Malnutrition Associated with Cow's Milk Allergy: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J* 2016; 18(6): e34810. DOI: 10.5812/ircmj.34810
10. Kvammen J.A., Thomassen R.A., Eskerud M.B., Rugtveit J., Henriksen C. Micronutrient Status and Nutritional Intake in 0- to 2-Year-old Children Consuming a Cows' Milk Exclusion Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(5): 831–837. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001942
11. Allen L.H., Miller J.W., de Groot L., Rosenberg I.H., Smith A.D., Refsum H., Raiten D.J. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr* 2018; 148(suppl_4): 1995S–2027S. DOI: 10.1093/jn/nxy201
12. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. Различные варианты непереносимости белка пшеницы. Современные представления. Вопросы диетологии 2016; 3: 57–66. [Kondratyeva E.I., Yankina G.N., Loshkova E.V. Various options for wheat protein intolerance. *Contemporary*

- views. *Voprosy dietologii* 2016; 3: 57–66. (in Russ.)] DOI: 10.20953/2224-5448-2016-3-57-65
13. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы. *Вопросы детской диетологии* 2017; 15(1): 13–24. [Yankina G.N., Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Terentyeva A.A. Features of diagnosis and treatment of various forms of wheat protein intolerance. *Voprosy detskoi dietologii* 2017; 15(1): 13–24. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2017-1-13-24
 14. Wolfenbuttel B.R., Wouters H.M., Heiner-Fokkema M.R., van der Klauw M.M. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3(2): 200–214. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002
 15. Balaban D.V., Popp A., Ionita Radu F., Jinga M. Hematologic Manifestations in Celiac Disease-A Practical Review. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(7): 373. DOI:10.3390/medicina55070373
 16. Green R., Allen L.H., Bjørke-Monsen A.L., Brito A., Guéant J.L., Miller J.W. et al. Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17040. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40
 17. Robea M.A., Luca A.C., Ciobica A. Relationship between Vitamin Deficiencies and Co-Occurring Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(5): 245. DOI: 10.3390/medicina56050245
 18. Wong C.W., Ip C.Y., Leung C.P., Leung C.S., Cheng J.N., Siu C.Y. Vitamin B12 deficiency in the institutionalized elderly: a regional study. *Exp Gerontol* 2015; 69: 221–225. DOI: 10.1016/j.exger.2015.06.016
 19. Yildirim T., Yalcin A., Atmis V. The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60(2): 344–348. DOI: 10.1016/j.archger.2015.01.001
 20. Vrkljan A.M., Pašalić A., Strinović M., Perić B., Kruljac I., Mirošević G. Coexistence of Addison's disease and pernicious anemia: is the new classification of autoimmune polyglandular syndrome appropriate? *Acta Clin Croat* 2015; 54(2): 232–235
 21. Molloy A.M. Should vitamin B12 status be considered in assessing risk of neural tube defects? *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1414(1): 109–125. DOI: 10.1111/nyas.13574
 22. Rogne T., Tielemans M.J., Chong M.F. Associations of maternal vitamin B₁₂ concentration in pregnancy with the risks of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Am J Epidemiol* 2017; 185(3): 212–223. DOI: 10.1093/aje/kww212
 23. McKay J.A., Groom A., Potter C. Genetic and non-genetic influences during pregnancy on infant global and site-specific DNA methylation: role for folate gene variants and vitamin B12. *PLoS One* 2012; 7(3): e33290. DOI: 10.1371/journal.pone.0033290
 24. Obeid R., Murphy M., Solé-Navas P., Yajnik C. Cobalamin status from pregnancy to early childhood: lessons from global experience. *Adv Nutr* 2017; 8(6): 971–979. DOI: 10.3945/an.117.015628
 25. Kvestad I., Hysing M., Shrestha M. Vitamin B-12 status in infancy is positively associated with development and cognitive functioning 5 y later in Nepalese children. *Am J Clin Nutr* 2017; 105(5): 1122–1131. DOI: 10.3945/ajcn.116.144931
 26. Roman-Garcia P., Quiros-Gonzalez I., Mottram L. Vitamin B12-dependent taurine synthesis regulates growth and bone mass. *J Clin Invest* 2014; 124(7): 2988–3002. DOI: 10.1172/JCI172606
 27. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е издание, переработанное и дополненное). Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2019; 206. [National program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation (4th edition, revised and enlarged). Union of Pediatricians of Russia [and others]. М.: PEDIATR, 2019; 206. (in Russ.)]
 28. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации (4-е издание, переработанное и дополненное). Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2016; 36. [National program of optimization of nutrition for children aged 1 to 3 years in the Russian Federation (4th edition, revised and enlarged). Union of Pediatricians of Russia [and others]. М.: PEDIATR, 2016; 36. (in Russ.)]
 29. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с пищевой аллергией. М.: ПедиатрЪ, 2016; 27. [Federal Clinical Guidelines for the Care of Children with Food Allergies. М.: PEDIATR, 2016; 27. (in Russ.)]

Поступила: 08.10.20

Received on: 2020.10.08

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.

Клинические проявления и дифференциальный диагноз atopического дерматита у детей раннего возраста

А.С. Боткина, М.И. Дубровская, А.Б. Моисеев, Е.Е. Вартапетова

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

Clinical manifestations and differential diagnosis of atopical dermatitis in young children

A.S. Botkina, M.I. Dubrovskaya, A.B. Moiseev, E.E. Vartapetova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Атопический дерматит — одно из наиболее распространенных дерматологических заболеваний детей грудного и раннего детского возраста. Заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение и характеризуется зудом, эритемой, лихенификацией и шелушением. В типичных случаях диагноз устанавливается клинически на основании имеющихся диагностических критериев. Однако аналогичные клинические проявления встречаются и при ряде других заболеваний, которые могут имитировать, сопутствовать или осложнять течение atopического дерматита. К ним относятся воспалительные состояния кожи, инфекции, паразитарные заболевания, генодерматозы, иммунодефициты и злокачественные новообразования, а также нарушения питания, болезнь трансплантат против хозяина и лекарственная болезнь. Знание спектра этих заболеваний и их отличительных особенностей имеет решающее значение для правильной и своевременной диагностики atopического дерматита, подбора оптимального лечения.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, дифференциальный диагноз, ранний детский возраст.

Для цитирования: Боткина А.С., Дубровская М.И., Моисеев А.Б., Вартапетова Е.Е. Клинические проявления и дифференциальный диагноз atopического дерматита у детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 141–149. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-141-149

Atopic dermatitis is one of the most common dermatological diseases in infants and young children. The disease is characterized by a chronic recurrent course with itching, erythema, lichenification and desquamation. Typical cases are diagnosed on the clinically available diagnostic criteria. However, similar clinical manifestations are found in a number of other diseases that can simulate, accompany or complicate the course of atopical dermatitis. They include inflammatory skin conditions, infections, parasitic diseases, genodermatoses, immunodeficiencies and malignancies, as well as nutritional disorders, graft-versus-host disease, and drug disease. Knowledge of the spectrum of these diseases and their distinctive features is crucial for the correct and timely diagnosis of atopical dermatitis, the selection of the optimal treatment.

Key words: children, atopical dermatitis, differential diagnosis, early childhood.

For citation: Botkina A.S., Dubrovskaya M.I., Moiseev A.B., Vartapetova E.E. Clinical manifestations and differential diagnosis of atopical dermatitis in young children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 141–149 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-141-149

Аллергические заболевания у детей, распространенность которых в настоящее время не имеет тенденции к снижению, представляет актуальную проблему педиатрии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения они занимают третье

место в мире после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. Значительный рост частоты аллергических заболеваний связан с ухудшением экологической обстановки, изменением характера питания, появлением новых аллергенов, а также уменьшением инфекционного бремени [1].

Заболеваемость atopическим дерматитом в последние годы также неуклонно растет: он регистрируется более чем у 20% детского и 2–10% взрослого населения планеты [2, 3]. Помимо увеличения количества, меняется и профиль больных с atopическим дерматитом — отмечается увеличение тяжелых форм заболевания, что в сочетании с недостаточной эффективностью существующих методов лечения делает проблему особенно острой [4].

Согласно современным понятиям atopический дерматит — это хроническое зудящее заболевание кожи с рецидивирующим течением, часть atopического синдрома (рис. 1) [5]. В большинстве случаев atopический дерматит выступает в качестве первого заболевания в рамках atopического марша, заключающегося в определенной последовательности разви-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Боткина Александра Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-6890-2041 e-mail: botkina@gmail.com

Дубровская Мария Игоревна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-3487-2451

Моисеев Анатолий Борисович — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1704-2456.

Вартапетова Екатерина Евгеньевна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9999-7634

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

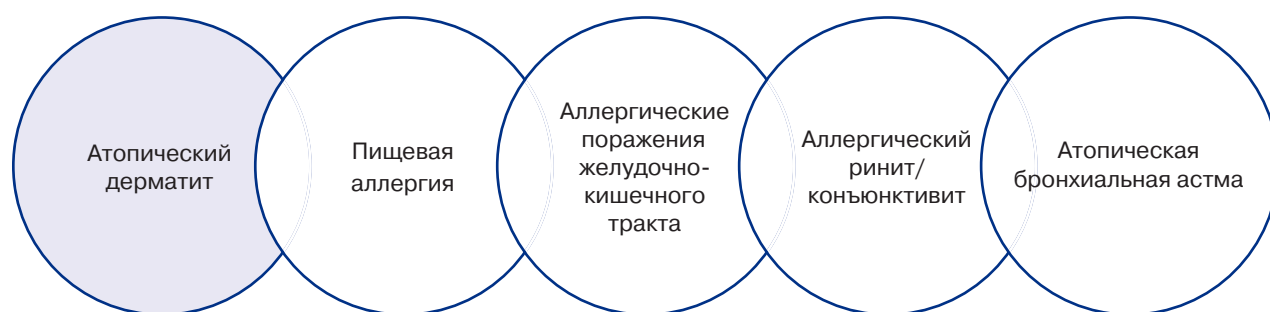


Рис. 1. Составляющие атопического синдрома.
Fig. 1. Components of atopic syndrome.

тия клинических симптомов атопического синдрома (рис. 2) [6, 7]. В основе данного феномена лежит эпикутанная сенсibilизация, возникающая из-за сопутствующего нарушения барьерных структур кожного покрова у детей с атопическим дерматитом, приводящая впоследствии к аллергическому поражению бронхолегочной и пищеварительной систем.

Одной из характерных особенностей атопического дерматита является клинический полиморфизм, обусловленный морфологическими и функциональными различиями кожи в разные возрастные периоды [8]. В течении атопического дерматита выделяют три клинические формы — младенческую, детскую и подростковую/взрослую, для каждой из которых характерны своя морфология и локализация высыпаний (табл. 1). Недавно была отдельно описана форма атопического дерматита с началом в пожилом возрасте (≥ 60 лет), поэтому атопический дерматит можно рассматривать как пожизненное заболевание [9].

Младенческая форма атопического дерматита возникает обычно не ранее 2-го месяца жизни и проявляется острыми и подостро-воспалительными изменениями кожи с экссудативным компонентом.

Высыпания локализируются на коже лица, разгибательных поверхностях конечностей и туловище [10]. Характерная особенность состоит в отсутствии высыпаний в области носогубного треугольника, которое называют «симптомом освещения сверху» (рис. 3). Характерно отсутствие высыпаний в области подгузника, которое помогает отличить атопический дерматит от себорейного и пеленочного дерматита [11, 12]. Эффект обусловлен наличием повышенной влажности в области подгузника, так называемый эффект влажного тропического леса. Кроме того, памперс осуществляет барьерную функцию, защищая кожу от расчесов.

Первичный морфологический элемент при младенческой форме атопического дерматита представлен микровезикулой или папуло-везикулой, которые расположены на гиперемизированном и отечном фоне, часто отмечаются экссудация и образование серозных и серозно-геморрагических корок. Высыпания всегда сопровождаются зудом, часто не коррелирующим с тяжестью кожного процесса. Зуд сопровождается появлением экскориаций и лихенификации. Интенсивный зуд в области волосистой части головы

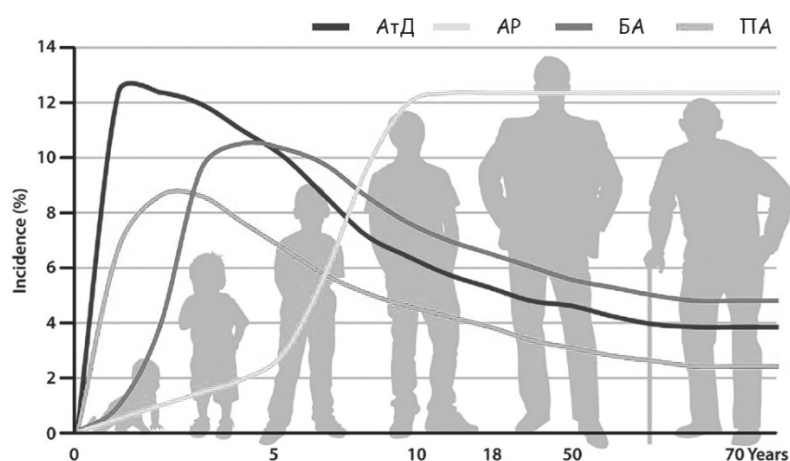


Рис. 2. Атопический марш: АтД — атопический дерматит; АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма; ПА — пищевая аллергия [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395647].

Fig. 2. Atopic march: AD — atopic dermatitis; AR — allergic rhinitis; BA — bronchial asthma; PA — food allergy [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395647].

Таблица 1. Формы atopического дерматита
Table 1. Forms of atopical dermatitis

Форма	Возраст	Морфологические элементы	Типичная локализация
Младенческая форма	От 2 мес до 2 лет	Микровезикула Папуловезикула	Волосистая часть головы; лицо: щеки, лоб; разгибательные поверхности конечностей; туловище; пальцы рук
Детская форма	От 2 до 11 лет	Папула: милиарная, лихеноидная	Лицо: лоб, веки; заушная область; шея; сгибательные поверхности конечностей; кисти
Подростковая/взрослая форма	От 12 лет	Лихеноидная папула	Лицо: лоб; шея, зона декольте, сгибательные поверхности конечностей кисти

может сопровождаться очаговым выпадением волос, лица — к латеральному поредению бровей — признак Хертога, возникновению трещин у основания мочки и за ушами. Поражение кожи век приводит к формированию акцентуации инфраорбитальных складок, называемых складками Денни—Моргана [13].

Диагноз atopического дерматита устанавливается только клинически и в типичных случаях достаточно просто. Еще в 1980 г. J.M. Hanifin и С. Rajka [15] разработали диагностические критерии atopического дерматита, включающие большие и малые признаки; для постановки диагноза atopического дерматита необходимо наличие не менее 3 больших и 3 малых критериев, после чего диагноз может быть выставлен [14]. В 2003 г. Американская академия дерматологии несколько модифицировала диагностические критерии J.M. Hanifin и С. Rajka, сделав их более удобными для практического использования (рис. 4).

Однако у детей раннего возраста atopический дерматит нередко протекает нетипично, что требует исключения целого ряда заболеваний. Дифференциально-диагностический поиск разнообразен. Все заболевания, от которых приходится дифференцировать atopический дерматит, для удобства можно подразделить на 4 группы: наиболее вероятные, возможные, редкие, встречаемые преимущественно в детском возрасте и редкие, встречаемые в подростковом/взрослом возрасте заболевания (табл. 2).

Наиболее часто atopический дерматит у детей раннего возраста приходится дифференцировать от себорейного дерматита, псориазом, контактными дерматитами, монетовидной экземой, чесоткой и моллюсковым дерматитом.

Себорейный дерматит. Классический младенческий себорейный дерматит, в отличие от atopического, практически всегда начинается на первом месяце жизни ребенка. Симптомы заболевания прогрессируют постепенно, в отли-

чие от таковых при atopическом дерматите. Клинические проявления представлены эритемой лососевого цвета и шелушением, которые обычно группируются на волосистой части головы, в области бровей и носогубного треугольника, области крупных складок. Сгибательные поверхности могут поражаться при обоих заболеваниях, но при atopическом дерматите высыпания в области подгузника обычно отсутствуют (табл. 3).

Субъективно высыпания ребенка не беспокоят, что служит важным отличием от интенсивно зудящих высыпаний при atopическом дерматите. К важным дифференциальным признакам относится отсутствие связи обострения с действием тех или иных аллергенов, atopии в анамнезе. Заболевание течет подостро и, как правило, регрессирует самостоятельно к концу первого года жизни, в отличие от atopического дерматита, который имеет длительное рецидивирующее течение. Однако в ряде случаев себорейный и atopический дерматиты могут существовать одновременно, что вносит дополнительные трудности при проведении дифференциальной диагностики [16].



Рис. 3. Младенческая форма atopического дерматита: типичная локализация высыпаний (собственные данные).
Fig. 3. Infant atopical dermatitis: typical localization of lesions (own data).



Рис. 4. Диагностические критерии атопического дерматита (AAD, 2003).

Fig. 4. Diagnostic criteria for atopic dermatitis (AAD, 2003).

Таблица 2. Дифференциальный диагноз атопического дерматита

Table 2. Differential diagnosis of atopic dermatitis

Группа	Заболевания
Наиболее вероятные	Себорейный дерматит Аллергический контактный дерматит Ирритантный контактный дерматит Псориаз Чесотка Монетовидная экзема Дерматофитии Вульгарный ихтиоз Дерматит при контактировании с моллюсками
Возможные	Красный волосистой кожи лишай Розовый лишай Строфулюс Периоральный дерматит Фотодерматиты Токсидермии
Редкие, встречаемые преимущественно в детском возрасте	Метаболические заболевания (фенилкетонурия, энтеропатический акродерматит) Первичные иммунодефициты (синдром Вискотта—Олдрича, синдром Йова, синдром Оменна, синдром Ди Джорджа, синдром атаксии-телеангиоэктазии) Генетические заболевания (синдром Нетертона, мукополисахаридоз I типа) Аутоиммунные заболевания (дерматит Дюринга, неонатальная красная волчанка) Пролиферативные заболевания (гистиоцитоз Лангерганса)
Редкие, встречаемые в подростковом/взрослом возрасте	Кожная Т-клеточная лимфома Красная волчанка Дерматомиозит Реакция трансплантат против хозяина Порфирии

Таблица 3. Дифференциальная диагностика высыпаний при себорейном и атопическом дерматите
Table 3. Differential diagnosis of rashes in seborrheic and atopic dermatitis

Признак	Атопический дерматит	Себорейный дерматит
Эритема	Ярко-розовая	Лососевая
Поражение носогубного треугольника	Не поражается	Обычно поражается
Поражение крупных складок	Обычно отсутствует	Всегда поражается
Поражение волосистой части головы	Часто поражается	Всегда поражается
Зуд	Выраженный	Отсутствует или легкий

Псориаз. Заболевание достаточно трудно диагностировать у детей раннего возраста. Проявляется у детей первых 2 лет жизни в виде высыпаний в области подгузника, которые имеет торпидное течение с тенденцией к распространению на другие участки кожного покрова. При псориазе в отличие от атопического дерматита очаги поражения имеют более четкие границы и классические серебристые чешуйки, напоминающие слюду. При поскабливании зачастую удается выявить псориатическую триаду, которая включает три последовательных феномена:

- стеаринового пятна: обильное шелушение серебристо-белыми чешуйками;
- терминальной пленки: появление после удаление чешуек влажной блестящей поверхности;
- кровяной росы: появление капелек крови при дальнейшем поскабливании.

Важный момент — положительный генеалогический анамнез по псориазу, который выявляется у преобладающего большинства детей с псориазом.

Монетовидная экзема. Монетовидная экзема, или нумулярный дерматит, относительно редко встречается у детей раннего возраста. Заболевание обычно начинается в возрасте около 5 лет, чаще у мальчиков [17]. В основе дерматоза лежит sensibilization к бактериальным агентам из хронического очага инфекции (в носоглотке, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кожи). Процесс имеет островоспалительный характер и чаще начинается как ассиметричный с локализацией на любом участке кожного покрова, за исключением лица. Наиболее типичны высыпания на дистальных отделах конечностей: тыле кистей и стоп, области голеностопного сустава, предплечьях и голених.

Дерматоз проявляется монетовидными (отсюда и название) четко очерченными очагами, размерами от 1 до 5 см, с бахромой отслаивающегося эпидермиса по периферии. При слиянии высыпаний образуются обширные бляшки с экссудацией и корками на поверхности, выраженной контактной кровоточивостью. Сыпь истинно полиморфна, основные морфологические элементы представлены микровезикулами и мелкими фолликулярными папулами. Субъективно — умеренный зуд. У больных с монетовидной экземой ксероз обычно отсутствует, и разрешение эфлоресценций наступает к пубертатному периоду.

Вульгарный ихтиоз. Это наиболее распространенный вариант ихтиоза, встречается с частотой 1:250 человек. Заболевание, как и атопический дерматит, манифестирует в грудном возрасте и имеет схожую локализацию высыпаний [18, 19]. Патологический кожный процесс носит распространенный симметричный характер, оставляя свободными сгибательные области. В отличие от атопического дерматита первичным морфологическим элементом при ихтиозе служит тонкая плотно прилегающая в центре чешуйка с трещинками на поверхности. Характерны гиперлинераность и гиперкератоз ладоней и подошв. Зуд умеренный и обусловлен исключительно сухостью кожи.

Ирритативный контактный дерматит. Связан с прямым воздействием химического или фотохимического фактора на кожу и последующей активацией врожденного иммунитета. У младенцев и детей раннего возраста ирритативный контактный дерматит чаще всего развивается при контакте с жидкостями организма — мочой и калом в подгузниках (пеленочный дерматит) или слюной при облизывании губ. При пеленочном дерматите высыпания локализуются только в области подгузника и представлены отеочной эритемой, папулами, пустулами и эрозиями [20]. Кожа вне очагов поражения интакта, что отличает пеленочный дерматит от атопического дерматита. Диагноз обычно не представляет сложностей и ставится клинически. Течение и прогноз благоприятные: при нормализации ухода заболевание разрешается за 3–5 дней.

Дерматофития. Локализованные формы атопического дерматита могут имитировать микозы гладкой кожи и наоборот, распространенные дерматофитии могут быть ошибочно расценены как проявления атопического дерматита. Высыпания при микозе могут локализоваться на любом участке кожного покрова и носят ассиметричный характер. Классическим проявлением дерматофитии служит кольцевидный или округлый очаг с четким ползущим краем (рис. 5).

Край очага приподнят над окружающей кожей, прерывист, представлен отеочной эритемой, везикулами, корочками. Отмечается регресс высыпаний в центре очага, что придает ему неравномерный цвет — светлее по центру и интенсивнее к периферии. Характерной чертой также является наличие отсло-



Рис. 5. Трихофития (собственные данные).
Fig. 5. Trichophytosis (own data).



Рис. 6. Энтеропатический акродерматит (собственные данные).
Fig. 6. Enteropathic acrodermatitis (own data).

енного эпидермиса по периферии. Зуд незначительный или отсутствует. Диагноз поверхностной дерматомикоза можно подтвердить при микроскопическом исследовании с гидроксидом калия или с помощью культурального исследования.

Чесотка. У детей раннего возраста чесотка может быть очень похожа на атопический дерматит, особенно по интенсивности зуда. Однако при чесотке зуд усиливается в тепле и вечернее и/или ночное время, что обусловлено возрастающей активностью клещей. Высыпания у детей грудного и раннего возраста могут локализоваться не только в типичных местах — межпальцевых промежутках, запястьях, области гениталий, ягодицах, животе, подмышечных впадинах, локтях, но также и на ладонях, подошвах, лице и волосистой части головы. Высыпания представлены множеством зудящих папул, везикулами и пустулами [21]. Типичные для взрослых чесоточные ходы выявляются крайне редко, что обусловлено тонкостью рогового слоя эпидермиса. Обычно выявляется положительный эпидемиологический анамнез — аналогичные высыпания у других членов семьи ребенка.

Энтеропатический акродерматит. Синоним: синдром Брандта. Редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *SLC39A4* (8q24.3), который кодирует белок — транспортер цинка Zip4, приводя к серьезному дефициту цинка в организме. Заболевание манифестирует в грудном возрасте, обычно после прекращения грудного вскармливания и может быть ошибочно принято за атопический дерматит из-за эритемоквамозных высыпаний в периоральной области и области подгузника, хотя при атопическом дерматите поражение интертригинозных областей нехарактерно [22]. При энтеропатическом акродерматите высыпания группируются вокруг естественных отверстий, области крупных складок и акральных отделов конечностей (рис. 6).

Эфлюоресценции полиморфны, представлены папулами, везикулами, пустулами и эрозиями, сливаются в обширные очаги с мокнутием и обильными серозно-гнойными корками на поверхности. Постоянный спутник заболевания — алопеция разной степени выраженности и паронихии. Кроме того, могут наблюдаться ангулярный хейлит, конъюнктивит, глоссит. Одновременно с изменениями на коже появляется диарейный синдром, отличающийся торпидным течением. Отсутствие эффекта от традиционной терапии приводит к задержке физического и нервно-психического развития. Течение заболевания длительное, и без специфического лечения больные умирают от истощения и интеркуррентных заболеваний. При мягком течении в период полового созревания возможно некоторое смягчение симптоматики [23]. Диагноз подтверждается с помощью определения уровня цинка в крови. Поскольку при дефиците цинка снижается содержание цинкзависимого фермента щелочной фосфатазы, измерение ее уровня в сыворотке крови можно использовать в качестве быстрого скринингового теста для выявления дефицита цинка.

Болезнь Леттерера—Сиве. Представляет собой злокачественную форму гистиоцитоза из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X), и в начале часто ошибочно принимается за атопический дерматит. Заболевание характеризуется клональной пролиферацией клеток Лангерганса с последующей инфильтрацией ими кожи, слизистых оболочек, костей и внутренних органов. Первые признаки гистиоцитоза X обычно появляются в грудном возрасте, в 2 раза чаще у мальчиков. Высыпания чаще всего локализуется на волосистой части головы, заушных и интертригинозных зонах, ладонях и стопах. Эфлюоресценции истинно полиморфны — от отечной эритемы до себорейно-подобного дерматита с геморрагическим компонентом. Зуд нехарактерен, что отличает гистиоцитоз от сильно зудящего атопического дерматита [24]. При наличии торпидных незудящих высыпаний с геморрагическим компонентом всегда необходимо проведение морфологического и иммуногистохимического исследования кожи для исключения гистиоцитоза X.

Т-клеточная лимфома кожи. Кожная Т-клеточная лимфома редко встречается у детей; обычно пик заболеваемости приходится на возраст 50 лет и старше. Однако в последнее время ряд авторов сообщают о росте заболеваемости в педиатрической популяции [25]. На ранних стадиях Т-клеточная лимфома не имеет специфических проявлений и часто имитирует другие дерматозы — atopический дерматит, псориаз, дерматофитию, что приводит к неправильной и поздней диагностике. На ранней стадии Т-клеточная лимфома проявляется шелушащимися эритематозными пятнами, локализованными на коже туловища, ягодиц, конечностей. Цвет элементов может варьировать от оранжевого до кирпично-красного либо высыпания могут быть гипопигментированными. Контур элементов обычно нечеткие, «размытые», с возможной незначительной атрофией эпидермиса. Отсутствие положительного анамнеза по atopии, начало у взрослых и наличие общих симптомов в виде

недомогания, снижения массы тела, интоксикации являются ключевыми для дифференциальной диагностики, подтверждается заболевание обязательным мифологическим исследованием кожи [26].

Заключение

Таким образом, дифференцировать atopический дерматит от других потенциальных диагнозов может быть сложно. Существуют не только ряд «имитаторов» с похожими клиническими симптомами, но и заболевания, которые сосуществуют или осложняют течение atopического дерматита. Однозначного лабораторного теста для постановки диагноза atopического дерматита нет, диагноз и в настоящее время выставляется клинически на основании действующих диагностических критериев. Для дифференциальной диагностики atopического дерматита необходимы правильная оценка морфологии и локализации высыпаний, а также тщательно собранный анамнез.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Richard F.L. On behalf of the World Allergy Organization (WAO), the authors of the WAO White Book on Allergy 2011–2012: Executive Summary express their gratitude to the charity, Asthma, Allergy, and Inflammation Research (AAIR) for support in the production of this publication. United States of America, 2012; 220
2. Невожинская З.А., Плиева К.Т., Корсунская И.М. Возможности контроля над течением atopического дерматита. Consilium Medicum. Дерматология 2016; 1: 49–54. [Nevozhinskaya Z.A., Plieva K.T., Korsunskaya I.M. Possibilities of controlling the course of atopical dermatitis. Consilium Medicum. Dermatologiya 2016; 1: 49–54. (in Russ.)]
3. Barbarot S., Auziere S., Gadkari A., Girolomoni G., Puig L., Simpson E. L. et al. Epidemiology of atopical dermatitis in adults: results from an international survey. Allergy 2018; 73: 1284–1293. DOI: 10.1111/all.13401
4. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Таганов А.В., Моисеенко А.В. Atopический дерматит у детей. Руководство для врачей. Тверь: Триада, 2003; 238. [Korotkiy N.G., Tikhomirov A.A., Taganov A.V., Moiseenko A.V. Atopical dermatitis in children. A guide for doctors. Tver: Triada, 2003; 238. (in Russ.)]
5. Европейское руководство по лечению дерматологического заболеваний. Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2009; 724. [European guidelines for the treatment of dermatological diseases. Ed. by A.D. Katsambas, T.M. Lotti. M.: MEDpress-inform, 2009; 724. (in Russ.)]
6. Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopical dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopical march. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1723–1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004
7. Tran M.M., Lefebvre D.L., Dharma C., Dai D., Lou W.Y.W., Subbarao P. et al. Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study investigators. Predicting the atopical march: results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 601–607. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.024
8. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., Traidl-Hoffmann C., Lauener R., Schäppi G., Schmid-Grendelmeier P. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopical dermatitis: where are we, and where should we go? J Allergy Clin Immunol 2017; 139: S58–S64. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.008
9. Chello C., Carnicelli G., Sernicola A., Gagliostro N., Paolino G., Fraia M.D. et al. Atopical dermatitis in the elderly Caucasian population: diagnostic clinical criteria and review of the literature. Int J Dermatol 2020; 59: 716–721. DOI: 10.1111/ijd.14891
10. Song H.S., Jung S-E., Kim Y.C., Lee E.-S. Nipple eczema, an indicative manifestation of atopical dermatitis? A clinical, histological, and immunohistochemical study. Am J Dermatopathol 2015; 37: 284–288. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000195
11. Kellen R., Silverberg N.B. Pediatric periorificial dermatitis. Cutis 2017; 100: 385–388
12. Yew Y.W., Thyssen J.P., Silverberg J.I. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopical dermatitis clinical characteristics. J Am Acad Dermatol 2019; 80: 390–401. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.09.035
13. Govind K., Whang K., Khanna R., Scott A.W., Kwatra S.G. Atopical dermatitis is associated with increased prevalence of multiple ocular comorbidities. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 298–299. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.009
14. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopical dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1980; 92: 44–47
15. Eichenfield L.F., Hanifin J.M., Luger T.A., Stevens S.R., Pride H.B. Consensus conference on pediatric atopical dermatitis. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 1088–1095. DOI: 10.1016/s0190-9622(03)02539-8
16. Alexopoulos A., Kakourou T., Orfanou I., Xaidara A., Chrousos G. Retrospective analysis of the relationship between infantile seborrheic dermatitis and atopical dermatitis. Pediatr Dermatol 2014; 31: 125–130. DOI: 10.1111/pde.12216
17. Krol A., Krafchik B. The differential diagnosis of atopical dermatitis in childhood. Dermatol Ther 2006; 19: 73–82. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2006.00058.x
18. Traupe H., Fischer J., Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses — An update. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12: 109–121. DOI: 10.1111/ddg.12229
19. Bremner S.F., Hanifin J.M., Simpson E.L. Clinical detection of ichthyosis vulgaris in an atopical dermatitis clinic: Implications

- tions for allergic respiratory disease and prognosis. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 72–78. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.03.029
20. Suebsarakam P., Chaiyarit J., Techasatian L. Diaper Dermatitis: Prevalence and Associated Factors in 2 University Daycare Centers. J Prim Care Community Health 2020; 11:2150132719898924. DOI: 10.1177/2150132719898924
 21. Orrico J.A., Krause-Parello C.A. Facts, fiction, and figures of the *Sarcoptes scabiei* infection. J Sch Nurs 2010; 26: 260–266. DOI: org/10.1177/1059840510375413
 22. Lebsing S., Chaiyarit J., Techasatian L. Diaper rashes can indicate systemic conditions other than diaper dermatitis. BMC Dermatol 2020; 20: 7. DOI: 10.1186/s12895-020-00104-z
 23. Ricci G., Ferrari S., Calamelli E., Ricci L., Neri I., Patrizi A. Heterogeneity in the genetic alterations and in the clinical presentation of acrodermatitis enteropathica: Case report and review of the literature. Int J Immunopathol Pharmacol 2016; 29(2): 274–279. DOI: 10.1177/0394632015606845
 24. Jezierska M., Stefanowicz J., Romanowicz G., Kosiak W., Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. Postepy Dermatol Alergol 2018; 35(1): 6–17. DOI: 10.5114/pdia.2017.67095
 25. Pope E., Weitzman S., Ngan B., Walsh S., Morel K., Williams J. et al. Mycosis fungoides in the pediatric population: Report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. J Cutan Med Surg 2010; 14: 1–6. DOI: 10.2310/7750.2009.08091
 26. Weisshaar E., Weiss M., Mettang T., Yosipovitch G., Zyllicz Z. Special Interest Group of the International Forum on the Study of Itch. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). Acta Derm Venereol 2015; 95: 261–265. DOI: 10.2340/00015555-1959

Поступила: 18.08.21

Received on: 2021.08.18

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «ПРОГРЕСС» «ФрутоНяня».

The research was carried out with the financial support of JSC “PROGRESS” “FrutoNyanya”.

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов о которых необходимо сообщить.

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

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

XVIII Российский конгресс с международным участием
«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»
состоится 24-26 ноября 2021 г. в Казани
Мероприятие, ставшее традиционным, проводится в 18-й раз и впервые
в on-line режиме с центром трансляции из Казани.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Республики Татарстан;
- Союз педиатров России;
- ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России;
- ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ РМАНПО Минздрава России;
- ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Татарстана;
- НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- РОО «Землячество Татарстана в Москве» при посредстве Республики Татарстан

ОНЛАЙН ПЛОЩАДКА КОНГРЕССА:

Платформа для участия: pediatria-kzn.ru

Платформа для спикеров: webinar.ru

Штаб конгресса и студии для лекторов в г. Казань
в дни проведения мероприятия будут располагаться по адресу:
«Гранд Отель Казань», ул. Петербургская, д.1

КОНТАКТЫ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ОРГКОМИТЕТА:

Анохин Владимир Алексеевич

Заведующий кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным
заболеваниям у детей МЗ РТ, д.м.н., профессор, (г. Казань)
anokhin56@mail.ru

Яшанин Дмитрий Анатольевич

Представитель тех.организатора по вопросам участия
+7 917 274 37 44
dir@mfv.ru

Шарафутдинова Чулпан Ильдаровна

Представитель тех.организатора по вопросам партнерского и спонсорского
взаимодействия
+7 927 035 53 25
chulpan-reklama@yandex.ru

Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

А.А. Камалова^{1,2}, А.Р. Гайфутдинова^{1,2}, А.А. Малов^{1,2}, Э.Р. Сафина¹, Р.А. Низамова², Л.И. Басанова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease

А.А. Kamalova^{1,2}, А.Р. Gaifutdinova^{1,2}, А.А. Malov^{1,2}, Е.Р. Safina¹, Р.А. Nizamova², Л.И. Basanova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

Представлен обзор современных данных о клинических особенностях, современных методах диагностики и стратегиях терапии при первичном склерозирующем холангите у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Первичный склерозирующий холангит может протекать бессимптомно в течение долгого времени, в дальнейшем приобретая прогрессирующий характер с формированием цирроза печени. Заболевание относится к важным факторам риска развития холангиокарциномы. В статье представлен диагностический алгоритм при повышении уровня трансаминаз в сыворотке крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, при этом особое внимание уделено различным вариантам гепатобилиарной патологии, в том числе первичному склерозирующему холангиту. Широкое внедрение педиатрической шкалы SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in PEdiatrics index) позволит своевременно диагностировать и назначить лечение пациенту уже на ранней стадии заболевания, что может улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: дети, воспалительные заболевания кишечника, первичный склерозирующий холангит, диагностика.

Для цитирования: Камалова А.А., Гайфутдинова А.Р., Малов А.А., Сафина Э.Р., Низамова Р.А., Басанова Л.И. Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 150–156. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–150–156

The article provides an overview of current data on clinical features, modern diagnostic methods and therapeutic strategies for primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. Primary sclerosing cholangitis can be asymptomatic for a long time, acquiring a progressive character with liver cirrhosis. The disease is one of the most important risk factors for the development of cholangiocarcinoma. The article presents a diagnostic algorithm for increased transaminases in the serum of the children with inflammatory bowel disease, with an emphasis on various variants of hepatobiliary pathology including primary sclerosing cholangitis. The widespread application of the pediatric scale SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics index) will allow us to timely diagnose and prescribe treatment for a patient with primary sclerosing cholangitis at an early stage improving the prognosis of the disease.

Key words: children, inflammatory bowel disease, primary sclerosing cholangitis, diagnostics.

For citation: Kamalova A.A., Gaifutdinova A.R., Malov A.A., Safina E.R., Nizamova R.A., Basanova L.I. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 150–156 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–150–156

В настоящее время во всем мире отмечается заметный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника — язвенным колитом и болезнью Крона. За последние 10 лет частота этих заболеваний с дебютом в детском возрасте увеличилась в 3 раза [1]. Заболеваемость варьирует и составляет 1–4

на 100 тыс. для язвенного колита, 2,2–11,4 на 100 тыс. детей в год для болезни Крона [2]. Кроме того, увеличивается число случаев очень раннего дебюта воспалительных заболеваний кишечника (до 6 лет), что требует тщательной дифференциальной диагностики и особой тактики ведения таких пациентов [3].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2957-680X e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Гайфутдинова Алия Ринатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-диетолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1835-5649

Малов Алексей Анатольевич — к.м.н., асс. кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Казанского государственного медицинского университета, врач-рентгенолог отделения лучевой

диагностики Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3261-9986

Сафина Эльнара Равиловна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6426-4484

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Низамова Раия Альбертовна — врач-педиатр, гастроэнтеролог, зав. диагностическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-7761-3046

Басанова Лилия Игоревна — зам. гл. врача по медицинской части Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-0254-9497 15 420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Известно, что 40–50% взрослых пациентов с заболеваниями этой группы имеют внекишечные проявления, примерно у 30% они могут отмечаться задолго до появления кишечных симптомов, от 1 до 5 мес до постановки диагноза воспалительного заболевания кишечника. Кроме того, у одного пациента возможно сочетание нескольких внекишечных проявлений [4–6]. Гепатобилиарная патология — наиболее частая группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника, которая способна влиять на прогноз основного заболевания в связи с прогрессирующим течением, повышением риска развития осложнений и малигнизации. Так, риск развития холангиокарциномы у пациентов с первичным склерозирующим холангитом в 160 раз выше, чем в популяции [7]. Некоторые гепатобилиарные осложнения воспалительных заболеваний кишечника могут длительно протекать бессимптомно либо иметь неспецифические проявления, что затрудняет дифференциальную диагностику [7]. Имеются единичные публикации, касающиеся изучения гепатобилиарных проявлений при воспалительных заболеваниях кишечника у детей, поэтому необходимы дальнейшие исследования [8].

Диагностический поиск чаще всего начинается после выявления синдрома цитолиза в биохимическом анализе крови. Согласно результатам исследований у 40% взрослых пациентов с язвенным колитом отмечается повышение уровня трансаминаз. Из них в 63% случаев причина не была установлена, у 11,2% диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени, у 13,5% — аутоиммунный или вирусный гепатиты, а также синдром холестаза, ассоциированный с полным парентеральным питанием, у 6,3% — первичный склерозирующий холангит, у 6% — лекарственное поражение [9]. По данным литературы, синдром цитолиза встречается в среднем у 40% детей с язвенным колитом и болезнью Крона, данные варьируют в зависимости от длительности заболевания (у 16,3% пациентов — в течение 1 мес после постановки диагноза, до 58% — при длительном динамическом наблюдении в течение 12 лет) [8, 10]. Синдром цитолиза часто имеет транзиторный характер, однако в некоторых случаях может указывать на дебют патологии печени и желчных путей, ассоциированной с воспалительными заболеваниями кишечника, что требует дополнительного обследования. Тем не менее установить этиологию удастся не всегда. Предположения, согласно которым уровень трансаминаз может отражать степень активности либо длительность воспалительного заболевания кишечника, подтверждения не получили [11].

Зарубежными авторами предложен алгоритм ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с гепатобилиарными проявлениями (рис. 1). Рекомендуемая частота контроля биохимических показателей — каждые 6–12 мес; детям, находящимся на терапии метотрексатом/азатио-

прином/6-меркаптопурином — каждые 1–3 мес, чаще — при появлении новых симптомов поражения желудочно-кишечного тракта. В случае отклонения показателей от нормы менее чем в 2 раза показано наблюдение в динамике, при отклонении более чем в 2 раза — углубленное обследование [12].

Одно из наиболее сложных для диагностики и лечения гепатобилиарных поражений при воспалительных заболеваниях кишечника — первичный склерозирующий холангит. Это хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков с образованием мультифокальных стриктур [13]. Заболевание зачастую протекает бессимптомно в течение долгого времени и имеет прогрессирующий характер с формированием цирроза печени. Первичный склерозирующий холангит чаще ассоциирован с язвенным колитом (более 75% случаев). Среди детей с язвенным колитом первичный склерозирующий холангит диагностируется у 1,5–9,8% [8]. Частота развития заболевания в России неизвестна; по данным канадского исследования, заболеваемость у детей составила 0,23 на 100 тыс. в год [14].

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. Важную роль играют генетические факторы: у родственников пациента первой линии родства с первичным склерозирующим холангитом имеется примерно в 100 раз более высокий риск развития болезни, чем в общей популяции. Роль аутоиммунных механизмов подчеркивает тесная ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника и наличие аутоантител, включая цитоплазматические антинейтрофильные и антинуклеарные антитела. Кроме того, вносит свой вклад транслокация кишечных бактерий через поврежденную слизистую оболочку кишечника, что приводит к гиперпродукции цитокинов и поражению желчных протоков. Среди других факторов рассматриваются накопительное токсическое действие на печень желчных кислот, вирусные инфекции, ишемия, иммунная дисрегуляция. Таким образом, первичный склерозирующий холангит относится к мультифакторным заболеваниям [15].

Воспалительное заболевание кишечника может быть диагностировано спустя годы после постановки диагноза первичного склерозирующего холангита, даже после ортотопической трансплантации печени. В то же время этот диагноз может быть установлен через несколько лет после язвенного колита, в том числе после проктокоlectомии. По зарубежным данным, ежегодно в трансплантации печени нуждаются 17–30% детей и 1–2% взрослых пациентов с первичным склерозирующим холангитом [15]. Прогрессирование заболевания и необходимость трансплантации печени не ассоциированы с более тяжелым течением воспалительного заболевания кишечника. Так, язвен-

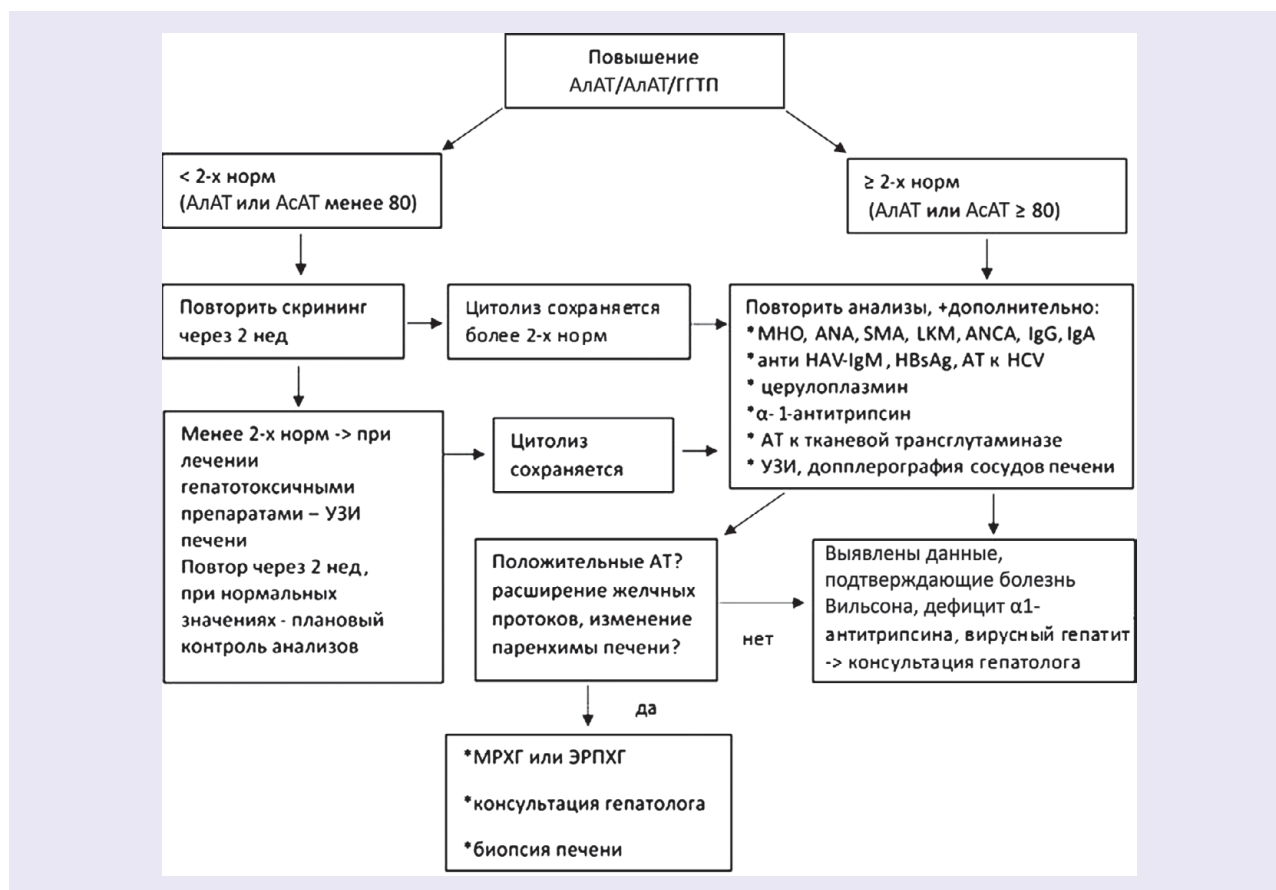


Рис. 1. Диагностический алгоритм при повышении активности трансаминаз у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с неустановленным ранее диагнозом заболевания печени.

АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза; МНО — международное нормализованное отношение; АТ — антитела; УЗИ — ультразвуковое исследование; МРХГ — магнитно-резонансная холангиография; ЭРПХГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; ANA — антиядерные антитела; SMA — антитела к гладкой мускулатуре; LKM — антитела к микросомальной фракции печени и почек; ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; более/менее 2 норм — в 2 раза выше нормы.

Fig. 1. Diagnostic algorithm for abnormal liver biochemistry in a child with inflammatory bowel disease (without previous evidence of liver disease).

АлАТ — alanine aminotransferase; АсАТ — aspartate aminotransferase; ГГТП — glutamyl transpeptidase; МНО — international normalization ratio; АТ — antibodies; УЗИ — ultrasound; МРХГ — Magnetic resonance cholangiography; ЭРПХГ — endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ANA — antinuclear antibody; SMA — anti-smooth muscle antibody; LKM — anti-liver kidney microsomal antibodies; ANCA — antineutrophil cytoplasmic antibodies; more/less 2 norms — 2 times higher than normal.

ный колит у пациентов с первичным склерозирующим холангитом характеризуется более распространенным (панколит), но менее выраженным воспалением [16]. У взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени, отмечались менее выраженные кишечные симптомы, реже применялась иммуносупрессивная терапия и колэктомия по сравнению с пациентами, у которых трансплантация печени не потребовалась [17]. В результате ретроспективного анализа был сделан вывод, что в целом особенности течения воспалительных заболеваний кишечника, сочетающихся с первичным склерозирующим холангитом, у детей схожи с таковыми у взрослых пациентов. Однако скудность клинических симптомов при этом не соответствует тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечной стенки [18].

Первичный склерозирующий холангит — важный фактор риска развития холангиокарциномы, который ежегодно равен 0,5–1,5%, на протяжении всей жизни — 5–10% [19]. При этом длительность заболевания не относится к прогностическим факторам риска: так, у 50% взрослых пациентов с первичным склерозирующим холангитом холангиокарцинома может быть выявлена в течение 2 лет после постановки диагноза. По данным многоцентрового ретроспективного исследования, включавшего 781 больного ребенка, частота выявления холангиокарциномы составила 1% [20]. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза первичного склерозирующего холангита — 12 лет, 61% мальчики. Холангиокарцинома была диагностирована в среднем через 6 лет после постановки диагноза пер-

вичного склерозирующего холангита у 8 пациентов, средний возраст которых составил 15–18 лет.

Первичный склерозирующий холангит малых протоков — форма заболевания, которая может быть предположена при наличии маркеров синдрома холестаза и цитолиза (повышение гамма-глутамил-транспептидазы — ГГТП, аланинаминотрансферазы — АлАТ и аспартатаминотрансферазы — АсАТ) и гистологических изменений в печени в виде концентрического фиброза, охватывающего малые желчные протоки по типу «луковой шелухи» (рис. 2). Следует отметить, что картина, полученная с помощью стандартных визуализирующих методов исследования (магнитно-резонансная холангиография — МРХГ, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — ЭРПХГ), остается нормальной (в отличие от «классического» первичного склерозирующего холангита, поражающего крупные протоки) [21].

Частота развития первичного склерозирующего холангита малых протоков у детей с первичным склерозирующим холангитом составляет 13–42% [20, 22, 23]. Это выше, чем у взрослых пациентов (6–16%) [24]. При первичном склерозирующем холангите малых протоков фиброз печени развивается реже, чем при классической форме болезни (44 против 66%), с чем связан более благоприятный прогноз [23].

Первичный склерозирующий холангит у детей может проявляться неспецифическими симптомами: боли в животе, повышенная утомляемость, диарея, потеря массы тела и ухудшение аппетита, повышение температуры тела до субфебрильной. При остром течении заболевания возможны желтуха, рвота [25]. У 20% пациентов ведущим симптомом служит кожный зуд, в некоторых случаях изнурительный (у 4%), что приводит к заметному снижению качества жизни. Могут также отмечаться дефицит жирорастворимых витаминов и отставание в росте. Зачастую первичный склерозирующий холангит при воспалительном заболевании кишечника протекает бессимптомно и диагноз устанавливается после обнаружения повышенного уровня трансаминаз и дальнейшего углубленного исследования. У больных детей, аналогично со взрослыми, в сыворотке крови чаще выявляется повышение уровня ГГТП, АлАТ, АсАТ, однако возможны различные варианты: по данным литературы, уровень АлАТ не всегда отображает истинную картину состояния печени [25].

С целью оптимизации ранней диагностики первичного склерозирующего холангита у детей и определения прогноза впервые была разработана педиатрическая шкала SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in PEdiatrics index), созданная при помощи математических расчетов на основании комплексной оценки состояния гепатобилиарной системы у 1333 пациентов (см. таблицу) [26]. Эффективность шкалы доказана в клинической практике; полученные данные коррелировали со стадией фиброза печени,

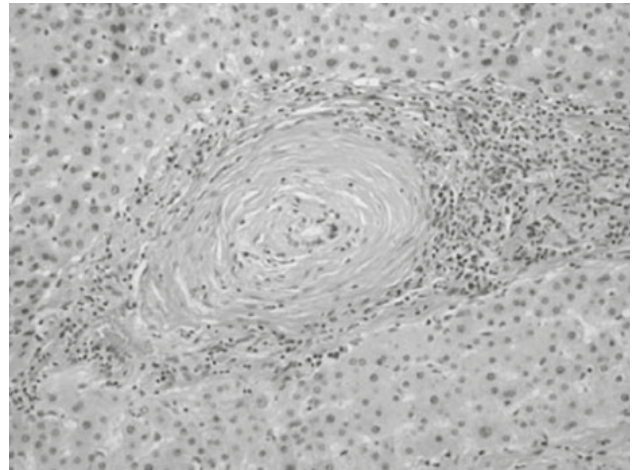


Рис. 2. Классические гистологические признаки первичного склерозирующего холангита малых протоков: фиброз, охватывающий малый внутрипеченочный желчный проток в виде «луковой шелухи» [21].

Fig. 2. Representative histology of small-duct primary sclerosing cholangitis. Shown is the classic «onion skin» fibrosis surrounding a small intrahepatic bile duct branch [21].

Таблица. Шкала прогнозирования течения склерозирующего холангита у детей (SCOPE) [26]

Table. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index [26]

Показатель	Единицы измерения		Баллы
	мг/дл	ммоль/л	
Общий билирубин	≤0,6	≤11	0
	0,7–2,7	11,1–46,7	+1
	2,8–4,8	46,8–82,4	+2
	≥4,9	≥82,5	+3
	г/дл	г/л	
Альбумин	≥4	≥40	0
	3,2–3,9	32–39	+1
	≤3,1	≤31	+2
	·10 ³ /мл	·10 ⁹ /л	
Тромбоциты	≥225	≥225	0
	136–224	136–224	+1
	≤135	≤135	+2
	Е/л		
ГГТП	≤100		0
	101–249		+2
	≥250		+3
Результаты холангиографии	Норма		0
	Поражение основных протоков		+1
ВСЕГО:			
Низкий риск: 0–3 балла			
Средний риск: 4–5 баллов			
Высокий риск: 6–11 баллов			

подтвержденной результатами биопсии. Пациенты, имеющие средний и высокий риск (оценка по шкале SCOPE ≥ 4 баллов), должны быть направлены в центры трансплантологии. Ранее благоприятным прогностическим фактором у ребенка с первичным склерозирующим холангитом считалась нормализация уровня ГГТП в крови в течение года. Однако было установлено, что уровень этого фермента может широко колебаться, особенно на ранних стадиях заболевания. В некоторых случаях за нормализацией уровня ГГТП может скрываться формирование фиброза печени. Показано, что пациенты с низким риском по шкале SCOPE имели минимальные признаки фиброза и более медленное прогрессирование заболевания.

Диагностика первичного склерозирующего холангита основана на комплексной оценке клинико-лабораторных (выявление синдрома холестаза) и инструментальных данных (МРХГ или ЭРХПГ); результатов гистологического исследования биоптатов печени. В последнее время стали появляться публикации о преимуществах использования МРХГ. В одной из работ показано, что этот метод диагностики оказался точен на 84% в постановке диагноза у детей (что подтверждено результатами биопсии печени) [27]. Сообщалось, что результаты МРХГ оказывались сопоставимы с данными ЭРХПГ, диагностическая точность обоих методов составила 83–85% [28]. По результатам исследований, в которых МРХГ использовалась в качестве скринингового метода у группы пациентов с длительным течением воспалительных заболеваний кишечника, первичный склерозирующий холангит выявлялся в 3 раза чаще, чем в группе, где диагноз был основан только на клинико-лабораторных данных. У 65% пациентов заболевание протекало субклинически, без отклонений в биохимических анализах крови, и было выявлено только с помощью лучевых методов [29]. В другом исследовании, изучавшем возможности ранней диагностики прогрессирования первичного склерозирующего холангита малых протоков при помощи МРХГ, оказалось, что более чем у 50% пациентов были выявлены изменения паренхимы печени и желчных путей; по мнению авторов, это свидетельствует, что данное заболевание может быть начальной стадией классического первичного склерозирующего холангита с поражением крупных протоков [30]. Таким образом, в связи с инвазивным характером и высоким риском развития осложнений после проведения ЭРХПГ, а также техническими сложностями МРХГ может быть одним из информативных методов диагностики первичного склерозирующего холангита у детей (рис. 3). С целью ранней диагностики гепатобилиарных осложнений использование данного метода рекомендовано у каждого пациента с повышенным уровнем печеночных ферментов, особенно ГГТП [31, 32].

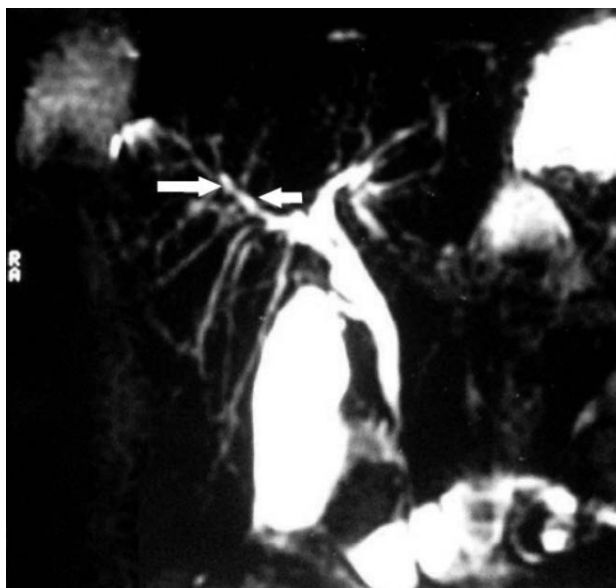


Рис. 3. Симптом «четок» по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии: неравномерное сужение и расширение желчных протоков (указаны стрелками) [31].

Fig. 3. Magnetic resonance cholangiopancreatography image shows overall irregularity of the intra and extrahepatic ducts which produces the beaded appearance (arrows) [31].

Эффективного метода лечения, способного замедлить течение первичного склерозирующего холангита, в настоящее время не существует [33]. Поддерживающая терапия направлена на купирование симптомов холестаза (препараты урсодезоксихолевой кислоты) и подавление роста грамположительной кишечной флоры, предположительно, вносящей вклад в патогенез заболевания (антибактериальная терапия). Основным методом лечения остается трансплантация печени (при наличии показаний), однако описаны случаи рецидивов в уже трансплантированном органе [12].

Заключение

Согласно современным данным гепатобилиарная патология – распространенная группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Дифференциальная диагностика такого осложнения, как первичный склерозирующий холангит, затруднена в связи со скудностью и неспецифичностью клинических проявлений: для него зачастую характерно длительное бессимптомное течение, с дальнейшим формированием фиброза и цирроза печени. Кроме того, при первичном склерозирующем холангите повышается риск малигнизации с формированием холангиокарциномы, что определяет прогноз заболевания. Это обуславливает необходимость совершенствования ранней диагностики с использованием современных лучевых методов обследования и проведением регулярного скрининга на патологию гепатобилиарной системы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федулова Е.Н., Волюнец Г.В., Габрусская Т.В., Скворцова Т.А. и др. Проект рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 171(11): 100–134. [Kornienko E. A., Havkin A. I., Fedulova E. N., Volynets G. V., Gabrusskaya T. V., Skvortsova T. A. et al. Draft recommendations of the Russian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2019; 171(11): 100–134. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134
2. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В., Борисова Е.В., Полотнянко Е.Ю., Грамматопуло М.И. и др. Течение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 132(8): 62–66. [Yablokova E. A., Gorelov A. V., Sichinava I. V., Borisova E. V., Polotnyanko E. Yu., Grammatopulo M. I. et al. For extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2016; 132(8): 62–66. (in Russ.)]
3. Kelsen J.R., Conrad M.A., Dawany N., Patel T., Shraim R., Merz A. et al. The unique disease course of children with very early onset-inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26(6): 909–918. DOI: 10.1093/ibd/izz214
4. Vavricka S.R., Rogler G., Gantenbein C., Spoerri M., Vavricka M.P., Navarini A.A. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(8): 1794–1800. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429
5. Vadstrup K., Alulis S., Borsi A., Jorgensen T.R., Nielsen A., Munkholm P. et al. Extraintestinal manifestations and other comorbidities in ulcerative colitis and Crohn disease: a Danish nationwide registry study 2003–2016. *Crohn's & Colitis* 360 2019; 2(3): 1–10. DOI: 10.1093/crocol/otaa070
6. Greuter T., Bertoldo F., Rechner R., Straumann A., Biedermann L., Zeitz J. et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65(2):200–206. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001455
7. Adike A., Carey E.J., Lindor K. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12(10): 1025–1032. DOI: 10.1080/17474124.2018.1521719
8. Kucharska M., Daniluk U., Kwiatek-Sredzinska K.A., Wasilewska N., Filimoniuk A., Jakimiec P. et al. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children. *Clin Exp Hepatol* 2019; 5(3): 203–209. DOI: 10.5114/ceh.2019.87632
9. Yamamoto-Firusho J.K., Sanchez-Osorio M., Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol* 2010; 9(4): 397–401
10. Valentino P.L., Feldman B.M., Walters T.D., Griffiths A.M., Ling S.C., Pullenayegum E.M. et al. Abnormal liver biochemistry is common in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associations. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(12): 2848–2856. DOI 10.1097/MIB.0000000000000558
11. Pusateri A.J., Kim S.C., Dotson J.L., Balint J.P., Potter C.J., Boyle B.M. et al. Incidence, pattern, and etiology of elevated liver enzymes in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(5): 592–597. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000672
12. Valentino P.V., Kamath B.M. Liver Disease in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Springer, 2013; 95–104
13. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2015; 25(2): 41–57. [Ivashkin V. T., Shirokova E. N., Maevskaya M. V., Pavlov C. S., Shifrin O. S., Maev I. V. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2015; 25(2): 41–57. (in Russ.)]
14. Kaplan G.G., Laupland K.B., Butzner D., Urbanski S.J., Lee S.S. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1042–1049. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01103.x
15. Adike A., Carey E.J., Lindor K. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12(10):1025–1032. DOI: 10.1080/17474124.2018.1521719
16. 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
17. Navaneethan U., Venkatesh P.G., Mukewar S., Lashner B.A., Remzi F.H., McCullough A.J. et al. Progressive primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(5): 540–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.006
18. Ricciuto A., Hansen B., Ngo B., Aloï M., Walters T.D., Church P.C. et al. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel diseases is associated with milder clinical activity but more frequent subclinical inflammation and growth impairment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(7): 1509–1517.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.048
19. Ali A.A., Carey E.J., Lindor K.D. The management of autoimmunity in patients with cholestatic liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10(1): 73–91. DOI: 10.1586/17474124.2016.1095088
20. Deneau M.R., El-Matary W., Valentino P.L., Abdou R., Alqoaer K., Amin M. et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: a multicenter, international collaboration. *Hepatol* 2017; 66(2): 518–527. DOI: 10.1002/hep.29204
21. Cotter J.M., Mack C.L. Primary sclerosing cholangitis: unique aspects of disease in children. *Clin Liver Dis* 2017; 10(5): 120–123. DOI: 10.1002/cld.672
22. Molla-Hosseini D. Primary sclerosing cholangitis. Primary sclerosing cholangitis. Current understanding, management and future developments. Springer, 2017; 73–82
23. Miloh T., Arnon R., Shneider B., Suchy F., Kerkar N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(2): 239–45. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.10.019
24. Singal A.K., Stanca C.M., Clark V., Dixon L., Levy C., Odin J.A. et al. Natural history of small duct primary sclerosing cholangitis: a case series with review of the literature. *Hepatol Int* 2011; 5(3): 808–13. DOI: 10.1007/s12072-011-9260-4
25. Smolka V., Karaskova E., Tkachyk O., Aiglova K., Ehrmann J., Michalkova K. et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15(4): 412–8. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60088-7
26. Deneau M.R., Mack C., Perito E.R., Ricciuto A., Valentino P.V., Amin M. et al. The Sclerosing cholangitis outcomes

- in pediatrics (SCOPE) index: a prognostic tool for children. *Hepatol* 2021; 73(3): 1074–1087. DOI: 10.1002/hep.31393
27. Chavhan G.B., Roberts E., Moineddin R., Babyn P.S., Manson D.E. et al. Primary sclerosing cholangitis in children: utility of magnetic resonance cholangiopancreatography. *Pediatr Radiol* 2008; 38(8): 868–873. DOI: 10.1007/s00247-008-0918-6
 28. Berstad A.E., Aabakken L., Smith H-J., Aasen S., Boberg K.M., Schrumpf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(4): 514–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.007
 29. 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. *Gastroenterology* 2016; 151(4): 660–669. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.021
 30. Ringe K.I., Bergquist A., Lenzen H., Kartalis N., Manns M.P., Wacker F. et al. Clinical features and MRI progression of small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *Eur J Radiol* 2020; 129: 109101. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109101
 31. Fagundes E.D.T., Ferreira A.R., Hosken C.C., Queiroz T.C. N. Primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Arq Gastroenterol* 2017; 54(4): 286–291. DOI: 10.1590/S0004-2803.201700000-50
 32. Belle A., Laurent V., Pouillon L., Baumann C., Orry X., Lopez A. et al. Systematic screening for primary sclerosing cholangitis with magnetic resonance cholangiography in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2018; 50(10): 1012–1018. DOI: 10.1016/j.dld.2018.06.024
 33. Laborda T.J., Jensen M.K., Kavan M., Deneau M. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *World J Hepatol* 2019; 11(1): 19–36. DOI: 10.4254/wjh.v11.i1.19

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия и уровня серотонина в крови при гемолитико-уремическом синдроме у детей

Т.П. Макарова, Р.Р. Нигматуллина, Л.А. Давлиева, Ю.С. Мельникова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Clinical and diagnostic significance of endothelial dysfunction and serotonin levels in children with hemolytic-uremic syndrome

T.P. Makarova, R.R. Nigmatullina, L.A. Davlieva, Yu.S. Melnikova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Гемолитико-уремический синдром представляет собой серьезную проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин острого повреждения почек с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую болезнь почек. В настоящее время особую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома отводят связи дисфункции эндотелия с изменениями в серотонинергической системе. В литературе имеются единичные работы, в которых выявлено повышение концентрации серотонина в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом, однако его роль в патогенезе хронической болезни почек недостаточно изучена. Ввиду прогрессирующего течения гемолитико-уремического синдрома, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности, необходим поиск маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов.

Ключевые слова: дети, гемолитико-уремический синдром, дисфункция эндотелия, серотонин.

Для цитирования: Макарова Т.П., Нигматуллина Р.Р., Давлиева Л.А., Мельникова Ю.С. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия и уровня серотонина в крови при гемолитико-уремическом синдроме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 157–162. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-157-162

Hemolytic-uremic syndrome is a serious problem in pediatrics and pediatric nephrology. Hemolytic-uremic syndrome is one of the leading causes of acute kidney injury with potential transformation into terminal chronic kidney disease. Currently, the endothelial dysfunction is strongly associated with changes in the serotonergic system in the pathogenesis of hemolytic-uremic syndrome. There are few studies that have revealed an increase in the blood plasma serotonin concentration in children with hemolytic-uremic syndrome, but its role in the pathogenesis of chronic kidney disease has been insufficiently studied. The progressive course of hemolytic-uremic syndrome, up to the terminal stage of renal failure, requires the search for markers of renal tissue damage as prognostically significant factors for the development of nephrosclerosis, which is of particular importance for optimizing the management of such children.

Key words: children, hemolytic-uremic syndrome, endothelial dysfunction, serotonin.

For citation: Makarova T.P., Nigmatullina R.R., Davlieva L.A., Melnikova Yu.S. Clinical and diagnostic significance of endothelial dysfunction and serotonin levels in children with hemolytic-uremic syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66(5): 157–162 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-157-162

Гемолитико-уремический синдром — наиболее частая причина острого повреждения почек у детей, который определяется триадой симптомов: гемолитической анемией, тромбоцитопенией и азотемией [1–3]. Патоморфологическая суть гемолитико-уремического синдрома — тромботическая микроангиопатия с преимущественным поражением сосудов почек и развитием почечной недостаточ-

ности, однако в ряде случаев возможна генерализация тромботической микроангиопатии, приводящая к развитию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности. В результате поражения эндотелиальных клеток происходят механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках [1, 3]. Вариательность причин, клинической картины, прогноза в различных случаях гемолитико-уремического синдрома позволила предположить его этиопатогенетическую гетерогенность. Это было подтверждено многочисленными исследованиями и послужило основанием для выделения нескольких форм заболевания:

1. Индуцированный инфекцией гемолитико-уремический синдром. Основной подгруппой является Шига-токсин (Stx) производящая кишечная палочка, менее распространен пневмококк и ряд других микроорганизмов.

2. Атипичный гемолитико-уремический синдром — генетически детерминированное редкое забо-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490 makarova-kgmu@mail.ru

Нигматуллина Разина Рамазановна — д.б.н., проф. кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4686-1231

Давлиева Лилия Анасовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9816-1309

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6633-6381

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

ление, в основе патогенеза которого лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента, развитие тромботической микроангиопатии и органических повреждений.

3. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с сопутствующими заболеваниями или состояниями органов и систем, а именно с гемопозитической трансплантацией стволовых клеток, злокачественными новообразованиями, с аутоиммунными заболеваниями [1, 2].

Шига-токсин-ассоциированная форма болезни составляет 90% случаев гемолитико-уремического синдрома у детей и служит самой частой причиной острого повреждения почек в детском возрасте. Около 70% заболевших — дети первых 3 лет жизни, 90% случаев приходится на возраст младше 5 лет [1, 2]. В мире заболеваемость составляет 0,2–8:100 тыс. населения (около 6:100 тыс. среди детей младше 6 лет) [3]. По данным ряда авторов, риск развития тяжелой острой почечной недостаточности при Шига-токсин-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме составляет 10–15%, летальность — 5% [4]. В первые 10 лет после перенесенного Шига-токсин-ассоциированной формы болезни в 30% случаев отмечается прогрессирование в хроническую почечную недостаточность. Позже этот показатель может возрастать до 60% [1, 5].

Атипичный гемолитико-уремический синдром составляет 5–10% и встречается с частотой 0,11–0,23 на 1 млн населения в европейских странах. При первом эпизоде заболевания необратимое повреждение почек с развитием хронической почечной недостаточности происходит в 50–70% случаев [1, 2, 4], поэтому важную проблему составляет раннее выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом. Хроническая болезнь почек V стадии может сформироваться уже в детском возрасте и привести к инвалидности ребенка, что представляет большую медицинскую, экономическую и социальную проблему. Современная концепция хронической болезни почек, отражающая характер и скорость прогрессирования любой патологии почек до терминальной стадии почечной недостаточности, определяет необходимость поиска ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза. Это имеет большое значение для оптимизации ведения данного контингента больных [5–10].

Центральная роль в каскаде событий, ведущих к почечной недостаточности, связанной с гемолитико-уремическим синдромом, принадлежит шига-токсинам (Stx1, Stx2), которые способствуют приобретению эндотелиальными клетками протромботического фенотипа с поражениями, ограниченными микрососудами, в основном в клубочках почек. Повреждение эндотелия — центральный патофизиологический механизм развития гемолитико-уремического

синдрома, который сопровождается активацией тромбоцитов с их последующей адгезией в зоне повреждения. В результате повреждения эндотелиальных клеток образуются тромбоцит-фибрин-гиалиновые микротромбы, в основном в афферентной артериоле и гломерулярных капиллярах, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, уменьшению перфузии почечных канальцев и развитию их вторичной дисфункции или некроза. Наличие почечных микротромбов, состоящих из фибрина и тромбоцитов, и присутствие высоких концентраций β -тромбоглобулина, фактора-4 и серотонина в образцах плазмы пациентов с гемолитико-уремическим синдромом отражает широко распространенную активацию тромбоцитов, несмотря на то что механизмы, лежащие в основе этой активации, остаются неясными.

В работе, проведенной F. Guessous и соавт. (2005) [11], показано, что Stx2 напрямую не активирует тромбоциты. Поскольку Шига-токсин не связывается с тромбоцитами в состоянии покоя и не может самостоятельно индуцировать агрегацию тромбоцитов, предполагается, что Stx2 действует в сочетании с липополисахаридами, может усиливать агрегацию тромбоцитов и секрецию серотонина за счет высвобождения цитокинов и других соединений из моноцитов. Накопление хемокинов во внеклеточном матриксе сосудов почек повышает тромбогенность микрососудов почек, тем самым способствуя прогрессированию почечной недостаточности при гемолитико-уремическом синдроме [10, 11].

У 60–70% пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом выявляются мутации в генах комплемента или антитела к фактору H [12]. В исследованиях, проведенных Y. Yoshida и соавт. (2019) [13], показано, что имеющиеся у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом мутации в генах, кодирующих регуляторные белки, приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или функциональных нарушений этих протеинов. В результате на поверхности клеток эндотелия усиливается образование мембраноатакующего комплекса, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и последующим образованием тромбов. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями фактора H может вносить стимуляция комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [13].

По данным J.S. Fong и соавт. (1983) [14], в дополнение к проявлениям триады гемолитико-уремического синдрома в крови пациентов были выявлены циркулирующие агрегаты тромбоцитов, лейкоцитоз, липидемия, гемоглобинемия, гиперфибриногенемия

и увеличенное частичное тромбопластиновое время. Тромбоциты были химически истощены по содержанию серотонина, с нарушенной агрегационной активностью. В исследованиях, проведенных на животных моделях, было показано, что тромбоцитопения и функциональная недостаточность тромбоцитов не влияли на агрегационные реакции нормальных тромбоцитов. Исследования *in vitro* подтвердили, что следствием снижения функции тромбоцитов после воздействия эндотоксина является истощение тромбоцитов [14].

Определение влияния дисфункции эндотелия на течение и исход гемолитико-уремического синдрома требует дальнейшего изучения. Дисфункция эндотелия — это нарушение баланса между продукцией вазодилатирующих, антипролиферативных и атромбогенных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, пролиферативных веществ и протромботических соединений, которые продуцирует эндотелий, — с другой [15–19]. Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органах и тканях, так как вызывает спазм или тромбоз сосудов; нарушения регионарного кровообращения тоже могут приводить к дисфункции эндотелия [20–22]. Необходимо отметить, что морфологическим нарушениям в стенке сосудов предшествуют функциональные изменения сосудистого эндотелия [23–27]. Сдвиг равновесия в сторону вазоконстрикторов и, как следствие, нарушение вазомоторной функции эндотелия способствует формированию спазма сосудов, нарушению микроциркуляции и локальной ишемии. По мнению ряда авторов, хроническая гипоксия почек служит главным фактором повреждения тубулоинтерстициального аппарата почек, приводящим к прогрессированию их хронической болезни [28–33]. Степень выраженности дисфункции эндотелия связана с прогрессирующим снижением функции почек и развитием нефросклероза и служит предиктором неблагоприятного прогноза [33]. Сосудистая сеть составляет основу функционирования почек. В исследованиях У.В. Харламовой и соавт. (2010) доказано влияние дисфункции эндотелия на формирование нарушений гемодинамики в почках при их хронической болезни [34]. Также признаки дисфункции эндотелия зарегистрированы у пациентов, находящихся на диализе. J. Malyszko и соавт. (2010) [27] обратили внимание на высокую смертность у пациентов с уремией, получающих гемодиализ, вследствие сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной атеросклеротическими изменениями. Повреждение эндотелиальных клеток неизменно связано с такими состояниями, как тромбоз, гипертензия, почечная недостаточность и атеросклероз, а также может быть причиной ускоренного развития атеросклероза у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Дисфункция эндотелия сосудов важна

не только как механизм, посредством которого развивается хроническая болезнь почек и снижается функция почек, но и как фактор, запускающий сердечно-сосудистые заболевания [35].

В настоящее время особую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома отводят связям дисфункции эндотелия с изменениями в серотонинергической системе. Серотонин (5-НТ) служит одним из пусковых факторов активации тромбоцитов при агрегации и тромбообразовании. Активация тромбоцитов приводит к выбросу серотонина, который через рецепторы 5-НТ_{2a}, находящиеся на мембране, активизирует другие тромбоциты. Ввиду того что тромбоцитарное звено и активность тромбоцитов играют большую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома, определение концентрации серотонина в плазме крови и тромбоцитах может иметь прогностическую значимость. В исследованиях, проведенных А. Edefonti и соавт. [36–38] еще в 1985 г., было выявлено, что при высокой концентрации серотонина в плазме крови и нормальном уровне тромбоцитов может сохраняться клиническая картина гемолитико-уремического синдрома и происходить прогрессирование поражения почек до их хронической болезни. Нормальные уровни тромбоцитарного серотонина в период ремиссии гемолитико-уремического синдрома могут служить признаками благоприятного исхода заболевания, поэтому необходимы дополнительные исследования для оценки прогностической ценности низких уровней тромбоцитарного серотонина у детей с поражением почек.

Серотонин — сигнальная молекула, которая находится в системном кровотоке, где выполняет множество физиологических функций, включая регуляцию перистальтики кишечника, тонуса сосудов и агрегации тромбоцитов. Рецепторы серотонина подразделяются на семь различных подсемейств, которые имеют много разных подтипов, что объясняет физиологические эффекты этого вещества. Серотонин — провоспалительная молекула, высвобождаемая активированными тромбоцитами. Часть серотонина, синтезируемого на периферии, поглощается тромбоцитами, при этом остается только небольшое количество (<5%) свободного серотонина в плазме крови [39]. Уровни циркулирующего серотонина чрезвычайно низкие, поскольку это вещество в основном накапливается в тромбоцитах, которые захватывают и высвобождают его через переносчиков. Еще в 1979 г. М. Da Prada, G. Picotti [40] в своих исследованиях показали, что содержание серотонина в тромбоцитах в 25 тыс. раз выше, чем в плазме крови, у взрослых в возрасте 20–35 лет. В норме серотонин достигает рецептора 5-НТ₁ на эндотелиальных клетках и вызывает высвобождение оксида азота. Ответ сосудистой системы на серотонин зависит от целостности эндотелиальной выстилки. Однако если эндотелиальная выстилка нарушена, что наблю-

дается при заболеваниях или после трансплантации почек, тромбоцитарный серотонин может достигать гладких мышц сосудов и влиять на вазоконстрикцию в месте повреждения сосудов [41]. Предполагается, что повышение уровня серотонина в плазме связано с дисбалансом между его захватом и высвобождением, поэтому нельзя исключить нарушение метаболизма этого вещества при повреждении эндотелиальных клеток [42].

Выявлено митогенное влияние рецепторов 5-HT_{2a} на эндотелиальные клетки, а рецепторов 5-HT_{2b} — на гладкомышечные клетки сосудов. Хроническая агрегация тромбоцитов и накопление серотонина в местах сосудистого повреждения ведут к избыточной пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток, что служит неотъемлемым звеном развития артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца, а также может быть маркером развития и прогрессирования почечной патологии у детей с гемолитико-уремическим синдромом [42, 43].

A. Parbtani и соавт. (1980) [44] установили обратную корреляцию между низким уровнем серотонина в тромбоцитах и повышенным содержанием серотонина в плазме у пациентов с гломерулонефритом. В исследованиях C. Lood и соавт. (2015) [45] показано, что у пациентов с люпус-нефритом уровень серотонина в тромбоцитах снижен, а в плазме — повышен. Важно отметить, что наблюдалась обратная корреляция между повышенным уровнем серотонина в плазме и сниженным уровнем в тромбоцитах, что связано с продолжающейся активацией последних. Таким образом, пониженный уровень серотонина в плазме может отражать повышенное высвобождение и провоспалительное действие этого вещества на почки.

В единичных исследованиях, проведенных у детей с гемолитико-уремическим синдромом, выявлены низкие уровни тромбоцитарного серотонина на ранней стадии заболевания, что указывает на обратимую агрегацию тромбоцитов и рециркуляцию дегранулированных тромбоцитов. Через 3 мес после дебюта заболевания у детей с хронической почечной недостаточностью и некрозом коркового вещества почек сохранялись низкие уровни серо-

тонина в тромбоцитах. У остальных детей в период ремиссии гемолитико-уремического синдрома уровни тромбоцитарного серотонина нормализовались, несмотря на выявленную при биопсии картину тромбоцитарной микроангиопатии с преимущественным поражением клубочков почек [37].

M.D. Walters и соавт. в 1988 г. [46] у 27 детей с Шига-токсин-ассоциированной формой болезни и у 3 детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом обнаружили нарушение агрегации тромбоцитов, повышение концентрации серотонина в плазме крови и снижение отношения уровня серотонина в тромбоцитах к уровню в плазме во время дебюта заболевания в течение 3 дней. Высокие концентрации серотонина также были обнаружены у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом во время поздних рецидивов. Высокие концентрации серотонина в плазме, снижение уровня тромбоцитарного серотонина, а также снижение соотношения тромбоцитарного и плазменного серотонина выявлено у пациентов с типичной и атипичной формами гемолитико-уремического синдрома по сравнению со здоровыми детьми [46]. Первичное повреждение эндотелия с потерей нетромбогенных свойств служит вероятной причиной внутрисосудистой активации тромбоцитов, что требует дальнейших исследований [47]. Необходимо также дальнейшее изучение содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах у пациентов, чтобы установить, является ли внутрисосудистая активация тромбоцитов с высвобождением серотонина последовательным патофизиологическим признаком гемолитико-уремического синдрома, при каких стадиях болезни это протекает и есть ли различия в механизмах активации тромбоцитов при атипичной и типичной формах заболевания.

Таким образом, выявление дисфункции эндотелия и изменений в серотонинергической системе у пациентов уже в дебюте гемолитико-уремического синдрома представляет большой интерес с целью разработки новых диагностических подходов, позволяющих оптимизировать раннюю диагностику и замедлить прогрессирование повреждения почек у пациентов данной категории.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Булатов В.П., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Эмирова Х.М. Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: Медицина, 2016; 144. [Bulatov V.P., Makarova T.P., Samojlova N.V., Emirova H.M. Hemolytic-uremic syndrome in children. Kazan: Meditsina, 2016; 144. (in Russ.)]
2. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ 2015; 17(3): 242–264. [Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova H.M., Serikova S.Yu. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. Nefrologiya i dializ 2015; 17(3): 242–264. (in Russ.)]
3. Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушков А.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. Педиатрическая фармакология 2015; 12(4): 447–455. [Cygin A.N., Vashurina T.V., Margieva T.V., Anan'in P.V., Mazo A.M., Pushkov A.A. et al. Federal clinical recommendations for providing assistance

- to children with hemolytic-uremic syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(4): 447–455. DOI: 10.15690/pf.v12i4.1427 (in Russ.)]
4. Davin J.C., Gracchi V., Bouts A., Groothoff J., Strain L., Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4): 708–11. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.08.011
5. Barbour T., Johnson S., Cohn S., Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(7): 2673–85. DOI: 10.1093/ndt/gfs279
6. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2007; 86(6): 6–14. [Ignatova M.S. Actual problems of pediatric nephrology at the beginning of the XXI century. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2007; 86(6): 6–14. (in Russ.)]
7. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции. *Терапия* 2011; 3: 26–30. [Konopleva L.F. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases and methods of its correction. *Terapiya* 2011; 3: 26–30. (in Russ.)]
8. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11–17. [Smirnov A.V., Esayan A.M., Kayukov I.G. Chronic kidney disease on the way to unity of ideas. *Nefrologiya* 2002; 6(4): 11–17. DOI: 10.24884/1561-6274-2002-6-4-11-17. (in Russ.)]
9. Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М., Мещерякова А.И., Егорочкина М.С., Савельева Е.В. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2013; 6: 72–77. [Vyalkova A.A., Zorin I.V., Gordienko L.M., Meshcheryakova A.I., Egorochkina M.S., Savelyeva E.V. Questions of diagnosis of chronic kidney disease in children. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 6: 72–77. (in Russ.)]
10. Gritters M., Borgdorff P., Grooteman M.P., Schoorl M., Schoorl M., Bartels P.C. et al. Platelet activation in clinical haemodialysis: LMWH as a major contributor to bio-incompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9): 2911–7. DOI: 10.1093/ndt/gfn137
11. Guessous F., Marcinkiewicz M., Polanowska-Grabowska R., Kongkhum S., Heatherly D., Obrig T. et al. Shiga toxin 2 and lipopolysaccharide induce human microvascular endothelial cells to release chemokines and factors that stimulate platelet function. *Infect Immun* 2005; 73(12): 8306–16. DOI: 10.1128/IAI.73.12.8306-8316.2005
12. Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., Besbas N., Bitzan M., Bjerre A. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 15–39. DOI: 10.1007/s00467-015-3076-8
13. Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26(2): 99–110. DOI: 10.5551/jat.RV17026
14. Fong J.S., King-Hrycaj B.D. Impaired and exhausted platelets in modified generalized Schwartzman reaction: an analogue of hemolytic uremic syndrome associated with endotoxemia. *J Lab Clin Med* 1983; 102(6): 847–57
15. Тимофеева А.Г., Маргиева Т.В., Сергеева Т.В., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Цыгин А.Н. Дисфункция эндотелия при нефротическом синдроме у детей. *Педиатрическая фармакология* 2011; 8(2): 99–100. [Timofeeva A.G., Margieva T.V., Sergeeva T.V., Kucherenko A.G., Smirnov I.E., Cygin A.N. Endothelial dysfunction in nephrotic syndrome in children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2011; 8(2): 99–100. (in Russ.)]
16. Коных Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2010; 2: 149–151. [Konuyh E.A., Paramonova N.S. Clinical features of the course of acute and chronic glomerulonephritis in children with endothelial dysfunction. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2010; 2: 149–151. (in Russ.)]
17. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4): 659–665. [Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2015; 96(4): 659–665. (in Russ.)]
18. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Современные возможности ее коррекции. *Терапевтический архив* 2005; 77(6): 92–96. [Bobkova I.N., Shebotareva N.V., Rameev V.V. The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic glomerulonephritis. Modern possibilities of its correction. *Terapevticheskii arkhiv* 2005; 77(6): 92–96. (in Russ.)]
19. Шишкин А.Н., Кирилук Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 16–22. [Shishkin A.N., Kirilyuk D.V. Endothelial dysfunction in patients with progressive kidney diseases. *Nefrologiya* 2005; 9(2): 16–22. (in Russ.)]
20. Маргиева Т.В., Смирнов И.Е., Тимофеева А.Г., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей. *Российский педиатрический журнал* 2009; 2: 34–38. [Margieva T.V., Smirnov I.E., Timofeeva A.G., Kucherenko A.G., Sergeeva T.V. Endothelial dysfunction in various forms of chronic glomerulonephritis in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2009; 2: 34–38. (in Russ.)]
21. Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Костюшина И.С. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал* 2012; 5: 23–26. [Komarova O.V., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Cygin A.N., Kostyushina I.S. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2012; 5: 23–26. (in Russ.)]
22. Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 4: 427–431. [Rebrov A.P., Zelepukina N.Yu. Endothelial dysfunction in patients with chronic glomerulonephritis in various stages of renal failure. *Nefrologiya i dializ* 2001; 4: 427–431. (in Russ.)]
23. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(3): 22–30. [Margieva T.V., Sergeeva T.V. Participation of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2006; 5(3): 22–30. (in Russ.)]
24. Маркеры дисфункции эндотелия. Каталог Группы компаний «БиоХимМак». М., 2005; 49–50. [Markers of endothelial dysfunction. Catalog of the BioChemMac Group of Companies. Moscow, 2005; 49–50. (in Russ.)]
25. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. *Российский кардиологический журнал* 2005; 4: 94–98. [Martynov A.I., Avetyak N.G., Akatova E.V., Gorohovskaya G.N., Romanovskaya G.A. Endothelial dysfunction and methods for its diagnostics. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2005; 4: 94–98. (in Russ.)]
26. Kida Y., Tchao B.N., Yamaguchi I. Peritubular capillary rarefaction: a new therapeutic target in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (3): 333–342. DOI: 10.1007/s00467-013-2430-y

27. *Malyszko J.* Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2010; 411(19–20): 1412–1420. DOI: 10.1016/j.cca.2010.06.019
28. *Курапова М.В., Низямова А.Р.* Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности (обзор литературы). *Аспирантский вестник Поволжья* 2013; 13(1–2): 55–58. [Kurapova M.V., Nizyayeva A.R. Current state of the endothelial dysfunction problem at chronic kidney insufficiency (the literature review). *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* 2013; 13(1–2): 55–58. DOI: 10.17816/2072-2354.2013.0.1-2.55-58 (in Russ.)]
29. *Трисветова Е.Л.* Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(1): 99–105. [Trisvetova E.L. Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: time to act. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v kardiologii* 2014; 10(1): 99–105. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-1-99-105 (in Russ.)]
30. *Matteucci M.C., Chinali M., Rinelli G., Wühl E., Zurowska A., Charbit M. et al.* Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(2): 203–10. DOI: 10.2215/CJN.08420811
31. *Conkar S., Yilmaz E., Hacikara S., Bozabali S., Mir S.* Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric Hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17(10): 760–766. DOI: 10.1111/jch.12608
32. *Noone D., Licht C.* Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(5): 779–792. DOI: 10.1007/s00467-013-2436-5
33. *Collins A.J., Foley R.N., Chavers B., Gilbertson D., Herzog C., Areef I. et al.* 2013 USRDS Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(1): 295–306
34. *Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Лепашева Т.В., Длин В.В.* Чувствительность и специфичность офисного измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2017; 96(5): 61–65. [Aksenova M.E., Kon'kova N.E., Lepasheva T.V., Dlin V.V. Sensitivity and specificity of office blood pressure measurement for the diagnosis of arterial hypertension in children with chronic kidney diseases. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2017; 96(5): 61–65. (in Russ.)]
35. *Sato M.* Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16(4): 518–521. DOI: 10.1007/s10157-012-0646-y
36. *Макарова Т.П., Мельникова Ю.С.* Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(2): 48–52. [Makarova T.P., Mel'nikova Yu.S. Endothelial dysfunction and elemental status in chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(2): 48–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52. (in Russ.)]
37. *Edefonti A., Bettinelli A., Mondonico P., Claris Appiani A., Picca M. et al.* Intraplatelet serotonin (15HT) in children with the hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1985; 23(4): 207–211
38. *Fayek S.A., Allam S.R., Martinez E., Pan G., Dao A., Rofa-iel G.* Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation: Lessons Learned From the Good, the Bad, and the Ugly. A Case Series With Literature Review. *Transplant Proc* 2020; 52(1): 146–152. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.10.015
39. *Eleftheriadis T., Antoniadis G., Liakopoulos V., Sparopoulou T., Stefanidis I., Galaktidou G.* Plasma serotonin and markers of bone formation and bone resorption in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7(1): 36–41
40. *Da Prada M., Picotti G.B.* Content and subcellular localization of catecholamines and 5-hydroxytryptamine in human and animal blood platelets: monoamine distribution between platelets and plasma. *Br J Pharmacol* 1979; 65(4): 653–662
41. *Malyszko J.S., Malyszko J., Pawlak K., Pawlak D., Buczek W., Myliwiec M.* Importance of serotonergic mechanisms in the thrombotic complications in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Nephron* 2000; 84(4): 305–311. DOI: 10.1159/000045604
42. *Садькова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Афлятумова Г.Н.* Роль серотонинергической системы в развитии заболевания сердца и сосудов у детей. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4): 665–669. [Sadykova D.I., Nigmatullina R.R., Aflyatunova G.N. The role of the serotonergic system in the development of heart and vascular diseases in children. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2015; 96(4): 665–669. DOI: 10.17750/KMJ2015-665. (in Russ.)]
43. *Gildea J.J., Wang X., Shah N., Tran H., Spinosa M., Van Sciver R. et al.* Dopamine and angiotensin type 2 receptors cooperatively inhibit sodium transport in human renal proximal tubule cells. *Hypertension* 2012; 60(2): 396–403. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.112.194175
44. *Parbani A., Frampton G., Yewdall V., Kasai N., Cameron J.S.* Platelet and plasma serotonin in glomerulonephritis. III: The nephritis of systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1980; 14(4): 164–172
45. *Lood C., Tyden H., Gullstrand B., Klint C., Wenglen C., Nielsen C.T. et al.* Type I interferon-mediated skewing of the serotonin synthesis is associated with severe disease in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125109. DOI: 10.1371/journal.pone.0125109
46. *Walters M.D., Levin M., Smith C., Nokes T.J., Hardisty R.M., Dillon M.J. et al.* Intravascular platelet activation in the hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33(1): 107–115. DOI: 10.1038/ki.1988.17
47. *Sprenkle P., Russo P.* Molecular markers for ischemia, do we have something better than creatinine and glomerular filtration rate? *Arch Esp Urol* 2013; 66(1): 99–114

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Особенности когнитивного развития у детей раннего и дошкольного возраста, использующих гаджеты

Р.Г. Гамирова^{1,2}, Е.А. Горобец¹, А.В. Схиртладзе¹, В.Ф. Прусаков², С.Я. Волгина³

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Features of cognitive development in children of early and preschool age using gadgets

R.G. Gamirova^{1,2}, E.A. Gorobets¹, A.V. Skhirtladze¹, V.F. Prusakov², S.Ya. Volgina³

¹Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

Обзор литературы посвящен влиянию технологических устройств – гаджетов – на раннее когнитивное и речевое развитие детей. В раннем детстве ведущей формой деятельности выступает предметно-деятельностное общение, эффективность влияния которого на развитие речи определяется в том числе взаимодействием ребенка со взрослым (предметными действиями, усвоением назначения предметов, использованием форм речевого общения). Игровая деятельность дошкольников помогает активизировать общение и взаимодействие со сверстниками. Длительное и бесконтрольное взаимодействие детей с гаджетами сопряжено с недостаточным вниманием родителей и близких людей, что нарушает процесс коммуникации и познания, особенно сильно тормозит процесс развития речи. Зарубежные педиатрические ассоциации рекомендуют исключить использование мобильных устройств у детей в возрасте 0–2 лет и ограничивать их использование одним часом в день для детей в возрасте 3–5 лет. Большинство исследователей выявляют связь между длительным использованием гаджетов дошкольниками, задержкой развития произвольного внимания, социального взаимодействия, искажением когнитивного развития, задержкой развития речи и отмечают такие положительные эффекты, как высокий уровень развития произвольного внимания, быстрота реакции на внешние стимулы.

Ключевые слова: дети, когнитивное развитие, речь, гаджеты, задержка речевого развития.

Для цитирования: Горобец Е.А., Гамирова Р.Г., Схиртладзе А.В., Прусаков В.Ф., Волгина С.Я. Особенности когнитивного развития у детей раннего и дошкольного возраста, использующих гаджеты. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 163–167. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–163–167

The article describes the impact of technological devices – gadgets – on the early cognitive and speech development in children. In early childhood, object-activity communication is the leading form of activity; its influence on the speech development is determined by the interaction of the child with the adult (object-oriented actions, the understanding of the purpose of objects, the use of verbal communication). The play activity of preschoolers helps to enhance communication and interaction with peers. Long and uncontrolled interaction with gadgets is connected with insufficient attention of parents and caregivers, which disrupts the process of communication and cognition, in particular, slows down the process of speech development. Foreign pediatric associations recommend eliminating the use of mobile devices in children aged 0–2 years and limiting their use to one hour per day for children aged 3–5 years. Most researchers identify a connection between the long-term use of gadgets by preschoolers, delayed development of endogenous attention, social interaction, distortion of cognitive development, delayed speech development and such positive effects as a high level of exogenous attention development, quick response to external stimuli.

Key words: children, cognitive development, speech, gadgets, speech delay.

For citation: Gamirova R.G., Gorobets E.A., Skhirtladze A.V., Prusakov V.F., Volgina S.Ya. Features of cognitive development in children of early and preschool age using gadgets. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66(5): 163–167 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–163–167

Мобильные устройства с сенсорным экраном (смартфоны и планшеты) в настоящее время используются все большим числом детей в возрасте,

в котором очень высока нейропластичность мозга. Современных детей называют «цифровыми аборигенами», поскольку они растут в окружении цифро-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна – к.м.н., доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского (Приволжского) федерального университета, доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-8582-592X e-mail: r-gamirov@mail.ru

Горобец Елена Анатольевна – к.фил.н., доц., зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, рук. НИЛ «Клиническая лингвистика», заведующая Центром патологии речи Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-3859-5543

Схиртладзе Алина Викторовна – асп. кафедры прикладной и экспериментальной лингвистики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-9724-2043

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Прусаков Владимир Федорович – д.м.н., проф. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-2866-4031

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

вых технологий. Дети, взаимодействующие с технологическими устройствами, практически с рождения начинают рассматривать их как незаменимый элемент жизни, у многих из детей достаточно быстро развивается зависимость от гаджетов [1].

Этот феномен активно изучается неврологами, психиатрами, педиатрами, специалистами в области компьютерных технологий, психологии развития, лингвистами и педагогами. В настоящее время уже в годовалом возрасте дети могут использовать устройства с сенсорными экранами, легко перемещаясь со страницы на страницу, играть в визуальные игры, требующие быстрой пальцевой реакции [2, 3]. Цифровизация жизнедеятельности общества и появление технологических инноваций на современном этапе определяют принципиально новую социальную ситуацию развития человека любого возраста, и положение в возрастной группе детей раннего возраста характеризуется как критическое, поскольку организация совместного проведения времени родителей и детей существенно изменилась, и не в лучшую сторону для гармоничного психического развития ребенка. Согласно результатам исследований, независимо проведенным в разных странах, в последние годы возраст начала использования гаджетов у детей постепенно снижается, и почти 50% детей в возрасте 0–3 лет используют хотя бы одно устройство в среднем 2–5 ч в день [2–5].

Часто семьи рассматривают гаджеты как самый простой способ эффективного кормления (пока ребенок ест, он смотрит мультфильм), развлечения (ребенку дается в руки гаджет с развивающими играми или мультфильмами) и способ заставить своих детей не мешать родителям, когда они заняты делами. Ряд родителей искренне полагают, что раннее введение гаджетов в обычную жизнь ребенка ускоряет его когнитивное развитие [3, 6, 7].

Доказано, что частое и бессистемное применение гаджетов у детей до 3 лет оказывает выраженное влияние на неокрепшую нервную систему. В частности, установлено, что развитие речи имеет взаимосвязь с частотой использования гаджетов и временем их введения в жизнь ребенка. Кроме того, использование девайсов сопровождается малоподвижным поведением, влияет на общую моторику, вытесняет значимые компоненты для развития (к которым, в частности, относится речь) [8]. Имеется недостаточное количество научных исследований, раскрывающих суть влияния раннего использования гаджетов на психическое развитие дошкольника в целом. Практическая сложность проблемы объясняется отсутствием комплексного диагностического междисциплинарного подхода, позволяющего всесторонне оценить степень отклонений в когнитивном развитии детей раннего и дошкольного возраста, вызванного воздействием гаджетов (сложно отделить гаджетный фактор от других). Таким образом, проблема взаимосвязи использо-

вания гаджетов дошкольниками и девиаций в когнитивном развитии детей вышла на новый уровень и требует активного изучения.

Причины отклонений в когнитивном развитии при использовании гаджетов

Первые три года жизни — это период, в течение которого физическое, психомоторное, социальное, эмоциональное, когнитивное и речевое развитие проходит одни из самых важных этапов, ребенок находится в состоянии перманентного изменения, формируется будущая личность. Другая важная особенность этого возраста заключается в том, что дети в этот период полностью зависят от взрослых, которые могут удовлетворить их физические, психологические и эмоциональные потребности; соответственно уход взрослых и условия окружающей среды имеют решающее значение для развития ребенка [9].

В традиционной логопедии принято считать, что анализ речевых нарушений в контексте развития позволяет выделить ведущий дефект и сопровождающие его вторичные нарушения в развитии речи для определения методов профилактики речевых нарушений и их коррекции. В психологической литературе, как правило, обращается внимание на закономерности нормального возрастного развития в раннем и дошкольном детстве, т.е. в периоды, когда дети сенситивны для активного формирования речи. В раннем детстве ведущей формой деятельности выступает предметно-деятельностное общение, эффективность влияния которого на развитие речи определяется взаимодействием ребенка со взрослым (предметное действие, усвоение назначения предметов, использование форм речевого общения) [10]. Интенсивное развитие речи наблюдается именно в дошкольном возрасте, что вызвано сменой ведущей деятельности — появление символической (ролевой) игры. В младшем школьном возрасте учебная деятельность выступает основой для совершенствования устной и письменной речи. Понимание важности этих возрастных закономерностей имеет принципиальное значение при решении вопроса об использовании гаджетов у дошкольников. Если в раннем возрасте предметно-деятельностное общение сводится к многочасовым манипуляциям с гаджетом, познание осуществляется с помощью специфического, до конца еще не изученного механизма, умение вступать и организовывать ролевые игры не формируется, мотив к осуществлению учебной деятельности формируется либо слабо, либо искаженно.

Нарушения развития речи и использование гаджетов

Чрезмерное увлечение детей дошкольного возраста гаджетами сопряжено с недостаточным вниманием родителей и близких людей и, в свою очередь, провоцирует снижение интереса ребенка к коммуникации.

S.C. Kucker и соавт. [11] установили, что попадание незнакомых предметов в поле внимания ребенка раннего возраста и звуковое сопровождение этого процесса способствуют лучшей их ассоциации при формировании речи, т.е. ребенок воспринимает незнакомое слово как название предмета. Исследователи показали, что дети запоминают лучше название предмета, если им дать с ним поиграть, поскольку при этом задействуются разные анализаторы [11]. Соответственно создание ребенку незнакомой обстановки помогает лучше концентрироваться на словах. Авторы подчеркивают, что сам по себе гаджет в соответствующих условиях также может формировать незнакомую обстановку для концентрации внимания, но данный процесс нуждается в постоянном контроле.

М.В. Белоусова и соавт. [12] обращают внимание на то, что частое использование детьми гаджетов способствует общему недоразвитию речи и развитию аутистичноподобного поведения у детей. На междисциплинарный характер проблемы указывает то, что применение детьми гаджетов ведет к бегству от реальности, отчуждению и непониманию в семье, общение в рамках которой является необходимым условием развития речи. В ходе проведенного в 2010–2013 г. авторами диагностического исследования 130 семей установлено, что раннее знакомство дошкольников с гаджетами тормозит и ухудшает развитие диалоговой речи, ухудшает коммуникативные способности, которые, естественно, могут развиваться только в процессе общения. Более чем в половине семей функция общения с ребенком делегирована гаджету, а игровая деятельность детей не требует использования речи. Соответственно меняется ценностная структура, что приводит к дезорганизации и деградации психических функций [12].

Изменения когнитивного и психического развития детей, использующих гаджеты

Интересными представляются данные, полученные А.М. Portugal и соавт. [13]. Анализу подвергалось развитие эндо- и экзогенного внимания у детей, в течение длительного времени использующих смартфоны и планшеты с сенсорными экранами. В эксперимент вошли 40 детей-дошкольников, постоянно использующих гаджеты в течение нескольких лет. Результаты показали, что длительное воздействие устройств с сенсорным экраном связано с более быстрым развитием экзогенного (непроизвольного, характеризующегося быстротой реакции и зависящего от внешних стимулов) внимания и сопутствующим снижением уровня эндогенного (произвольного) внимания [13]. V. Konok и соавт. [14] выявили связь между использованием гаджетов, высоким уровнем избирательного внимания и ограничением социальных и когнитивных навыков у дошкольников. G. Lissak [15] отметил, что чрезмерное использование смартфонов имеет негативные последствия в виде нарушений сна и ожирения у детей.

Экспериментальные исследования показывают, что интерактивность мобильных устройств имеет преимущества перед пассивным просмотром (например, просмотром телевизора) для обучения и развития саморегуляции маленьких детей, но долгое и частое использование мобильных устройств связано с задержкой как речевого развития, так и развития саморегуляции [16]. В исследовании D. Hirr и соавт. [17] обсуждается вопрос перцептивных и когнитивных ограничений, социальных опор при использовании гаджетов детьми в течение долгого времени.

Личностные особенности детей дошкольного возраста, использующих гаджеты

М.В. Борцова и С.Д. Некрасова [18] обращают внимание на то, что в подсистеме взаимодействия дошкольник–гаджет не вырабатываются ответственные отношения с окружающими людьми (взаимопомощь, дружба, забота, ответственность за результат и др.). В целях подтверждения предположения о том, что существуют личностные особенности применения гаджетов детьми авторы разработали опросник «Использование ребенком электронных гаджетов» (позволяет определить время, степень использования гаджета), экспертный опрос «Социально-личностные свойства ребенка» (выявляет особенности общения детей с родителями и взрослыми и особенности проявления нравственных качеств). Применение описанных методик исследования в группе дошкольников позволило авторам выявить три группы родителей, по-разному нормирующих использование детьми гаджетов: одни ничего не разрешают, другие разрешают один вид гаджета; третьи – сразу несколько видов [18]. Соответственно после экспертного опроса выяснилось, что нормирование родителями времяпровождения дошкольника за гаджетом будет определять его дальнейший уровень нравственного, психического и социального развития. Дальнейшее наблюдение показало, что использование детьми гаджетов снижает их способности к коммуникации и взаимодействию.

В.Р. Кучма [19] подчеркивает, что использование детьми цифровых технологий, в первую очередь гаджетов, открывает неограниченные возможности, при этом способно нанести неокрепшей психике и нравственной сфере ребенка вред. Требуется своего рода решения проблемы теоретического обоснования концептуальных основ гигиенической безопасности и регламентирования жизнедеятельности детей в процессе использования информационных технологий, разработки системы рекомендаций для семей, где дети используют гаджеты.

Влияние использования гаджетов родителями на когнитивное развитие детей

Влияние на когнитивное развитие детей оказывает использование гаджетов не только ими лично, но и их родителями. Дети до 5 лет сильно зависят от чувстви-

тельного и отзывчивого поведения родителей либо воспитателей в контексте формирования паттернов привязанности. Нарушения родительской чувствительности могут негативно повлиять на процессы взаимодействия родителей и детей, связанные с привязанностью, и, как следствие, на когнитивное развитие детей [20]. Родители, использующие мобильные устройства, не реагировали на просьбы ребенка почти в половине наблюдаемых случаев; отмечается заметное сокращение времени вербального и невербального общения родителей с детьми, совместных занятий. Приверженность к смартфонам и планшетами самих родителей коррелирует с меньшей их отзывчивостью к просьбам ребенка. Исследование, проведенное М. van den Heuvel и соавт. [21], продемонстрировало значительную связь между активным использованием мобильных мультимедийных устройств в семьях и задержкой экспрессивной речи у 18-месячных детей.

Обзорное исследование В. Rocha и С. Nunes [22], проведенное с 2011 по 2018 г., показало, что у детей младше 5 лет ущерб от использования устройств с сенсорным экраном превосходит преимущества, особенно когда экранному времени уделяется по несколько часов в день.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Duch H., Fisher E.M., Ensari I., Font M., Harrington A., Taromino C. et al. Association of screen time use and language development in Hispanic toddlers: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52(9): 857–865. DOI: 10.1177/0009922813492881
2. Kılıç A.O., Sari E., Yucel H., Oğuz M.M., Polat E., Acoglu E.A. et al. Exposure to and use of mobile devices in children aged 1–60 months. *Eur J Pediatr* 2019; 178(2): 221–227. DOI: 10.1007/s00431-018-3284-x
3. Kulakci-Altintas H. Technological Device Use Among 0–3 Year Old Children and Attitudes and Behaviors of Their Parents Towards Technological Devices. *J Child Fam Stud* 2020; 29: 55–61. DOI: 10.1007/s10826-019-01457-x
4. Chen B., van Dam R.M., Tan C.S., Chua H.L., Wong P.G., Bernard J.Y. et al. Screen viewing behavior and sleep duration among children aged 2 and below. *BMC Public Health* 2019; 19(1): 59. DOI: 10.1186/s12889-018-6385-6
5. Goh S.N., The L.H., Tay W.R., Anantharaman S., van Dam R.M., Tan C.S. et al. Sociodemographic, home environment and parental influences on total and device-specific screen viewing in children aged 2 years and below: An observational study. *BMJ Open* 2016; 6(1): e009113. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009113
6. Kabali H.K., Irigoyen M.M., Nunez-Davis R., Budacki J.G., Mohanty S.H., Leister K.P. et al. Exposure and Use of Mobile Media Devices by Young Children. *Pediatrics* 2015; 136(6): 1044–1050. DOI: 10.1542/peds.2015-2151
7. Radesky J.S., Peacock-Chambers E., Zuckerman B., Silverstein M. Use of Mobile Technology to Calm Upset Children: Associations With Social-Emotional Development. *JAMA Pediatr* 2016; 170(4): 397–399. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4260
8. Madigan S., McArthur B.A., Anhorn C., Eirich R., Christakis D.A. Associations Between Screen Use and Child Language Skills: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*

Заключение

Зарубежные педиатрические ассоциации [23] рекомендуют исключить использование мобильных устройств у детей в возрасте 0–2 лет и ограничивать их использование одним часом в день для детей в возрасте 3–5 лет. Такие рекомендации были разработаны после изучения влияния электронных мобильных устройств на развитие детей во многих исследованиях. Одно из них включало 3115 участников и было направлено на изучение восприятия общественностью риска, связанного с использованием девайсов детьми в возрасте от 0 до 5 лет, и изучение отношения родителей к их использованию детьми [24].

Таким образом, можно прийти к выводу, что большинство исследователей демонстрируют связь между длительным использованием гаджетов дошкольниками, задержкой развития произвольного внимания, социального взаимодействия, искажением когнитивного развития, задержкой развития речи, а также выявляют такие положительные эффекты, как высокий уровень развития произвольного внимания, быстрота реакции на внешние стимулы.

- Pediatr* 2020; 174(7): 665–675. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0327
9. Fischer-Grote L., Kothgassner O.D., Felnhofer A. Risk factors for problematic smartphone use in children and adolescents: A review of existing literature. *Neuropsychiatry* 2019; 33(4): 179–190. DOI: 10.1007/s40211-019-00319-8
10. Выготский Л.С. Мышление и речь. Изд. 5-е, испр. М.: Лабиринт, 1999; 352. [Vygotskiy L.S. Thinking and speech. 5th edn., revised. Moscow: Labirint, 1999; 352. (in Russ.)]
11. Kucker S.C., McMurray B., Samuelson L.K. Sometimes it is better to know less: How known words influence referent selection and retention in 18- to 24-month-old children. *Journal of Experimental Child Psychol* 2020; 180: 1–20. DOI: 10.1016/j.jecp.2019.104705
12. Белоусова М.В., Карпов А.М., Уткузова М.А. Влияние гаджетов на развитие коммуникации, социализации и речи у детей раннего и дошкольного возраста. *Практическая медицина* 2014; 9(85): 108–112. [Belousova M.V., Karpov A.M., Utkuzova M.A. Influence of gadgets on communication, socialization and speech development in infants and preschool children. *Prakticheskaya meditsina* 2014; 9(85): 108–112. (in Russ.)]
13. Portugal A.M., Bedford R., Cheung C.H., Mason L., Smith T.J. Longitudinal touchscreen use across early development is associated with faster exogenous and reduced endogenous attention control. *Scie Rep* 2021; 11(1): 2205. DOI: 10.1038/s41598-021-81775-7
14. Konok V., Liskai-Peres K., Bunford N., Kampis G., Miklósi Á. Mobile use induces local attentional precedence and is associated with limited socio-cognitive skills in preschoolers. *Comput Human Behav* 2021; 120(8): 106758. DOI: 10.1016/j.chb.2021.106758
15. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res* 2018; 164: 149–156. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.015

16. Lawrence A., Choe D.E. Mobile Media and Young Children's Cognitive Skills: A Review. *Acad Pediatr* 2021; 1: S1876–2859. DOI: 10.1016/j.acap.2021.01.007
17. Hipp D., Gerhardstein P., Zimmermann L., Moser A., Taylor G., Barr R. The dimensional divide: Learning from TV and touchscreens during early childhood. Media exposure during infancy and early childhood: The effects of content and context on learning and development. Springer International Publishing AG, 2016; 33–54. DOI: 10.1007/978-3-319-45102-2_3
18. Борцова М.В., Некрасов С.Д. Личностные особенности дошкольников, относящиеся к использованию электронных гаджетов. *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета* 2017; 133(9): 134–150. [Borцова М.В., Nekrasov S.D. Personality traits of preschool children relating to the use e-gadgets. *Politematicheskii setevoi elektronnyi nauchnyi zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* 2017; 133: (9): 134–150. (in Russ.)] DOI: 10.21515/1990-4665-133-013
19. Кучма В.Р. Гигиеническая безопасность гиперинформатизации жизнедеятельности детей. *Гигиена и санитария* 2017; 96(11): 1059–1063. [Kuchma V.R. The minimization of the impact of information and communication technologies on the health and well-being of children. *Gigiena i sanitariya* 2017; 96(11): 1059–1063. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1059-1063
20. Braune-Krickau K., Schneebeli L., Pehlke-Milde J., Gemperle M., Koch R., von Wyl A. Smartphones in the nursery: Parental smartphone use and parental sensitivity and responsiveness within parent–child interaction in early childhood (0–5 years): A scoping review. *Infant Mental Health J* 2021; 42(2): 161–175. DOI: 10.1002/imhj.21908
21. van den Heuvel M., Ma J., Borkhoff C.M., Koroshegyi C., Dai D.W.H., Parkin P.C. et al. Mobile media device use is associated with expressive language delay in 18-month-old children. *J Dev Behav Pediatr* 2019; 40(2): 99–104. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000630
22. Rocha B., Nunes C. Benefits and damages of the use of touch-screen devices for the development and behavior of children under 5 years old—a systematic review. *Psicologia: Reflexao e Critica* 2020; 33(1): 24. DOI: 10.1186/s41155-020-00163-8
23. Strasburger V.C., Hogan M.J., Mulligan D.A., Ameenuddin N., Christakis D.A., Cross C. et al. American Academy of Pediatrics Children, adolescents, and the Media. *Pediatrics* 2013; 132(5): 958–961. DOI: 10.1542/peds.2013–2656
24. Society C.P., Covolo L., Zaniboni D., Roncali J., Mapelli V., Ceretti et al. Parents and Mobile Devices, from Theory to Practice: Comparison between Perception and Attitudes to 0–5 Year Old Children's Use. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 3440. DOI: 10.3390/ijerph18073440e

Поступила: 08.08.21

Received on: 2021.07.08

Источник финансирования:

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Source of financing

The work was carried out at the expense of a subsidy allocated within the framework of state support of the Kazan (Volga Region) Federal University in order to increase its competitiveness among the world's leading research and educational centers.

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.

Исходы атопического дерматита, манифестировавшего на первом году жизни

Х.М. Вахитов¹, И.Н. Сердинская², Т.Г. Маланичева¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²Детская городская поликлиника №6, Казань, Россия

Outcomes of atopic dermatitis manifesting in the first year of life

Kh.M. Vakhitov¹, I.N. Serdinskaya², T.G. Malanicheva¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Children's City Polyclinic No.6, Kazan, Russia

Проведен анализ 165 историй развития детей с атопическим дерматитом, начавшимся на первом году жизни, в течение 10 лет. По данным 10-летнего наблюдения выявлены разные исходы заболевания, на которые влияют тяжесть течения, клинические формы дерматита и сроки его начала. Благоприятный исход с полной ремиссией отмечался в 30,9% случаев и чаще встречался у детей с легким течением атопического дерматита, при острой экссудативной форме и начале заболевания в возрасте старше 6 мес. Переход в хроническую форму отмечался в 14,5% случаев и чаще имелся у детей со среднетяжелым течением болезни, эритематозно-сквамозной формой и началом заболевания в возрасте 4–6 мес. Развитие респираторных форм аллергии (аллергического ринита и бронхиальной астмы) отмечалось в 54,6% случаев и чаще выявлялось у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита, эритематозно-сквамозной формой и экссудативной формой с лихенификацией и началом заболевания в первые 3 мес жизни.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, тяжесть течения, сроки манифестации, исходы.

Для цитирования: Вахитов Х.М., Сердинская И.Н., Маланичева Т.Г. Исходы атопического дерматита, манифестировавшего на первом году жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 168–171. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-168-171

For 10 years the authors analyzed 165 clinical cases of children with atopic dermatitis, which manifested in the first year of life. According to the 10-year follow-up, the authors revealed different outcomes of the disease, depending on the severity of the course, clinical forms of dermatitis and the timing of its onset. Favorable outcome with complete remission was observed in 30.9% of cases and was more common in children with a mild course of atopic dermatitis, acute exudative forms and with the onset of the disease at the age over 6 months. The transition to chronic forms was noted in 14.5% of cases and more often took place in children with a moderate severe course of the disease, erythematous-squamous forms and the onset of the disease at the age of 4–6 months. The development of respiratory forms of allergy (allergic rhinitis and bronchial asthma) was noted in 54.6% of cases and was more often detected in patients with a moderate severe and severe atopic dermatitis, erythematous-squamous forms and exudative forms with lichenification and onset of the disease in the first 3 months of life.

Key words: children, atopic dermatitis, severity of the course, timing of manifestation, outcomes.

For citation: Vakhitov Kh.M., Serdinskaya I.N., Malanicheva T.G. Outcomes of atopic dermatitis manifesting in the first year of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 168–171 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-168-171

Атопический дерматит у детей – широко распространенное заболевание, частота его развития составляет от 15,6 до 35% [1–3]. Заболевание характеризуется ранним началом, непрерывно-рецидивирующим течением и резистентностью к терапии [4–6]. Атопический дерматит – первая стадия «атопического марша», который представляет собой естественное течение атопических заболеваний с возрастной последовательностью развития сенсibilизации и клинических симптомов, имеющих

тенденцию к спонтанной ремиссии [7–9]. Исследования показали, что первыми клиническими проявлениями «атопического марша» служат симптомы атопического дерматита. Так, в Германии проведено многоцентровое исследование, включавшее 7-летнее наблюдение за детьми, которым с 3-месячного возраста выставлен диагноз атопического дерматита. В дальнейшем к 5-летнему возрасту у детей группы риска частота бронхиальной астмы и/или аллергического ринита составила 50% [10]. В группу риска вошли дети с анамнестическими (аллергические заболевания у 2 членов семьи и более) или лабораторными (повышенный уровень IgE в пуповинной крови пуповины) неблагоприятными факторами [10]. Авторы сделали вывод о прямой взаимосвязи и последовательном появлении атопического дерматита, формировании ранней сенсibilизации и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей.

Другие научные проспективные исследования установили патогенетическую взаимосвязь атопиче-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Вахитов Хаким Муратович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3643-230
e-mail: vhakim@mail.ru

Маланичева Татьяна Геннадьевна – д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7027-0319

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сердинская Инна Николаевна – врач-педиатр Детской городской поликлиники №6

420073 Казань, ул. Отрадная, д. 38 А

ского дерматита с респираторными формами аллергии [11]. Н.Л. Rhodes и соавт. (2001) [12] осуществили наблюдение за здоровьем 100 детей из семей с отягощенным аллергологическим анамнезом в течение 22 лет. Выявлено, что заболеваемость атопическим дерматитом была максимальной у детей первого года жизни, достигая пика в возрасте 1 года, затем снижалась до 5% к концу исследования. В то же время частота развития аллергического ринита постепенно возрастала с 3 до 15%, а число пациентов со свистящими хрипами в легких увеличивалось с 5% на первом году до 40% к концу исследования [12]. Сопоставимые результаты получены и при проспективном наблюдении в течение 8 лет за детьми с атопическим дерматитом, ставшим первой клинической манифестацией «атопического марша». С течением времени регресс симптомов дерматита произошел у 91,3% пациентов на фоне манифестации аллергического ринита у 45% детей и бронхиальной астмы у 43%. Выявлено, что степень тяжести атопического дерматита и уровни общего и специфических IgE в сыворотке крови служат факторами риска формирования бронхиальной астмы. Причем у детей с легким течением дерматита не отмечено появления респираторных форм аллергии, а при тяжелом течении заболевания бронхиальная астма развилась у 70% детей [13, 14].

Цель исследования: изучение различных вариантов исходов атопического дерматита, начавшегося на первом году жизни у детей, в зависимости от тяжести течения, сроков появления и клинических форм заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

В течение 10 лет осуществляли динамическое наблюдение за 165 пациентами с атопическим дерматитом, манифестировавшим на первом году жизни, а также выкопировку данных из истории развития ребенка, выписок из стационаров. Оценивали три варианта течения и исхода атопического дерматита: постепенная регрессия симптомов после 2-летнего возраста и отсутствие респираторных форм аллергии (благоприятный исход); хронизация процесса с переходом в детскую фазу атопического дерматита в отсутствие респираторных форм аллергии; формирование аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Среди наблюдаемых детей с младенческой фазой атопического дерматита манифестация заболевания в первые 3 мес жизни отмечалась у 40%, в возрасте от 4 до 6 мес — у 32,7%, старше 6 мес — у 27,3%. Преобладало среднетяжелое течение болезни, которое отмечалось у 50,9% детей, легкое течение встречалось у 36,4%, тяжелое — у 12,7%. Чаще наблюдалась экссудативная клиническая форма — у 41,8% детей, эритематозно-сквамозная форма диагностирована у 32,7%, экссудативная форма с лихенификацией — у 14,6% и эритематозно-сквамозная с лихенификацией — у 10,9%.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoft, США) с использованием методов вариационной статистики. Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основе 10-летнего мониторингирования изучены варианты исхода атопического дерматита, развившегося на 1-м году жизни (рис. 1). При этом чаще всего отмечалось формирование респираторных форм аллергии (аллергический ринит и бронхиальная астма), реже — благоприятный исход с постепенной регрессией симптомов и достижением ремиссии в отсутствие респираторных форм аллергии и редко наблюдался переход в хроническую форму атопического дерматита. Выявлено, что на исход атопического дерматита влияют сроки от начала заболевания, тяжесть течения и клинические формы заболевания.

В группе детей с постепенной регрессией симптомов к 2–3 годам и достижением ремиссии заболевания в отсутствие респираторных форм аллергии (благоприятный исход) атопический дерматит чаще дебютировал в возрасте старше 6 мес — у 52,9% ($p < 0,05$), реже — в возрасте 4–6 мес — у 35,3% и редко имел раннее начало до 3 мес жизни — у 11,80% (рис. 2). В данной группе детей преобладало легкое течение заболевания — у 70,60% ($p < 0,05$), тогда как среднетяжелое течение встречалось у 29,40% пациентов. Дети с благоприятным исходом чаще имели экссудативную форму болезни — 76,4% ($p < 0,05$), реже — эрите-

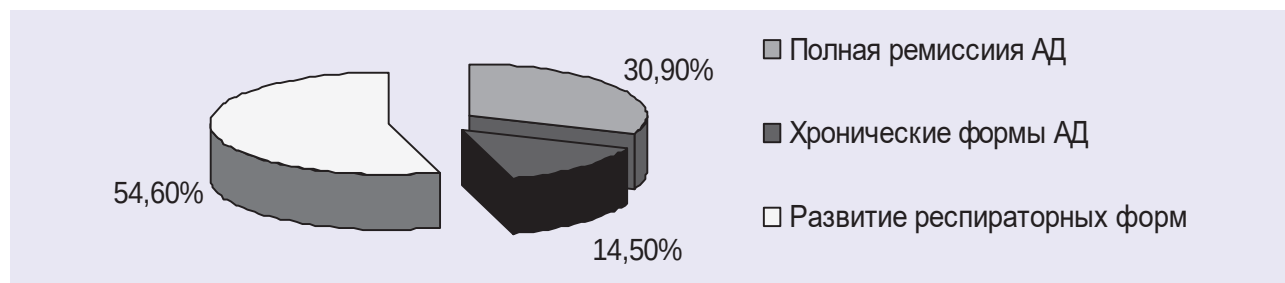


Рис. 1. Исходы атопического дерматита (АД), манифестировавшего на первом году жизни детей.

Fig. 1. Outcomes of atopic dermatitis in children, manifested in the first year of life.

матозно-сквамозную форму — 23,60%. Необходимо отметить, что среди детей с благоприятным исходом atopического дерматита не было пациентов с тяжелым течением заболевания и у них отсутствовали признаки лихенификации. Таким образом, благоприятный исход atopического дерматита с постепенным регрессом симптомов и достижением полной ремиссии заболевания к 2-летнему возрасту чаще встречался при начале atopического дерматита в возрасте старше 6 мес, при легком течении болезни и преобладании острых экссудативных форм.

В группе детей с хронизацией процесса и переходом в детскую фазу atopического дерматита в отсутствие респираторных форм аллергии дерматит чаще дебютировал в возрасте 4–6 мес — у 62,5% ($p<0,05$), реже — в возрасте старше 6 мес — у 25,0% и редко — в возрасте до 3 мес — у 12,5% (рис. 3). В данной группе детей преобладало среднетяжелое течение заболевания — у 50,0% ($p<0,05$), тогда как легкое течение встречалось у 37,5% пациентов, а тяжелое — у 12,5%. По клиническим формам заболевания дети с хронизацией процесса чаще имели эритематозно-сквамозную форму — у 50,0% ($p<0,05$), экссудативная и лихеноидная формы встречались с одинаковой частотой — у 25,0% детей. Таким образом, хронизация

процесса с переходом в детскую фазу atopического дерматита чаще встречалась при начале заболевания в возрасте от 4 до 6 мес, при среднетяжелом течении болезни и преобладании эритематозно-сквамозных форм.

В группе детей с формированием респираторных форм аллергии (аллергический ринит, бронхиальная астма) atopический дерматит чаще имел раннее начало в первые 3 мес жизни — у 63,3% ($p<0,05$), реже манифестировал в возрасте 4–6 мес — у 23,3% и редко отмечалось начало после 6 мес жизни — у 13,4% (рис. 4). У детей данной группы преобладало среднетяжелое течение заболевания — у 63,3% ($p<0,05$), тогда как тяжелое течение встречалось у 20,0%, а легкое течение — у 16,7%, что соответственно в 1,6 раза чаще и в 2,2 раза реже, чем в группе детей с хронизацией процесса ($p<0,05$). Таким образом, у детей с формированием респираторных форм аллергии преобладало среднетяжелое и тяжелое течение atopического дерматита (83,3%), а у детей с хронизацией процесса — среднетяжелое и легкое (87,5%). По клиническим формам дерматита дети с формированием респираторных форм аллергии чаще имели экссудативную форму, экссудативную с лихенификацией, эритематозно-сквамозную с лихенификацией — 40%

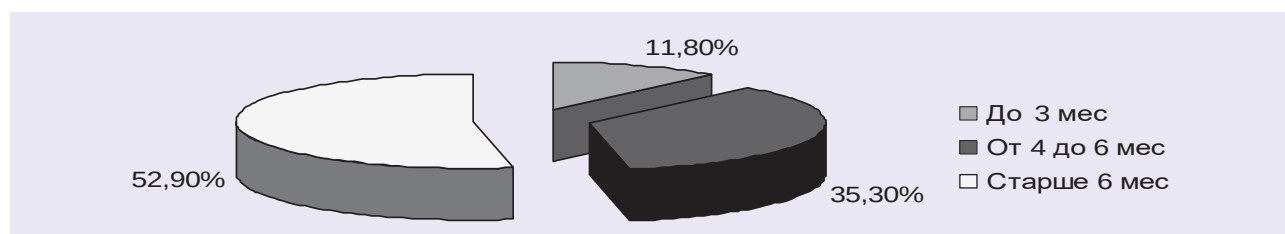


Рис. 2. Возраст манифестации atopического дерматита у детей с благоприятным исходом заболевания.

Fig. 2. Age of the onset of atopic dermatitis in children with a favorable outcome of the disease.

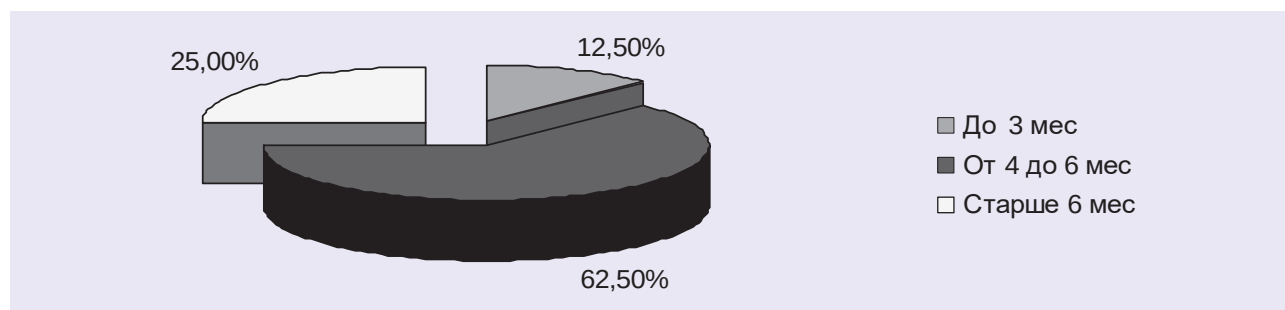


Рис. 3. Возраст манифестации atopического дерматита у детей с хронизацией процесса с переходом в детскую фазу.

Fig. 3. Age of the onset of atopic dermatitis in children with chronicity of the process with the transition to the childhood phase.

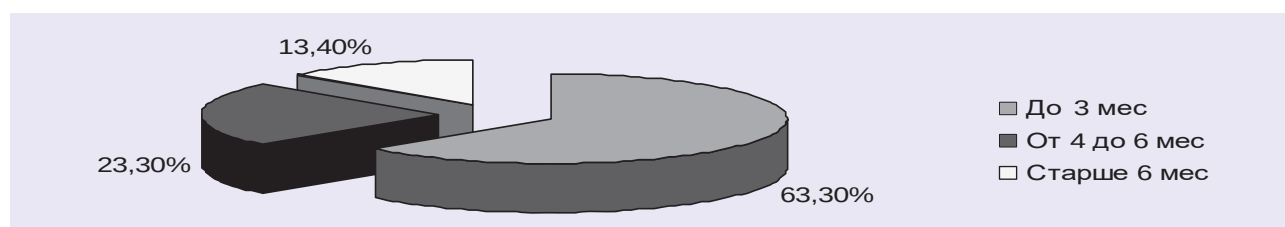


Рис. 4. Возраст манифестации atopического дерматита у детей с формированием респираторных форм аллергии.

Fig. 4. Age of the onset of atopic dermatitis in children with the formation of respiratory forms of allergy.

($p < 0,05$), реже изолированную эритематозно-сквамозную форму — 33,30% и изолированную экссудативную — 26,7%. Таким образом, формирование респираторных форм аллергии чаще встречалось при раннем начале атопического дерматита в возрасте до 3 мес, при среднетяжелом и тяжелом течении дерматита и преобладании клинических форм с лихенификацией, что свидетельствовало о ранней хронизации кожного процесса.

Заключение

Наблюдение в течение 10 лет за пациентами, имеющими на первом году жизни атопического дерматита, позволило выявить разные варианты исхода болезни, на которые влияют тяжесть течения, клинические формы и сроки начала заболевания. Постепенная регрессия симптомов с полной ремиссией дерматита к 2 годам отмечалась в 30,9% случаев и чаще встречалась у детей с легким течением ато-

пического дерматита, с острой экссудативной формой и началом заболевания в возрасте старше 6 мес. Хронизация кожного процесса с переходом в детскую фазу отмечалась в 14,5% случаев и чаще встречалась у детей при среднетяжелом течении дерматита, эритематозно-сквамозной форме и начале заболевания в возрасте 4–6 мес. Развитие респираторных форм аллергии (аллергического ринита и бронхиальной астмы) произошло в 54,6% случаев и чаще выявлялось у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита, при клинических формах с лихенификацией и ранним начале заболевания в первые 3 мес жизни. Полученные данные необходимо использовать для прогнозирования исхода атопического дерматита, начавшегося на первом году жизни. В группе риска неблагоприятного прогноза рекомендуется усиление профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости кожными и респираторными формами аллергии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global atlas of allergy. Akdis C.A., Agache I. (eds). Zurich: EAACI, 2014; 388
2. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387(10023): 1109–1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
3. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении. Лечащий врач 2017; 4: 12–19. [Smirnova G.I. Atopic dermatitis in children: new in pathogenesis, diagnosis and treatment. Lechashchii vrach 2017; 4: 12–19. (in Russ.)]
4. Тамразова О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами атопического дерматита. РМЖ 2013; 2(21): 108–114. [Tamrazova O.B. Pathogenetic therapy of children suffering from severe forms of atopic dermatitis. RMJ 2013; 2(21): 108–114. (in Russ.)]
5. Ревякина В.А. Этапная терапия атопического дерматита у детей. Consilium Medicum. Педиатрия 2015; 1: 50–53. [Revyakina V.A. Stage therapy of atopic dermatitis in children. Consilium Medicum. Pediatriya 2015; 1: 50–53. (in Russ.)]
6. Маланicheva Т.Г., Шамов Б.А. Эффективность энтеросгеля в коррекции системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом. Фарматека 2016; 1: 32–35. [Malanicheva T.G., Shamov B.A. The effectiveness of enterosgel in the correction of systemic endotoxemia in children with atopic dermatitis. Pharmateca 2016; 1: 32–35. (in Russ.)]
7. Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2003; 6: 99–102. [Balabolkin I.I. Atopy and allergic diseases in children. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2003; 6: 99–102. (in Russ.)]
8. Аллергология. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 256. [Allergology. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 256. (in Russ.)]
9. Warner J.O. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months posttreatment follow-up. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 929–937
10. Kulig M., Bergmann R., Klettke U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1173–1179
11. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march. to the J Allergy Clin Immunol 2003; 112 (6 Suppl): 8–17
12. Rhodes H.L., Sporik R., Thomas P., Holgate S.T., Cogswell J.J. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 720–727
13. Oettgen H.C., Geha R.S. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 429–440
14. Kjellman B., Gustafsson P.M. Asthma from childhood to adulthood: asthma severity, allergies, sensitization, living conditions, gender influence and social consequences. Respir Med 2000; 94: 454–465

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Сравнительный анализ эффективности ингибиторзащищенных цефалоспоринов, фортифицированных базисным антибиотиком

Р.Н. Мамлеев^{1,2}

¹ГАОУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Comparative analysis of the effectiveness of inhibitor-protected cephalosporins fortified with basic antibiotic

R.N. Mamleev^{1,2}

¹Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Ингибиторзащищенные цефалоспорины — важный инструмент в борьбе с больничными инфекциями, вызванными продуцентами β -лактамаз расширенного спектра. В то же время относительный дефицит базисного антибиотика в комбинации с ингибитором β -лактамаз сульбактамом (при соотношении компонентов 1:1) может быть сопряжен с риском терапевтической неудачи.

Цель исследования. Сравнительный анализ терапевтического эффекта различных схем назначения ингибиторзащищенных цефалоспоринов у детей с тяжелой бактериальной инфекцией.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено сравнение клинической эффективности цефотаксим/сульбактама, цефоперазон/сульбактама, цефепим/сульбактама в максимальных дозах и цефепим/сульбактама, фортифицированного основным компонентом. В исследование вошли 92 пациента в возрасте от 2 мес до 12 лет с аппендикулярными перитонитами, острыми гнойными остеомиелитами, осложненными больничными инфекциями нижних дыхательных путей, обострением хронических гнойных отитов и хронических инфекций мочевой системы. Установлено, что назначение ингибиторзащищенных цефалоспоринов с соотношением компонентов 1:1 чаще обуславливало необходимость изменения терапии. Использование препаратов, исходно содержащих базисный антибиотик в высокой дозе (соотношение компонентов 2:1) или дополнительно фортифицированных базисным антибиотиком, сопровождалось более высокой терапевтической эффективностью.

Ключевые слова: дети, ингибиторзащищенные цефалоспорины, нозокомиальные инфекции.

Для цитирования: Мамлеев Р.Н. Сравнительный анализ эффективности ингибиторзащищенных цефалоспоринов, фортифицированных базисным антибиотиком. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 172–175. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-172-175

Inhibitor-protected cephalosporins are an important tool against hospital infections caused by extended spectrum β -lactamase producers. At the same time, the relative deficiency of the basic antibiotic in combination with the β -lactamase inhibitor sulbactam (1:1) may be associated with the risk of therapeutic failure.

Objective. To compare therapeutic effect of various regimens for prescribing inhibitor-protected cephalosporins in children with severe bacterial infection.

Children characteristics and research methods. The authors compared clinical efficacy of cefotaxime / sulbactam, cefoperazone / sulbactam, ceftazidime / sulbactam at maximum doses and main component-fortified-ceftazidime / sulbactam. The study included 92 patients aged from 2 months to 12 years with appendicular peritonitis, acute purulent osteomyelitis, complicated hospital infections of the lower respiratory tract, exacerbation of chronic purulent otitis media and chronic urinary tract infections. It was found that inhibitor-protected cephalosporins with a 1:1 ratio of components more often necessitated a change in therapy. The use of drugs initially containing a basic antibiotic in a high dose (component ratio 2:1) or additionally fortified with a basic antibiotic demonstrated a higher therapeutic efficacy.

Key words: children, inhibitor-protected cephalosporins, nosocomial infections.

For citation: Mamleev R.N. Comparative analysis of the effectiveness of inhibitor-protected cephalosporins fortified with basic antibiotic. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 172–175 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-172-175

Растущая антибиотикорезистентность уже сейчас служит причиной смерти сотен тысяч людей [1]. ВОЗ назвала антимикробную резистентность одной из 10 стоящих перед человечеством глобальных угроз здоровью населения [2]. В связи с этим поиск новых антибактериальных препаратов, эффективных про-

тив больничных инфекций, остается приоритетным направлением современной медицины [3].

Одним из «фронтов», на котором в последние годы все чаще приходится терпеть поражение, являются грамотрицательные инфекции. Цефалоспорины третьего и четвертого поколений исходно были активны против широкого спектра грамотрицательных бактерий; наиболее ценной в их спектре была активность против микробов семейства *Enterobacteriaceae* [4]. Однако в настоящее время широкий спектр β -лактамаз как плазмидных, так и хромосомных, продуцируемых многими грамотрицательными микробами, снижает эффективность цефалоспори-

© Мамлеев Р.Н., 2021

Адрес для корреспонденции: Мамлеев Раушан Нурович — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7849-3202

e-mail: r.mamleev@mail.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

нов, что приводит к росту числа терапевтических неудач при лечении больных с больничными (нозокомиальными) инфекциями. Особую опасность представляет распространение в российских стационарах микробов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра [5, 6]. Рост количества энтеробактерий, устойчивых даже к цефалоспорином четвертого поколения, можно наглядно проследить на примере такого многопрофильного стационара, как ДРКБ МЗ РТ: если в целом по стационару из 316 выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* устойчивость к цефепиму была выявлена у 64% изолятов, то в отделениях реанимации и интенсивной терапии количество штаммов, резистентных к цефепиму, составляло уже 83% (из 137 реанимационных штаммов *K. pneumoniae*).

Ингибиторы β -лактамаз, необратимо подавляющие гидролитическую активность этих ферментов, позволяют восстановить активность цефалоспоринов. Длительное время был доступен только имеющий β -лактамную конструкцию сульбактам (в комбинации с ампициллином или цефоперазоном). Дополнительным плюсом сульбактама являлась его собственная антибактериальная активность против *Acinetobacter baumannii*. Кроме того, сульбактам, в отличие от клавулановой кислоты, не индуцирует хромосомные β -лактамазы класса I (Ampc) у *Enterobacteriaceae*, чем выгодно отличается от клавуланат-защищенного амоксициллина.

В последние годы выделились как отдельный подкласс ингибиторзащищенные цефалоспорины: добавление к цефалоспорином третьего–четвертого поколения таких ингибиторов β -лактамаз, как сульбактам и авибактам, сделало их невосприимчивыми к действию большинства β -лактамаз, продуцируемых энтеробактериями. Эти препараты позволили преодолеть многие случаи больничных инфекций, вызванных множественно-резистентными бактериями, что приблизило их по спектру активности и клинической значимости к карбапенемам [5]. Внутри этого подкласса есть существенные различия, продиктованные фармакокинетикой и фармакодинамикой включенных в них цефалоспоринов: так, цефтриаксон/сульбактам и цефотаксим/сульбактам хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, но неэффективны против метициллинчувствительных стафилококков (MSSA); цефоперазон/сульбактам хуже проникает через гематоэнцефалический барьер и не используется при нейроинфекциях; цефтазидим/сульбактам и цефепим/сульбактам активны против синегнойной палочки, а цефепим/сульбактам — еще и против MSSA.

В то же время ряд исследователей считают, что при инфекциях, вызванных *Klebsiella spp.*, вырабатывающими β -лактамазы расширенного спектра, эффективность сочетания β -лактамных антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз непредсказуема [7].

Следует отметить, что у ряда ингибиторзащищенных цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам) имеется «слабое звено» — соотношение основного компонента (базисного антибиотика) и ингибитора β -лактамаз фиксировано и составляет 1:1. В этой пропорции дозировка антибиотика жестко лимитирована дозой сульбактама — инструкция не разрешает применение сульбактама в дозе более 80 мг/кг/сут из-за его апроприативной гепатотоксичности; соответственно дозы цефоперазона и цефепима в такой пропорции не могут превышать 80 мг/кг/сут. Однако в случае массивных бактериальных инфекций (разлитой перитонит, гнойный остеомиелит, деструктивные пневмонии) такие невысокие дозы базисного антибиотика создают субоптимальные концентрации вследствие инокулюм-эффекта (ослабления антимикробного действия в условиях высокой микробной обсемененности), что не обеспечивает эрадикации возбудителя и обрекает клиническую ситуацию на терапевтическую неудачу [5]. Представляется очевидным увеличить эффективность (фортифицировать) ингибиторзащищенных цефалоспоринов путем дополнительной инфузии базисного антибиотика в пределах его максимальной дозировки, соответствующей тяжести хирургической инфекции.

Фортификация цефепим/сульбактама достигается добавлением к 80 мг/кг/сут базисного цефепима дополнительно 70 мг/кг/сут цефепима; таким образом, общее соотношение цефепим/сульбактама будет составлять 150/80 (230) мг/кг сут. Подобная тактика гипотетически может быть применима и к цефоперазон/сульбактаму, однако на практике это представляется проблематичным из-за отсутствия цефоперазона в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; при тяжелых инфекциях это не позволяет получить убедительный эффект при назначении дозы 80/80 (160) мг/кг/сут.

Еще один ингибиторзащищенный цефалоспорин — цефотаксим/сульбактам имеет соотношение компонентов 2:1, что позволяет достичь максимальной дозы цефотаксима в комбинации 160/80 (240) мг/кг/сут.

Ингибиторзащищенные цефалоспорины — препараты второго ряда, используются у пациентов, безуспешно пролеченных (предлеченных) антибиотиками первого ряда. Следует отметить, что к моменту назначения этих препаратов тяжесть инфекционного процесса, как правило, увеличивается, обуславливая повышенные требования к ингибиторзащищенным цефалоспорином, особенно при лечении хирургических инфекций.

Цель исследования: сравнительный анализ терапевтического эффекта различных схем назначения ингибиторзащищенных цефалоспоринов у детей с тяжелой бактериальной инфекцией.

Характеристика детей и методы исследования

Ретроспективно проанализированы истории болезни 92 детей, пролеченных в ДРКБ МЗ РТ в 2019–2020 гг. В исследование вошли пациенты в возрасте от 2 мес до 12 лет со следующими нозологиями: 22 — аппендикулярные перитониты, 12 — острые гнойные остеомиелиты, 28 — осложненные больничные инфекции нижних дыхательных путей, 9 — обострение хронических гнойных отитов, 21 — обострение хронических инфекций мочевой системы (рис. 1).

Критерии включения: наличие у пациентов тяжелой бактериальной инфекции, предлежность препаратов первого ряда, высев из очага инфекции энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра. В исследование не включали пациентов, у которых высевались: *Acinetobacter baumannii*, против которой у сульбактама имеется собственная антибактериальная активность; *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующая β -лактамазы, устойчивые к ингибиторам β -лактамаз; *Stenotrophomonas maltophilia*, природно устойчивая к ингибиторзащищенным цефалоспорином.

Микробный пейзаж, полученный классическим культуральным способом, был представлен следующими энтеробактериями (рис. 2): *K. pneumoniae* ($n=58$), *Escherichia coli* ($n=21$), *Enterobacter spp.* ($n=8$), *Citrobacter freundii* ($n=5$). Высокий титр и/или высев непосредственно из очага гнойной инфекции позволил идентифицировать эти микроорганизмы как этиологически значимые. Во всех случаях выделенные энтеробактерии были резистентны как минимум к 3 цефалоспорином.

Предлежность пациентов, обусловившая необходимость в наших наблюдениях назначения ингибиторзащищенных цефалоспоринов, была представлена цефтриаксоном ($n=49$), цефотаксимом ($n=12$), амоксициллином/клавуланатом ($n=19$), цефазолином ($n=6$), амоксициллином ($n=4$), кларитромицином ($n=2$). Как факторы риска инфицирования резистентной флорой у 74% пациентов отмечались предшествующие госпитализации (в том числе в дневной стационар), у 67% — применение антибиотиков в предыдущие 3 мес.

Все пациенты получили курс антибактериальной терапии различными ингибиторзащищенными цефалоспорином в режиме монотерапии. В 1-й группе пациенты ($n=31$) получали цефоперазон/сульбактам в дозе 80/80 (160) мг/кг/сут, т.е. в максимально разрешенной дозировке. Во 2-й группе ($n=21$) назначался цефепим/сульбактам в дозе 80/80 (160) мг/кг/сут, т.е. в максимально разрешенной дозировке. В 3-й группе ($n=14$) цефепим/сульбактам фортифицировался добавлением цефепима (инфузия цефепима проводилась сразу после инфузии цефепим/сульбактама) в суммарной дозе 150/80 (230) мг/кг/сут. В 4-й группе ($n=26$) назначался цефо-

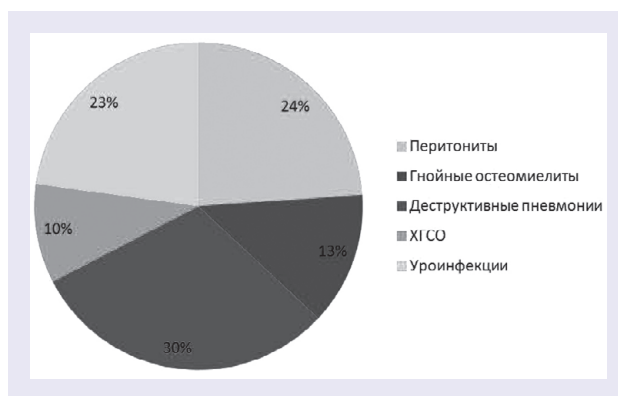


Рис. 1. Структура заболеваний, при которых потребовалось назначение ингибиторзащищенных цефалоспоринов.

ХГСО — хронический гнойный средний отит.

Fig. 1. The structure of diseases requiring the administration of inhibitor-protected cephalosporins.

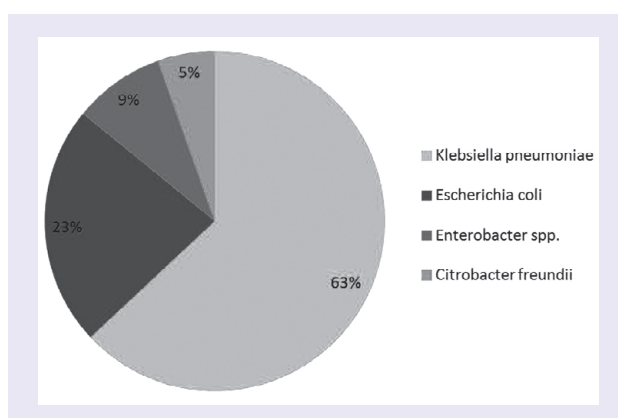


Рис. 2. Результаты микробиологического исследования ($n=92$).

Fig. 2. Microbiological test results ($n=92$).

таксим/сульбактам в дозе 160/80 (240) мг/кг/сут, т.е. в максимально разрешенной дозировке.

Эффективной признавалась терапия, вызвавшая клинко-лабораторное выздоровление (в том числе нормализацию уровня прокальцитонина в крови) и не потребовавшая ревизии антибиотикотерапии (замены ингибиторзащищенного цефалоспорином другим антибиотиком или комбинации его с другими антибиотиками). Поскольку повторный бактериологический анализ проводился не более чем в 50% наблюдений, микробиологическое выздоровление (бактериологическая эрадикация) не рассматривалось нами как критерий эффективности применяемого режима терапии.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ показал, что в 1-й группе в 25,8% случаев ухудшение течения заболевания или отсутствие положительной динамики на 3–4-е сутки потребовало замены цефоперазон/сульбактама карбапенемным антибиотиком (меропенем, эртапенем) или его усиления амикацином. Во 2-й группе число терапевтических неудач составило 23,8%.

В 3-й группе изменение антибиотикотерапии потребовалось у 14,3% больных, в 4-й группе — у 15,4%.

Очевидно (рис. 3), что в 1-й и 2-й группах, в которых назначались ингибиторзащищенные цефалоспорины с относительно невысоким содержанием базисного препарата (цефоперазона или цефепима), частота терапевтических неудач была более чем в 1,5 раза выше, чем в 3-й группе, в которой ингибиторзащищенный цефалоспорин был фортифицирован базисным цефепимом, или в 4-й группе, в которой базисный цефотаксим исходно назначался в высокой дозе (160 мг/кг/сут).

Заключение

Ингибиторзащищенные цефалоспорины стали незаменимым инструментом в борьбе с полирезистентными больничными инфекциями, прежде всего вызванными энтеробактериями — продуцентами β -лактамазы расширенного спектра. Грамотное использование этих препаратов позволяет существенно уменьшить частоту назначения карбапенемов и сберечь этот класс антибиотиков для лечения синегнойной инфекции. Ингибиторзащищенные цефалоспорины, фортифицированные основным компонентом, имеют более высокий терапевтический потенциал по сравнению с исходными препаратами; эта методика хорошо зарекомендовала себя применительно к цефепим/сульбактаму, для которого добавление цефепима к ингибиторзащищенному цефалоспорино существенно снижало

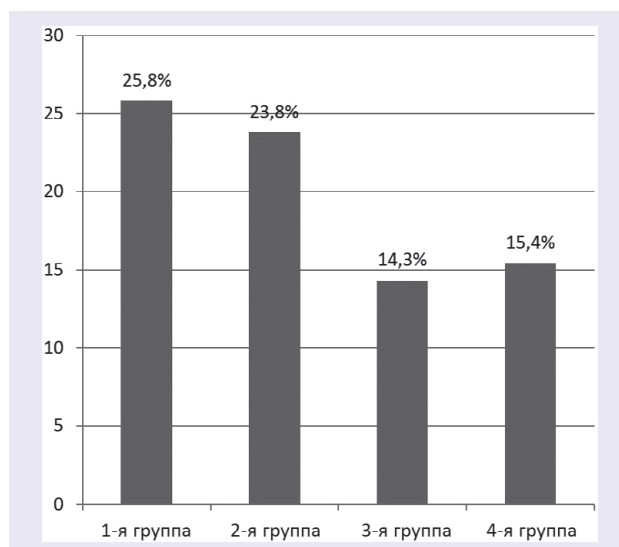


Рис. 3. Частота терапевтических неудач при назначении различных ингибиторзащищенных цефалоспоринов.

Fig. 3. The rate of therapeutic failure when prescribing various inhibitor-protected cephalosporins.

частоту терапевтических неудач. Цефотаксим/сульбактам не нуждается в фортификации, поскольку соотношение компонентов 2:1 позволяет достичь оптимальных концентраций цефотаксима в очаге инфекции и эффективно подавить чувствительную к нему флору. Цефоперазон/сульбактам в связи с проблемами его фортификации может применяться только для лечения нетяжелых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Zhivich A. Fighting bacterial resistance: approaches, challenges, and opportunities in the search for new antibiotics. Part 1. Antibiotics used in clinical practice: mechanisms of action and the development of bacterial resistance. *Microbiol Independ Res J (MIRJ)* 2017; 4(1): 31–51. DOI: 10.18527/2500-2236-2017-4-1-31-51
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance/> Ссылка активна на 19.06.2021
3. Mohr K.I. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 398: 237–272. DOI: 10.1007/82_2016_499
4. Williams J.D. Beta-lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3): 494–497. DOI: 10.1093/clinids/24.3.494
5. Страчунский Л.С. β -Лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2005; 7(1): 92–96. [Strachunskij L.S. Extended-spectrum β -lactamases — a rapidly growing and poorly understood threat. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2005; 7(1): 92–96. (in Russ.)]
6. Коробова А.Г., Клясова Г.А. Энтеробактерии с продукцией β -лактамазы расширенного спектра: источники инфицирования и значение колонизации слизистой оболочки кишечника у больных гемобластомами. *Гематология и трансфузиология* 2018; 63(1): 174–183. DOI: 10.25837/HAT.2018.78..2..008. [Korobova A.G., Klyasova G.A. Enterobacteriaceae with extended spectrum β -lactamase production: sources of infection and the importance of colonization of the intestinal mucosa in patients with hemoblastosis. *Gematologiya i transfuziologiya* 2018; 63(1): 174–183. (in Russ.)]
7. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. Под ред. Д. Гилберт, Г. Чемберс, Дж. Элиопулос, М. Сааг, Д. Блэк, Д. Фридман и др. Второе русское издание. Пер. с англ. под ред. В.Б. Белобородова, А.И. Мазуса. М.: ГРАНАТ, 2016; 688. [The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. D. Gilbert, G. Chambers, J. Eliopoulos, M. Saag, D. Black, D. Friedman et al. (eds). Second Russian edition. Transl. from English V.B. Beloborodov, A.I. Mazus. Moscow: GRANAT, 2016; 688. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Динамика цитокинового профиля при достижении терапевтического эффекта аллерген-специфической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

О.В. Скороходкина¹, С.А. Архипова², Т.В. Клыкова², Г.М. Зайнетдинова³, Е.Б. Круглова², Д.А. Волкова⁴

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская городская клиническая больница №7» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Dynamics of the cytokine profile in achieving the therapeutic effect of allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis and bronchial asthma

O.V. Skorokhodkina¹, S.A. Arkhipova², T.V. Klykova², G.M. Zaynetdinova³, E.B. Kruglova², D.A. Volkova⁴

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

⁴Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Аллерген-специфическая иммунотерапия – патогенетический метод лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний.

Цель исследования. Оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у 471 ребенка с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, а также анализ динамики цитокинового профиля исходно и через 1 год от начала лечения у 86 детей. Работа выполнена при поддержке гранта Международного научного совета для молодых ученых Казанского государственного медицинского университета.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что аллерген-специфическая иммунотерапия – высокоэффективный метод лечения детей с аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой. Полученная динамика уровня исследованных цитокинов на фоне лечения косвенно свидетельствует о повышении функциональной активности адаптивных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg) и В-лимфоцитов (B-reg) при снижении активности лимфоцитов Th2, что может указывать на реконструкцию иммунного ответа и возможность обеспечения болезней-модифицирующего эффекта.

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, биомаркеры эффективности.

Для цитирования: Скороходкина О.В., Архипова С.А., Клыкова Т.В., Зайнетдинова Г.М., Круглова Е.Б., Волкова Д.А. Динамика цитокинового профиля при достижении терапевтического эффекта аллерген-специфической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 176–182. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-176-182

Allergen-specific immunotherapy is a pathogenetic method for the treatment of IgE-mediated allergic diseases.

Objective. To evaluate effectiveness of allergen-specific immunotherapy in 471 children with allergic rhinitis and bronchial asthma, as well to analyze the dynamics of the cytokine profile at baseline and 1 year after the start of treatment in 86 children. The research was supported by a grant from the International Scientific Council for Young Scientists of Kazan State Medical University.

Results. Analysis of the data obtained demonstrated that allergen-specific immunotherapy is a highly effective method of treating children with allergic rhinitis and atopic bronchial asthma. The dynamics of the level of the studied cytokines during treatment indirectly indicates an increase in the functional activity of adaptive subpopulations of regulatory T-lymphocytes (T-reg) and B-lymphocytes (B-reg) with a decrease in the activity of Th2 lymphocytes, which may indicate the reconstruction of the immune response and possible disease-modifying effect.

Key words: children, allergic rhinitis, bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, efficacy biomarkers

For citation: Skorokhodkina O.V., Arkhipova S.A., Klykova T.V., Zaynetdinova G.M., Kruglova E.B., Volkova D.A. Dynamics of the cytokine profile in achieving the therapeutic effect of allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis and bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 176–182 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-176-182

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время более 1/3 населения на планете имеет проявления хотя бы одного аллергического заболевания, а в общей структуре хронической патологии аллергическим заболеваниям отводят 4-е место [1]. При этом к наиболее распространенным нозологиям относится аллергический ринит и бронхиальная астма, заболеваемость кото-

рыми с каждым годом увеличивается [2]. Так, распространенность аллергического ринита в разных странах колеблется от 4 до 32%, в России этот показатель составляет 10–24%. При этом у 15–38% пациентов аллергический ринит ассоциируется с бронхиальной астмой [3, 4].

Следует отметить, что, благодаря многочисленным исследованиям, проводимым в последние

годы, разработаны высокоэффективные методы лечения как бронхиальной астмы, так и аллергического ринита, позволяющие в большинстве случаев достигнуть контроля заболеваний. Наряду с различными вариантами медикаментозной терапии, в стратегии лечения указанных заболеваний появилась возможность проведения таргетной биологической терапии, в первую очередь у пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы и аллергического ринита. Несомненно, сохраняет высокую актуальность и проведение аллерген-специфической иммунотерапии. В недавних метаанализах и систематических обзорах ЕААСИ (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) убедительно показано, что пациенты с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, получающие аллерген-специфическую иммунотерапию, отмечают значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания, уменьшение потребности в фармакотерапии, что приводит к значительному улучшению качества жизни [5]. Кроме того, известно, что аллерген-специфическая иммунотерапия, по сравнению с другими вариантами лечения указанных заболеваний, имеет ряд преимуществ. Так, результат успешно проведенных курсов такой терапии состоит в сохранении длительной ремиссии, предупреждении расширения спектра аллергенов, к которым формируется сенсибилизация, обеспечивается профилактика тяжелых форм болезни и перехода более легких клинических проявлений аллергии (аллергический ринит) в более тяжелые (бронхиальная астма). Наконец, аллерген-специфическая иммунотерапия как патогенетический метод лечения аллергических заболеваний,

опосредованных IgE, приводит к реконструкции иммунного ответа и обеспечивает болезнью-модифицирующий эффект. Таким образом, все изложенное, а также обширная доказательная база, полученная в отношении эффективности иммунотерапии, позволила включить этот метод в стандарты лечения как аллергического ринита, так и бронхиальной астмы, что отражено в ключевых международных и отечественных согласительных документах [3, 6–12]. Следует отметить, что в обзорах зарубежных и отечественных авторов обсуждаются различные механизмы формирования иммунологической и клинической толерантности, индуцируемой аллерген-специфической иммунотерапией [10, 13]. Однако, несмотря на значительное количество фундаментальных исследований в этом направлении, механизм терапевтического эффекта остается неясным. Последний позиционный документ ЕААСИ обозначает ряд показателей-кандидатов, которые предлагается использовать для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии: определение уровня общего и аллерген-специфического IgE (asIgE), а также их отношения; исследование аллерген-специфического IgG4 (asIgG4) и отношения asIgE/asIgG4; выявление маркеров Т- и В-регуляторных клеток, а также определение маркеров *in vivo*, включая провокационные тесты, и др. Кроме того, среди предполагаемых биомаркеров оценки прогноза эффективности иммунотерапии важное место отводится определению отдельных цитокинов и хемокинов. Так, в предыдущих исследованиях показано, что повышение количества цитокинов лимфоцитов Th1 в сыворотке крови пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на фоне снижения продукции цитокинов лимфоцитов Th2 (IL-4 и IL-13), а также определение противовоспалительных (иммуносупрессорных) цитокинов IL-10, TGF- β является прогностически значимым [14]. Таким образом, в настоящее время представляется перспективным изучение расширенного спектра цитокинов IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ и TGF- β , изменение концентраций которых на фоне аллерген-специфической иммунотерапии предположительно отразит функциональную активность адаптивных субпопуляций лимфоцитов (Th1, Th2, T-reg, B-reg), принимающих участие в реконструкции иммунного ответа [15]. При этом изменение уровня концентрации обсуждаемых цитокинов согласно данным литературы можно зафиксировать на разных сроках от начала аллерген-специфической иммунотерапии: через 1 и 4 нед, через 6 мес, а также через 1 год, 2, 3 и 4 года. Однако большинство авторов наблюдали наиболее значимое изменение концентрации цитокинов сыворотки крови через 1 год от начала терапии [16].

Цель исследования: оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у детей

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Скороходкина Олеся Валерьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5793-5753

e-mail: olesya-27@rambler.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Архипова Софья Андреевна — врач-аллерголог-иммунолог аллергоцентра Детской городской клинической больницы №7, ORCID: 0000-0002-0461-8161

Клыкова Татьяна Васильевна — к.м.н., зав. аллергоцентром Детской городской клинической больницы №7, ORCID: 0000-0002-7216-8908

Круглова Елена Борисовна — зав. аллергологическим отделением Детской городской клинической больницы №7, ORCID: 0000-0003-4101-4823

420037 Казань, Авиастроительный, ул. Айдарова, д. 2 А

Зайнетдинова Гульнара Мукарьямовна — к.м.н., зав. аллергологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3573-244X

e-mail: gulnara-z@rambler.ru

420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Волкова Дарья Александровна — врач-ординатор кафедры аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-5262-8420

420012 Казань, ул. Муштария, д. 11

с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой и динамики цитокинового профиля исходно, а также через 1 год от начала иммунотерапии.

Характеристика детей и методы исследования

Для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии проанализирована медицинская документация 471 ребенка в возрасте от 6 до 16 лет, находящегося под наблюдением аллерголога-иммунолога в ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница и ГАУЗ «Детская городская клиническая больница №7» (Казань) с диагнозами аллергический ринит (J30.1, J30.3) и бронхиальная астма (J45.0). Диагноз устанавливали на основе принятых стандартов диагностики указанных заболеваний, которые подразумевают применение комплекса общеклинических и специфических методов обследования. Общеклинические методы включали оценку анамнеза, данных объективного осмотра, результатов лабораторных (общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, анализ мокроты, исследование риноцитограммы) и инструментальных (исследование функции внешнего дыхания, с постановкой теста с β_2 -адреномиметиком, передняя риноскопия) методов исследования. В свою очередь, специфическое обследование включало анализ данных аллергологического анамнеза, кожное тестирование с неинфекционными аллергенами, а также исследование уровня общего и специфических IgE. Все пациенты по поводу основного заболевания получали курс аллерген-специфической иммунотерапии. При этом подкожный вариант иммунотерапии был назначен 348 (74%) детям с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов (производитель филиал АО НПО «Микроген», Ставрополь), из них 300 (64%) пациентов иммунотерапию получали по классической схеме с этапами достижения максимальной терапевтической дозы и поддерживающей терапии. У 48 (10,2%) детей был использован ускоренный метод подкожной иммунотерапии, в рамках которого на этапе наращивания дозы инъекции проводились в условиях стационара с частотой 3 раза в день. В последующем этап поддерживающей терапии осуществляли амбулаторно. При этом 164 (34,8%) детям была назначена подкожная иммунотерапия аллергенами пыльцы деревьев, 136 (28,9%) — аллергенами сорных трав, 19 (4%) — аллергенами луговых трав и 29 (6,2%) — аллергенами клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*).

В свою очередь, сублингвальный вариант иммунотерапии осуществлялся у 123 (26%) детей с применением стандартизованных высокодозных лечебных аллергенов производства компании Stallergenes (Франция). Сталораль «Аллерген пыльцы березы» получали 76 (16,1%) детей, Оралейр «Аллерген пыльцы луговых трав» и Сталораль «Аллерген клещей» — 40 (8,5%) и 7 (1,5%) детей соответственно. Длитель-

ность курса аллерген-специфической иммунотерапии как при подкожном, так и при сублингвальном методах введения аллергенов составляла 5 лет.

Оценку эффективности терапии проводили с использованием валидизированных опросников и шкал, рекомендованных к применению ЕААСІ. Так, у пациентов с аллергическим ринитом эффективность иммунотерапии оценивали с помощью валидизированной шкалы CSMS (Combined symptom medication score), содержащей вопросы о частоте, степени выраженности основных симптомов заболевания, а также потребности в использовании медикаментозной терапии. При этом снижение балльных оценок комбинированной шкалы свидетельствовало об уменьшении количества симптомов ринита и потребности в лекарственной терапии. В свою очередь, у пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом для оценки эффективности иммунотерапии нами был применен опросник CARAT10 (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test), который позволяет оценить степень выраженности симптомов, связанных с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, потребность в увеличении медикаментозной терапии. При этом показателем положительной динамики течения заболевания служит повышение балльных оценок по данному опроснику [17].

Отдельным этапом нашего исследования было определение уровня некоторых цитокинов в сыворотке крови у 86 пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Уровни IL-4, IL-13, IFN- γ , IL-12, IL-10 и TGF- β измеряли с помощью ELISA в соответствии с протоколами производителя («IL-13 ELISA kit», «Bender MedSystems», Вена, Австрия, Европа; «IL-12 ELISA kit ThermoFisher Scientific», «BMS238HS», Уолтем, Массачусетс, США; «TGF- β ELISA kit DRG Instruments», Марбург, Германия; «IL-4, IL-10, IFN- γ — ELISA kit», Вектор-Бест, Кольцово, Россия) исходно и через год от начала аллерген-специфической иммунотерапии.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного пакета Statistica 10.0. Проверку на нормальность распределения признака осуществляли с помощью W-теста Шапиро—Уилка. Выполняли описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (M), стандартное отклонение (SD), а также расчет медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по Z-критерию Манна—Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Достоверность различий между связанными выборками оценивали с помощью критерия Вилкоксона [18–20].

Результаты и обсуждение

Анализ данных медицинской документации показал, что среди наблюдаемых пациентов легкое течение аллергического ринита наблюдалось у 164 (17,3%), течение средней степени тяжести — у 248 (53%), тяжелое течение — у 59 (12,3%). У 82 пациентов аллергический ринит сочетался с проявлениями атопической бронхиальной астмы: у 62 (13,2%) детей диагностирована персистирующая бронхиальная астма легкого течения, а у 20 (4,2%) — средней степени тяжести. Важно отметить, что на момент назначения аллерген-специфической иммунотерапии у всех пациентов бронхиальная астма имела контролируемое течение, что, как известно, служит одним из критериев возможности инициации данного метода лечения. Анализ данных аллергологического обследования показал, что значительное число пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой имело сочетанную сенсibilизацию к группе пылевых и бытовых аллергенов, а также проявления полиаллергии. Это имело значение в выборе аллергена для аллерген-специфической иммунотерапии.

Данные оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, полученные у детей с аллергическим ринитом, находящихся на подкожной иммунотерапии, отражали высокий исходный уровень выраженности клинических проявлений ринита по шкале CSMS — 2,2 [1,9; 2,6] балла. Исходная оценка по шкале CSMS отражает выраженность клинических проявлений ринита: заложенность носа, зуд полости носа, чихание и интенсивность ринореи. При этом уже после первого года подкожной аллерген-специфической иммунотерапии средняя оценка уменьшилась в 2 раза и составила 1,75 [1,15; 2,3]

балла, а после второго года лечения — 1,45 [1,0; 2,2] балла. Уменьшение выраженности клинических проявлений аллергического ринита на фоне подкожной иммунотерапии у детей продолжалось и по окончании 3-го года лечения, оценка по шкале CSMS составила 1,0 [0,0; 2,2] балла. После 4-го и 5-го годов лечения у детей также отмечались минимальные проявления основных симптомов ринита. Средняя оценка по шкале CSMS после 4-го и 5-го годов подкожной аллерген-специфической иммунотерапии составила 1,7 [1,0; 2,2] и 1,0 [0,0; 2,0] балла соответственно ($p=0,001$ для различий результатов опросника CSMS по годам; рис. 1, а).

Положительная динамика симптомов аллергического ринита наблюдалась также на фоне сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, однако исходно в этой подгруппе пациентов проявления аллергического ринита были более выраженными, чем у детей, получавших подкожную иммунотерапию. Так, средняя оценка по шкале CSMS исходно у пациентов составила 4,33 [3,8; 4,7] балла. Уже через год на фоне сублингвальной иммунотерапии средняя оценка значительно снизилась до 2,0 [1,0; 3,17] балла и продолжала снижаться на 2-й год лечения до 2,0 [0,8; 2,95] балла. Положительная динамика отмечалась и к концу 3-го года сублингвальной иммунотерапии, когда оценка по шкале CSMS составила 1,0 [0,17; 2,5] балла, а по окончании 4-го года — 0,0 [0,0; 1,0]. После 5-го года сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей полностью отсутствовали симптомы аллергического ринита, в результате чего средняя оценка по шкале CSMS достигла 0. Как и в группе подкожной иммунотерапии, нами зафиксирована достоверность различий результатов по шкале CSMS по годам (рис. 1, б).

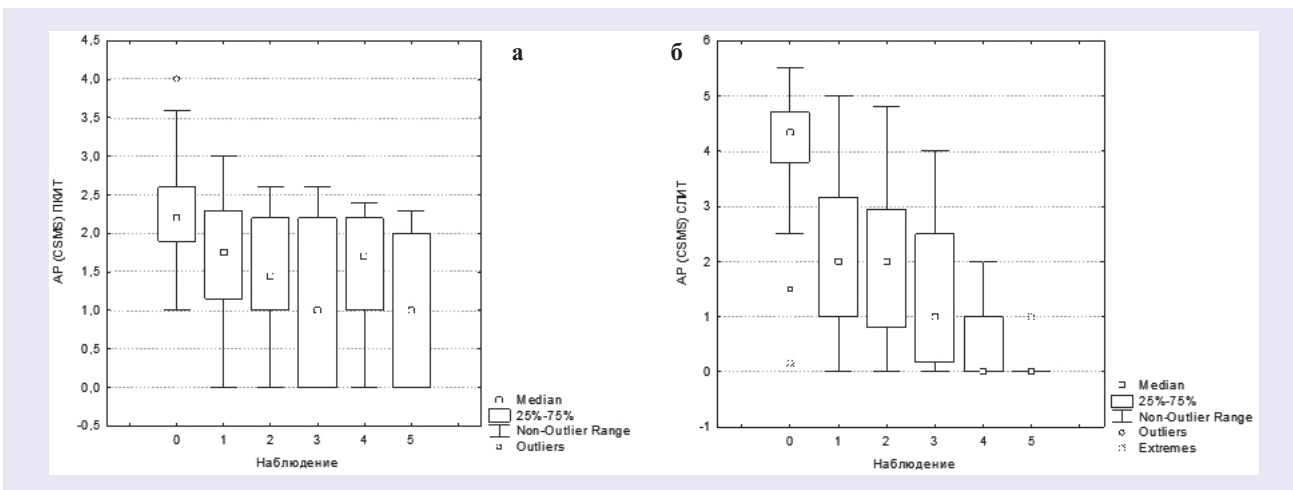


Рис. 1. Среднее арифметическое балльной оценки по шкале CSMS у детей с аллергическим ринитом (AP), находящихся на подкожной (а) и сублингвальной (б) иммунотерапии в течение 5 лет.

ПКИТ — подкожная иммунотерапия; СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия.

Fig. 1. Estimation of the arithmetic mean CSMS score in children with allergic rhinitis, who have been on subcutaneous immunotherapy (а) and on sublingual immunotherapy (б) for 5 years.

ПКИТ — subcutaneous immunotherapy; СЛИТ — sublingual immunotherapy.

С целью оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом применяли опросник CARAT10, увеличение балльных оценок по которому служило показателем положительной динамики заболевания. Анализ результатов показал, что у пациентов, получавших подкожную иммунотерапию, исходно средняя оценка по опроснику соответствовала 24 [21; 26] баллам. Однако уже после 1-го года иммунотерапии отмечалось значительное уменьшение клинических проявлений как бронхиальной астмы, так и аллергического ринита, что отражалось в оценках по опроснику CARAT10 — 27 [26; 28] баллов, а после 2-го года лечения — 28 [27; 28] баллов. Достигнутый результат сохранялся и в последующие годы. После 3-го и 4-го года применения подкожной аллерген-специфической иммунотерапии средняя оценка по опроснику CARAT10 составила 29 [28; 29] и 29 [29; 29] баллов соответственно, а после 5-го года — 30 [29; 30] баллов. Кроме того, зафиксирована достоверность различий результатов опросника CARAT10 по годам (рис. 2, а).

В целом сопоставимые результаты мы наблюдали и у детей с сочетанной патологией, находящихся на сублингвальном варианте аллерген-специфической иммунотерапии. В этой группе исходно средняя оценка по опроснику CARAT10 составила 20 [17; 24] баллов. Через год лечения она увеличилась до 28 [24; 30] баллов. По окончании 2-го года лечения у детей наблюдалась еще более значимая динамика клинических симптомов: оценка по опроснику CARAT10 достигла 28 [26; 30] баллов, а по окончании 3, 4 и 5-го годов применения сублингвальной иммунотерапии симптомы практически полностью регрессировали и оценки по опроснику CARAT10

составили 29 [29; 30], 29 [29; 30] и 29 [29; 30] баллов соответственно (рис. 2, б).

Таким образом, и подкожный и сублингвальный варианты иммунотерапии имеют высокую клиническую эффективность как у детей с изолированным аллергическим ринитом, так и в случае сочетания бронхиальной астмы и аллергического ринита. При этом отмечается хорошая переносимость терапии. В нашем исследовании при проведении подкожной иммунотерапии локальные реакции в форме гиперемии, отека или зуда в месте инъекции отмечались только у 6 (1,3%) детей. Локальные реакции в случае применения сублингвального варианта аллерген-специфической иммунотерапии, проявляющиеся зудом, жжением в полости рта, чувством першения, а также отека слизистой оболочки ротовой полости или языка, выявлены у 5 (1%) детей. Системных реакций у пациентов обеих групп не зафиксировано.

Одновременно с оценкой динамики клинической симптоматики на фоне аллерген-специфической иммунотерапии в сыворотке крови пациентов исходно и через 1 год от начала лечения определяли цитокины лимфоцитов Th1 (IFN- γ , IL-12), лимфоцитов Th2 (IL-4 и IL-13), а также противовоспалительные супрессорные цитокины IL-10, TGF- β в качестве лабораторных биомаркеров терапевтической эффективности иммунотерапии. Согласно данным литературы именно в этот период происходит достоверное изменение уровня цитокинов, которые косвенно могут отражать функциональную активность иммунокомпетентных клеток [16]. Исследования показали, что уровень IL-4 и IL-13 исходно составил $3,44 \pm 2,78$ и $10,97 \pm 19,2$ пг/мл соответственно. После 1-го года аллерген-специфиче-

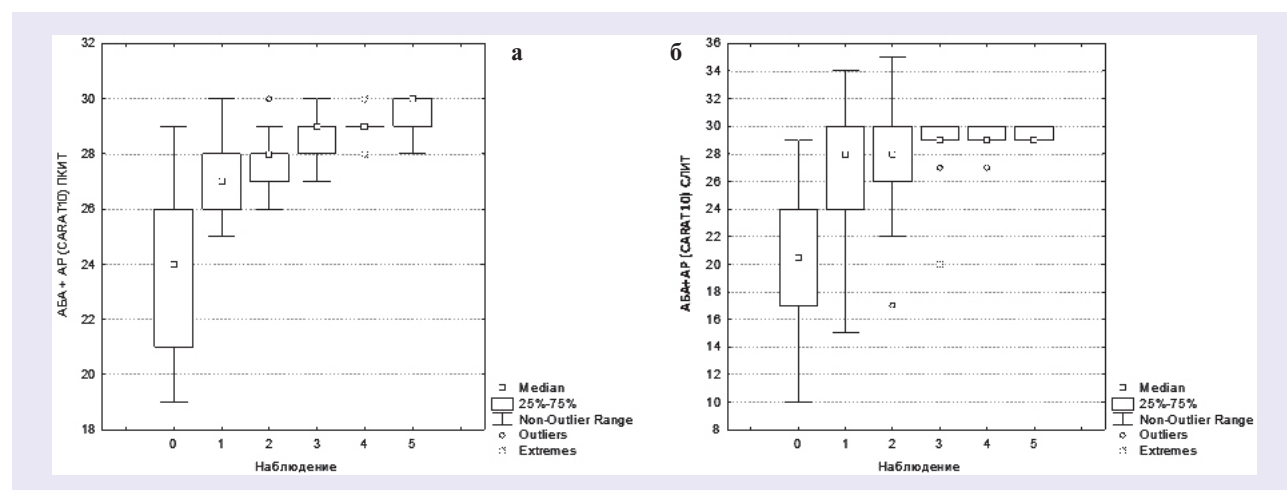


Рис. 2. Среднее арифметическое балльной оценки по опроснику CARAT-10 у детей с сочетанием бронхиальной астмы (АБА) и аллергического ринита (АР), находящихся на подкожной (а) и сублингвальной (б) иммунотерапии в течение 5 лет.

ПКИТ — подкожная иммунотерапия; СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия.

Fig. 2. Estimation of the mean arithmetic CARAT-10 score in children with a combination of atopic asthma and allergic rhinitis, who have been on subcutaneous immunotherapy (a) and on sublingual immunotherapy (б) for 5 years.

ПКИТ — subcutaneous immunotherapy; СЛИТ — sublingual immunotherapy.

ской иммунотерапии нами отмечено статистически значимое снижение уровня IL-4 до $0,53 \pm 0,88$ пг/мл ($p=0,07$) при этом отмечалась тенденция к повышению уровня IFN- γ . Так, если исходно уровень IFN- γ составил $0,35 \pm 0,1$ пг/мл, то через год от начала терапии его он повысился до $2,3 \pm 0,9$ пг/мл, хотя достоверности полученных изменений не выявлено. В то же время уровень IL-13 и IL-12 на фоне лечения практически не изменялся: исходные уровни IL-13 составляли $13,75 \pm 19,2$ пг/мл, а через год от начала иммунотерапии — $13,75 \pm 20$ пг/мл. Аналогичные данные получены и в отношении IL-12, уровни которого исходно и через год после начала лечения были практически одинаковыми: $11,94 \pm 24,3$ и $11,47 \pm 17,39$ пг/мл соответственно. Исходные уровни противовоспалительных цитокинов IL-10 соответствовали $7,42 \pm 3,2$ пг/мл, а TGF- β — $89,2 \pm 7,3$ пг/мл, при этом после 1-го года аллерген-специфической иммунотерапии отмечалось достоверное увеличение уровня указанных цитокинов

до $12,77 \pm 4,7$ и $91,2 \pm 18,4$ пг/мл соответственно ($p=0,07$), что косвенно может свидетельствовать об активации аллерген-специфических Т- и В-регуляторных клеток Т-reg и В-reg.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что аллерген-специфическая иммунотерапия — высокоэффективный метод лечения детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, позволяющий добиться контроля заболевания при сокращении объема медикаментозной терапии. Полученная динамика уровня исследованных цитокинов на фоне иммунотерапии косвенно свидетельствует о повышении функциональной активности Т- и В-регуляторных клеток Т-reg и В-reg при снижении активности Th2-лимфоцитов. Это может указывать на реконструкцию иммунного ответа и возможность обеспечения болезнь-модифицирующего эффекта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Akdis C.A., Agache I. Global atlas of allergy. Published by EAACI, 2014; 388
2. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockett R.F., Blaiss M. The WAO White book on allergy. 2013; 20
3. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология. М.: издательство ГЕОТАР-Медиа, 2019; 302–316. [Haïtov R.M., Il'ina N.I. Clinical guidelines. Allergology and Clinical Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 302–316. (in Russ.)]
4. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines — 2016 Revision. J Allergy Clin Immunol 2017; 140(4): 950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
5. Agache I., Akdis C.A., Chivato T., Hellings P., Hoffman-Sommergruber K., Jutel M. EAACI White paper on Research, Innovation and Quality Care. Published by EAACI, 2018; 166
6. GINA. Global Initiative for Asthma/Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.06.2021.URL: <https://ginasthma.org>
7. Bousquet J., Schunemann H.J., Akdis T., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol 2020; 145(1): 70–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
8. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.06.2021. URL: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis [Allergic rhinitis. Clinical guidelines. 2020. (in Russ.)]
9. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество МЗ РФ, 2019. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.06.2021.URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. [Bronchial asthma. Clinical guidelines. Russian Respiratory Society Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. (in Russ.)]
10. Arasi S., Corsello G., Villani A., Pajno G.B. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. Ital J Pediatr 2018; 44(1): 80. DOI: 10.1186/s13052-018-0519-4
11. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., Ansotegui I.J., Durham S.R., Gerth van Wijk R. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018; 73(4):765–798. DOI: 10.1111/all.13317
12. Halken S., Larenas-Linnemann D., Roberts G., Calderón M.A., Angier E., Pfaar O. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28(8): 728–745. DOI: 10.1111/pai.12807
13. Rudman Spergel A.K., Minniccozi M., Wheatley L.M., Toggias A. Is Allergen Immunotherapy in Children Disease Modifying? A Review of the Evidence. Curr Allergy Asthma Rep 2018; 18(9): 47. DOI: 10.1007/s11882-018-0801-y
14. Shamji M.H., Layhadi J.A., Sharif H., Penagos M., Durham S.R. Immunological Responses and Biomarkers for Allergen-Specific Immunotherapy Against Inhaled Allergens. J Allergy Clin Immunol 2021; 9(5): 2213–2198. DOI: 10.1016/J.JAIP.2021.03.029
15. Shamji M.H., Kappen M., Akdis E., Jensen-Jarolim E.K., Knol E.F., Kleine-Tebbe J. et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. Allergy 2017; 72(8): 1156–1173. DOI: 10.1111/all.13138
16. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. World Allergy Organ J 2015; 8: 1–12. DOI: 10.1186/s40413-015-0063-2
17. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014; 69: 854–867. DOI: 10.1111/all.12383
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459. [Glanc S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1998; 459. (in Russ.)]
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002; 312. [Rebrova O.Yu. Statistical

analysis of medical data. Application Package Application Statistics. Meditsina: MediaSfera, 2002; 312. (in Russ.)]

20. Хафизьянова Р.Х., Бuryкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клини-

ческой фармакологии. Казань: Медицина, 2006; 373. [Hafiz'yanova R.H., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan': Meditsina, 2006; 373. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке гранта Международного научного совета для молодых ученых Казанского государственного медицинского университета.

*Source of financing:
This work was supported by a grant from the International Scientific Council for young scientists of Kazan State Medical University.*

Конфликт интересов:

Авторы подтверждают отсутствие иных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

*Conflict of interest:
The authors confirm that they have no other conflicts of interest, which should be reported.*

Варикозное расширение вен у подростков: проспективное когортное исследование

Л.М. Миролюбов^{1,2}, И.Н. Нурмеев^{1,2}, В.И. Морозов^{1,2}, М.А. Зыкова², А.Л. Миролюбов³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава РТ, Казань, Россия;

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России, Казань, Россия

Varicose veins in adolescents: a prospective cohort study

L.M. Mirolyubov^{1,2}, I.N. Nurmeev^{1,2}, V.I. Morozov^{1,2}, M.A. Zyкова², A.L. Mirolyubov³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

В статье изложен опыт диагностики и лечения хронических заболеваний вен нижних конечностей у 164 пациентов женского пола. Цель исследования. Изучение результатов диагностики и лечения варикозного расширения вен в группе лиц женского пола подросткового и взрослого возраста.

Характеристика пациентов и методы исследования. Проведено проспективное исследование с анализом состояния группы детей подросткового возраста и результатами обследования лиц той же группы спустя 5 лет (взрослая часть исследования). В диагностике применены клинический осмотр (оценка заболевания по классификации CEAP), ультразвуковые исследования, телефонные опросы. При повторном обследовании пациенток отмечены хорошие отдаленные результаты лечения. Повторных операций не было.

Результаты. Согласно данным пятилетнего наблюдения вмешательства в изучаемой группе были выполнены в 4 (4%) случаях. Доля вылеченных пациенток осталась без достоверных изменений.

Выводы. 1. Для флебологии детского возраста характерно преобладание неосложненных форм варикозного расширения вен при одновременной высокой озабоченности заболеванием пациента и родителей. 2. Своевременно выполненные хирургические и лазерные вмешательства и назначенная программа нехирургического лечения позволяют добиться стойкого улучшения у большинства пациенток с хорошими отдаленными результатами. 3. Наблюдение за пациентками с хроническими заболеваниями вен при переходе их во взрослую возрастную группу показывает сохранение хороших результатов у большинства обследованных.

Ключевые слова: дети, подростки, варикоз, расширение вен, лазерная коагуляция, склеротерапия, склерозирование, качество жизни.

Для цитирования: Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н., Морозов В.И., Зыкова М.А., Миролюбов А.Л. Варикозное расширение вен у подростков: проспективное когортное исследование. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 183–187. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-183-187

The article describes the experience of diagnostics and treatment of chronic diseases of the veins of the lower extremities in 164 female patients.

Objective. To study the results of diagnosis and treatment of varicose veins in adolescent and adult females.

Patient characteristics and research methods. The authors carried out a prospective study, they analyzed health condition of a group of adolescents and examined this group in 5 years later (the adult part of the study). The authors used clinical examination for diagnostics (disease assessment according to CEAP classification), ultrasound examinations, telephone interviews. Re-examination of the patients showed good long-term results of treatment. There were no re-operations.

Results. According to the data of a five-year follow-up, interventions were performed in 4 (4%) cases in the study group. The proportion of cured patients remained without significant changes.

Conclusion. 1. Phlebology of childhood is characterized by the predominance of uncomplicated forms of varicose veins, with a simultaneous high concern about the disease of the patient and parents. 2. Timely surgical and laser interventions and the prescribed non-surgical treatment program allow achieving a lasting improvement in the majority of patients with good long-term results. 3. Observation of patients with chronic venous diseases during their transition to the adult age group shows the preservation of good results in the majority of cases.

Key words: children, adolescents, varicose veins, laser coagulation, sclerotherapy, quality of life.

For citation: Mirolyubov L.M., Nurmeev I.N., Morozov V.I., Zyкова M.A., Mirolyubov A.L. Varicose veins in adolescents: a prospective cohort study. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66(5): 183–187 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-183-187

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Миролюбов Леонид Михайлович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2712-8309

Нурмеев Ильдар Наилевич — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1023-1158
e-mail: nurmeev@gmail.com

Морозов Валерий Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии

Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0001-5020-1343

Зыкова Мария Александровна — врач-детский хирург Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0002-1237-3547

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д.140

Миролюбов Алексей Леонидович — врач-акушер-гинеколог Университетской клиники Казанского (Приволжского) федерального университета
420043 Казань, ул. Чехова, д. 1 А

Хронические заболевания вен в современном мире — серьезная социальная, мультидисциплинарная медицинская и экономическая проблема. Опубликованные в последних годы данные свидетельствуют о росте числа случаев заболевания, в том числе среди детского населения [1–4]. Необходимость хирургического лечения общепризнана [5, 6]. Отмечается тенденция к широкому внедрению малоинвазивных способов вмешательств (лазерные и химические способы устранения вен) [7, 8]. В том числе в детскую практику внедряется склерозирующее лечение вен и эндоваскулярная лазерная коагуляция [9–11]. Как и среди взрослых пациентов, среди детей преобладают лица женского пола [2]. Генетическая предрасположенность к возникновению патологии вен обуславливает преимущество в развитии болезни в различных возрастных группах [12]. Исследований катамнеза педиатрических пациентов женского пола с варикозным расширением вен не проводилось. Внимание изучению детского анамнеза у взрослых пациентов традиционно не уделяется. Следовательно, в проблеме диагностики и хирургического лечения хронических заболеваний вен в детском и подростковом возрасте есть ряд нерешенных вопросов, указывающих на необходимость проведения специальных исследований.

Цель исследования: проспективное изучение результатов диагностики и лечения варикозного расширения вен в группе лиц женского пола подросткового и взрослого возраста.

Характеристика пациентов и методы исследования

В исследование включили 164 девочек, находившихся на обследовании и лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ за период с 2005 по 2015 г. Возраст пациентов на этапе педиатрического обследования составлял $14,3 \pm 3$ года (от 13 лет до 17 лет 11 мес). В последующем пациенты этой группы были под наблюдением авторов статьи вплоть до взрослого этапа обследования в 2018–2020 гг.

Дизайн исследования. В настоящем исследовании оценены результаты диагностики в двух условных временных точках в одной и той же группе пациентов. Первое (педиатрическое) было выполнено в рамках программы лечения детей и подростков с заболеваниями вен (Грант президента РФ 2013–2014 гг.). Второе (взрослое) было проведено в той же группе спустя 5 лет (2018–2020 гг.).

Критериями включения в исследование были женский пол, наличие видимого расширения вен нижних конечностей.

Критерии исключения: пороки развития венозной системы с обструктивным поражением глубоких вен; посттромботический синдром с вторично измененными поверхностными венами.

Основные жалобы пациентов при первичном (педиатрическом) обследовании больных представлены в табл. 1. В детском возрасте пациенты чаще отмечали жалобы на расширение вен на ногах, несколько реже — на онемение и отеки. Во всех случаях выраженность и распространенность хронических заболеваний вен оценивали согласно международной классификации CEAP (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) от 1994 г. Для оценки качества жизни был применен модифицированный опросник, представляющий собой адаптацию «взрослого» теста CIVIQ 20 для получения достоверных показателей при работе с детским контингентом [10].

Результаты

Распределение пациентов согласно классификации CEAP при первичном обследовании отражено в табл. 2. У 17 (10,4%) пациентов отмечали врожденный характер хронического заболевания вен (Ec), что подтверждалось сроками появления первых симптомов и соответствующим анамнезом.

Всем 164 больным проводилось лечение, из них 56 (34,1%) выполнены хирургические вмешательства и/или малоинвазивные лечебные процедуры. Необходимо отметить, что у всех пациенток в качестве начальной тактики лечения была амбулаторно применена консервативная программа: флеботони-

Таблица 1. Распределение больных по жалобам при первичном обращении (n=164)

Table 1. Distribution of patients by complaints at the initial visit (n=164)

Жалоба	Число обследованных	
	абс.*	%
Видимое расширение вен на ногах	164	100,0
Боль в ногах	23	14,0
Отечность нижних конечностей	30	18,3
Судороги в ногах	22	13,4
Онемение	59	36,0

Примечание. * — в ряде случаев отмечали 2 различные жалобы и более.

Таблица 2. Распределение больных согласно классификации CEAP, 1994 (n=164)

Table 2. Distribution of patients according to the CEAP classification, 1994 (n=164)

Степень	Число обследованных	
	абс.	%
C ₁ EpAsPr	123	75,0
C ₂ EpAsPr	25	15,2
C ₂ EcAsPr	5	3,1
C ₁ EcAsPr	11	6,7
Всего	164	100

ческий препарат внутрь (диосмин), местное лечение (троксерутин) и компрессионная терапия (колготы/чулки и/или эластичный бинт). Распределение пациентов по видам лечения дано в табл. 3.

Среди выполненных вмешательств впервые в отечественной детской хирургической практике применена эхо-склеротерапия. У некоторых пациенток применяли комбинацию двух и более различных вариантов вмешательств. Показанием к выполнению флебэктомии и эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК) считали хронические заболевания вен типа C_2 ErAsPr при выявленном по данным ультразвукового исследования патологическом рефлюксе; чрескожную лазерную коагуляцию Nd:YAG-лазером и микропенную склеротерапию выполняли при C_1 ErAsPr в случае, если заболевание вен представляет собой косметический дефект (рис. 1). К завершению исследования в 2013–2014 гг. у 78 (47,6%) пациентов отмечено отсутствие видимых патологических вен на нижних конечностях в сочетании с купированием симптомов венозной недостаточности.

Согласно данным катамнеза консервативной программы профилактики и лечения придерживались все пациенты. Оперированы в последующие 5 лет 4 (4%) пациента (табл. 4). Как следует из таблицы,

в последующие годы всем пациенткам было проведено профилактическое лечение (компрессионная терапия, флеботоники и местное мазевое лечение). Оперированные пациентки получали консервативное лечение в рамках комплексной программы.

В 2 (2%) случаях пациентки перенесли беременность. У одной из них отмечено прогрессирование симптоматики хронического заболевания вен (тяжесть в ногах, расширение подкожных вен).

В табл. 5 отражены результаты обследования пациенток при повторном (взрослом) обследовании. Согласно полученным данным удовлетворенность своим внешним видом и самочувствием высказала 41 (40,6%) обследованная (рис. 2). Все пациентки продолжают находиться под наблюдением сосудистого хирурга.

Первое (педиатрическое) обследование показало, что чаще всего пациенты обращались с просьбой устранить косметический дефект типа C_1 ErAsPr (CEAP) — ретикулярные расширенные вены подкожной системы, первичного характера. Родители пациентов были озабочены наличием «любого» вида расширения вен, обращения сопровождались требованием «полного» излечения.

Таблица 3. Распределение больных по видам и технологиям проведенного лечения ($n=164$)

Table 3. Distribution of patients by type and technology of treatment ($n=164$)

Вид лечения	Число обследованных	
	абс.*	%
Консервативная программа лечения	164	100
Традиционная флебэктомия (перевязка, пересечение устья + стриппинг вены)	22	13,4
Минифлебэктомия	8	4,9
Nd:YAG лазер 1064 нм, чрескожный доступ	18	11
Nd:YAG лазер 1064 нм, эндоваскулярный доступ	1	0,6
Nd:YAG лазер, эндоваскулярный доступ + перевязка устья большой подкожной вены	3	1,8
Компрессионная склеротерапия	2	1,2
Компрессионная эхо-склеротерапия	1	0,6
Компрессионная склеротерапия, стволовая	1	0,6
Источник широкополосного света IPL, 560 нм	3	1,8

Примечание. * — в ряде случаев сочетали два и более различных вида лечения.

Таблица 4. Распределение больных по видам и технологиям проведенного лечения ($n=101$)

Table 4. Distribution of patients by types and technologies of treatment ($n=101$)

Вид лечения	Число пролеченных	
	абс.	%
Консервативная программа лечения, без комбинации с хирургическими вмешательствами	97	96
Традиционная флебэктомия (перевязка, пересечение устья + стриппинг вены)	1	1
Традиционная флебэктомия + минифлебэктомия	1	1
Эндовазальная лазерная облитерация вен, эндоваскулярный доступ	1	1
Компрессионная склеротерапия	1	1



Рис. 1. Варикозно трансформированная подкожная вена нижней конечности у подростка, C₂EpAsPr по CEAP. Показано удаление/лазерная коагуляция.

Fig. 1. Varicose transformed saphenous vein of the lower limb in a teenager, C₂EpAsPr according to CEAP. Removal / laser coagulation is indicated.

Последующие 5 лет характеризовались тем, что у пациенток завершался период активного роста организма. Изменение относительно исходного числа 78(47,6%) здоровых пациентов на момент завершения педиатрического этапа носит недостовверный характер ($p=0,309$). В целом при переходе во взрослый возрастной контингент у обследованных пациентов отмечалась стабильность состояния.

В связи с этим качество жизни пациентов не претерпело ухудшения. Тактика избирательных хирургических вмешательств и всеобщего консервативного лечения позволила улучшить качество жизни во всех группах пациентов. Оценка качества жизни CIVIQ20 в виде теста самооценки при детском и взрослом обследованиях выявила отсутствие достоверных различий по результатам ($p>0,05$).

Показательна динамика жалоб пролеченных пациентов. Во всех случаях выполнения хирургических вмешательств и инвазивных процедур пациенты были переведены в класс C₀ и полученные результаты можно оценить как хорошие. Эти результаты сохранились у всех. Повторные вмешательства в связи с рецидивным течением заболевания не выполнялись. Осложнений лечения не отмечено.

У 7 (6,9%) пациентов сохраняются боли в ногах и отеочность нижних конечностей. Все пациенты продолжают получать консервативную программу лечения и находятся под наблюдением. Необходимо отметить, что при «взрослом» обследовании констатирован более прагматичный подход пациенток к заболеванию с осознанием перманентности болезненного состоя-

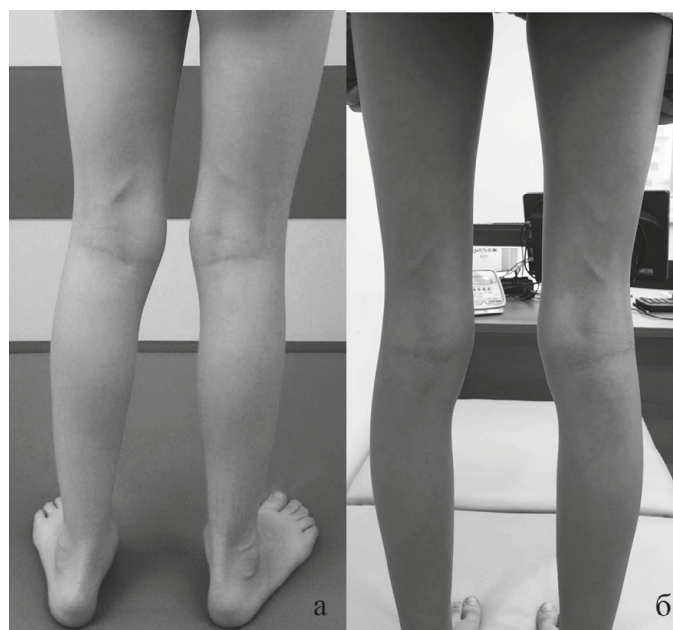


Рис. 2. Единичная подкожная вена задней поверхности бедра у ребенка (а) и в подростковом возрасте (б). Ведется наблюдение в динамике.

Fig. 2. A single subcutaneous vein of the posterior surface of the thigh in a child (a) and in adolescence (b). The observation is carried out.

Таблица 5. Распределение больных согласно классификации CEAP, 1994 ($n=101$)

Table 5. Distribution of patients according to the CEAP classification, 1994 ($n=101$)

Степень	Число обследованных	
	абс.	%
Жалоб/симптомов нет	41	40,6
C ₁ EpAsPr	45	44,6
C ₂ EpAsPr	9	8,9
C ₂ EcAsPr	2	2,0
C ₁ EcAsPr	4	4,0
Всего	164	100

ния и отсутствием необходимости полного устранения незначительно расширенных вен.

Обсуждение

Результаты проведенного лечения показали тенденции в развитии варикозной болезни в группе пациентов женского пола на протяжении перехода во взрослую жизнь. Сходством при проведенных обследованиях оказалось преобладание начальных стадий заболевания. Не выявлено осложнений в виде варикозного дерматита или язв нижних конечностей. Полагаем, что стабильное течение заболевания связано с проводимым наблюдением за пациентами, соблюдением требований консервативной тактики ведения.

Выполненные в детском возрасте операции по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей имели высокую эффективность, реопераций не было. Во время «взрослого» обследования незначительно возросла доля пациентов с клиническими проявлениями данной патологии (без достоверного различия). Для специалистов важно, что консервативная программа лечения позволила добиться стабилизации процесса, и у 40,6% сохраняется «венозное» здоровье.

Таким образом, своевременная индивидуально подобранная тактика ведения пациента-подростка с патологией вен нижних конечностей позволяет получить хорошие отдаленные результаты как в группе хирургического лечения, так и среди получавших нехирургическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бурлева Е.П., Бурлева Н.А. Российская обсервационная программа СПЕКТР: анализ возрастной структуры пациентов с хроническими заболеваниями вен. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2013; 19(2): 67–71. [Burleva E.P., Burleva N.A. Russian observational programme SPEKTR: analysis of age-specific structure of patients with chronic venous diseases. *Angiol Sosud Khir* 2013; 19(2): 67–71. (in Russ.)]
2. Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Миролюбов А.Л., Нурмеев Н.Н., Осипов А.Ю., Нурмеева А.Р., Рашитов Л.Ф. Лечение хронических заболеваний вен у детей и подростков. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2016; 22(1): 105–108. [Nurmeev I.N., Mirolubov L.M., Mirolubov A.L., Nurmeev N.N., Osipov A.Y., Nurmeeva A.R., Rashitov L.F. Treatment of chronic venous diseases in children and adolescents. *Angiol Sosud Khir* 2016; 22(1): 105–108. (in Russ.)]
3. Callejas J.M., Manasanch J., ETIC Group. Epidemiology of chronic venous insufficiency of the lower limbs in the primary care setting. *Int Angiol* 2004; 23(2): 154–163
4. Константинова Г.Д., Воскресенский П.К., Гордина О.В. Практикум по лечению варикозной болезни. Москва: Профиль, 2006; 188. [Konstantinova G.D., Voskresenskij P.K., Gordina O.V. Workshop on the treatment of varicose veins. Moscow: Profil, 2006; 188. (in Russ.)]
5. Кириенко А.И. Новые технологии лечения ХВН — что об этом думают специалисты? *Флебологическая* 2006; 27: 15. [Kirienko A.I. New technologies for chronic venous insufficiency treatment — what experts think about it. *Flebolimfologiya* 2006; 27: 15. (in Russ.)]
6. Савельев В.С. Флебология. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2001; 664. [Savel'ev V.S. Phlebology. A guide for doctors. Moscow: Meditsina, 2001; 664. (in Russ.)]

Выводы

1. Для флебологии детского возраста характерно преобладание неосложненных форм варикозного расширения вен при одновременной высокой озабоченности заболеванием пациента и родителей.

2. Своевременно выполненные хирургические и лазерные вмешательства и использованная программа нехирургического лечения позволяют добиться стойкого улучшения у большинства пациентов с хорошими отдаленными результатами.

3. Наблюдение за пациентами с хроническими заболеваниями вен при переходе их во взрослую возрастную группу показывает сохранение хороших результатов у большинства обследованных.

7. Schadeck M. Sclerotherapy in children. *Phlebologie* 1992; 45(4): 509–512
8. Raetz J., Wilson M., Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2019; 99(11): 682–688
9. Cavallini A., Marcer D., Bernardini G., Ruffino S.F. Endovenous laser ablation of great saphenous veins performed using tumescent cold saline solution without local anesthesia. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(4): 5: 951–956. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.11.015
10. Ибрагимов С.В., Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Миролюбов А.Л., Нурмеев Н.Н. Качество жизни пациентов при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей с применением малоинвазивных технологий. *Фундаментальные исследования* 2014; 2: 69–72. [Ibragimov S.V., Nurmeev I.N., Mirolubov L.M., Mirolubov A.L., Nurmeev N.N. Quality of life of patients in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities using minimally invasive technologies. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 2: 69–72. (in Russ.)]
11. Rass K., Frings N., Glowacki P., Hamsch C., Gräber S., Vogte T. et al. Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great saphenous vein: two-year results of a randomized clinical trial (RELACS study). *Arch Dermatol* 2012; 148(1): 49–58. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.272
12. Cornu-Thenard A., Boivin P., Baud J.M., De Vincenzi I., Carpentier P.H. et al. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 318–326

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Источник финансирования:

Исследование проведено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МД-809.2013.7 (исполнители — Нурмеев И.Н., Миролюбов А.Л.).

Source of financing:

The study was supported by the grant of the President of the Russian Federation MD-809.2013.7 (executors — Nurmeev I.N., Mirolubov A.L.).

Постковидный синдром у детей

С.В. Халиуллина¹, В.А. Анохин¹, Д.И. Садыкова¹, Т.П. Макарова¹, Н.В. Самойлова¹,
Ю.С. Мельникова¹, О.А. Назарова¹, Т.В. Гумарова², Е.Ю. Алатырев², А.М. Винников²,
Л.М. Зиятдинова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова», Казань, Россия;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Post-covid syndrome in children

S.V. Khaliullina¹, V.A. Anokhin¹, D.I. Sadykova¹, T.P. Makarova¹, N.V. Samoylova¹,
Yu.S. Melnikova¹, O.A. Nazarova¹, T.V. Gumarova², E.Yu. Alatyrev², A.M. Vinnikov²,
L.M. Ziyatdinova³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Agafonova Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19, новое заболевание, информация о котором впервые появилась в апреле 2020 г. Педиатры Великобритании и других стран во время пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) сообщили о случаях госпитализации детей с необычной симптоматикой, проявляющейся прежде всего лихорадкой и мультисистемным воспалением. Некоторые из этих детей были в критическом состоянии с явлениями шока и полиорганной недостаточности, а некоторые имели проявления, похожие на болезнь Кавасаки. Несмотря на то что COVID-19 у детей протекает сравнительно легко, у отдельных «реконвалесцентов» через 2–6 нед появляются симптомы, во многом идентичные проявлениям тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у взрослых. В сообщении из собственной практики представлены клинические случаи мультисистемного воспалительного синдрома, развившегося у детей, перенесших острую форму новой коронавирусной инфекции. Авторы обсуждают возможные клинические варианты синдрома, его происхождение и исходы.

Ключевые слова: дети, мультисистемный воспалительный синдром, COVID-19.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С., Назарова О.А., Гумарова Т.В., Алатырев Е.Ю., Винников А.М., Зиятдинова Л.М. Постковидный синдром у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 188–193. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–188–193

Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 is a new disease, information first appeared in April 2020. There were reported cases of hospitalized children with unusual symptoms, manifested primarily by fever and multisystem inflammation from the pediatricians in the UK and other countries during the coronavirus infection pandemic (COVID-19). Some of these children were in critical condition with symptoms of shock and multiple organ failure, and some children had manifestations similar to Kawasaki disease. Despite the fact that COVID-19 in children is relatively easy, some of the «convalescents» after 2–6 weeks develop symptoms largely identical to the manifestations of severe forms of new coronavirus infection in adults. The report presents own clinical cases of multisystem inflammatory syndrome that developed in children after acute form of a new coronavirus infection. The authors discuss the possible clinical variants of the syndrome, its origin and outcomes.

Key words: children, multisystem inflammatory syndrome, COVID-19.

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Sadykova D.I., Makarova T.P., Samoylova N.V., Melnikova Yu.S., Nazarova O.A., Gumarova T.V., Alatyrev E.Yu., Vinnikov A.M., Ziyatdinova L.M. Post-covid syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 188–193 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–188–193

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-7763-5512

e-mail: svekhal@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-1050-9081

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 000-0002-6662-3548

Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-5722-8490

Самойлова Наталья Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-3591-1301

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-6633-6381

Назарова Ольга Александровна — к.м.н., доц. кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0001-9655-9316

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Гумарова Татьяна Васильевна — зав. отделением №8 Республиканской

клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова

Алатырев Евгений Юрьевич — зав. отделением анестезиологии-реанимации №2 Республиканской клинической инфекционной больницы

им. проф. А.Ф. Агафонова

Винников Александр Михайлович — врач-реаниматолог Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова

420033 Казань, ул. Окольная, д. 10

Зиятдинова Лилия Масгумовна — зав. изоляционно-диагностическим отделением Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Вконце апреля 2020 г. специалисты ряда стран Европы и Северной Америки сообщили о тяжелых заболеваниях у детей, проявляющихся лихорадкой и полиорганными изменениями с характерными лабораторными признаками выраженного воспаления [1–3]. Была обнаружена и связь наблюдаемой болезни с перенесенной ранее новой коронавирусной инфекцией, что во всех случаях подтверждалось наличием специфических антител (IgG) в крови пациентов. Острая фаза COVID-19, как показывает практика, у большинства детей протекает достаточно легко, в стертой или даже в субклинической форме. Однако через 2–6 нед у отдельных «реконвалесцентов» появляются симптомы, наблюдаемые в развернутой фазе тяжелых форм (!) новой коронавирусной инфекции у взрослых [1, 3]. Речь в данном случае идет о динамично развивающейся воспалительной реакции с активным вовлечением внутренних органов, в первую очередь сердца. Сложность диагностики такого рода процессов связана, во-первых, с отсутствием опыта работы с подобными пациентами и, во-вторых, с большим разнообразием клинических проявлений, в ряде случаев совпадавших как с признаками болезни Кавасаки, так и с синдромом токсического шока [2].

Мультисистемный воспалительный синдром (в английской аббревиатуре — MIS-C) — манифестный, достаточно яркий в клиническом отношении воспалительный процесс у детей и подростков. ВОЗ 15 мая 2020 г. сформулировала предварительное определение такой формы болезни [4]: лихорадка на протяжении 3 дней или более у ребенка или подростка в возрасте от 0 до 19 лет; а также два симптома из следующих:

- сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит либо признаки воспалительного поражения кожи и слизистых оболочек (полость рта, кисти рук, стопы);
- гипотония или шок;
- признаки дисфункции миокарда, перикардита, вальвулита или другой патологии сердца, в том числе эхокардиографические признаки либо повышение уровня тропонина или NT-proBNP (N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида);
- признаки коагулопатии (уменьшение протромбинового времени, частичного тромбопластинового времени, повышение уровня D-димера);
- острые нарушения функции желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота или абдоминальная боль);
- а также:
- повышение уровня маркеров воспаления, таких как СОЭ, С-реактивный белок или прокальцитонин;
- а также:
- отсутствие иных явных причин для возникновения воспаления микробной этиологии, включая бактериальный сепсис, синдром токсического шока,

синдром стрептококкового токсического шока; а также:

- данные, указывающие на COVID-19 (положительный результат ОТ-ПЦР*, теста на определение антигенов либо серологического исследования) либо вероятность контакта с заболевшими COVID-19.

К лабораторным маркерам мультисистемного воспалительного синдрома, позволяющим подтвердить диагноз, эксперты относят также следующие [2, 3]:

- повышение уровня воспалительных маркеров в крови, включая СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназу;
- лимфопению <1000 в 1 мкл, тромбоцитопению <150 тыс. в 1 мкл, нейтрофилию в общем анализе крови;
- повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) или NT-proBNP (pro-BNP), гипонатриемию, повышенные уровни D-димера.

Эксперты рекомендуют госпитализировать и обследовать любого ребенка с подозрением на мультисистемный воспалительный синдром для выявления инфекционной [2] или неинфекционной [1] причины заболевания. Представляем описание двух клинических случаев у пациентов со сходной клинической симптоматикой, перенесших ранее COVID-19.

Клинический случай 1. Мальчик 1 год 8 мес. Ребенок заболел остро с подъема температуры тела до 39,6 °С, «покашливания», появления на туловище, конечностях и лице пятнисто-папулезной и уртикарной сыпи, сопровождающейся зудом (рис. 1). На 3-й день болезни на фоне сохраняющейся высокой лихорадки появились и стали нарастать отеки лица, кистей и стоп, отмечалась яркая гиперемия век, инъекция сосудов склер. Сыпь стала обильной по типу яркой крапивницы (рис. 2). На 4-й день болезни присоединились выраженный отек, сухость и трещины красной каймы губ, появилась кровоточивость слизистой оболочки полости рта, рвота, жидкий стул до 7 раз за сутки. Ребенок стал вялым, капризным, перестал вставать на ноги, жаловался на боли в животе, в связи с чем на 9-й день болезни госпитализирован в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани.

Состояние при поступлении тяжелое за счет проявлений интоксикации. Ребенок в сознании, вялый, на осмотр реагирует плачем. Менингеальные знаки отрицательные. Очаговой неврологической симптоматики нет. По всему телу обильная сыпь. Лицо, кисти и стопы отечны, кожа дистальных отделов рук и ног гиперемирована. Выраженная гиперемия и отечность обоих век. Температура тела 36,8 °С (на фоне жаропонижающих), частота дыхания 30 в минуту, частота сердечных сокращений 136 уд/мин, насыщение (сатурация) крови кислородом 97%, артериальное

* Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией.

давление 97/58 мм рт.ст. Признаков обезвоживания, дыхательной недостаточности нет. Кашель нечастый, малопродуктивный. Носовое дыхание свободное. При заборе материала для исследования (смыв для определения РНК SARS-CoV-2) появилась умеренная кровоточивость слизистой оболочки носа. Экхимозы в местах инъекций. В зеве яркая разлитая гиперемия, есть участок кровоизлияния в слизистую оболочку твердого неба слева размером 5×5 мм. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Микрополиадения шейной группы лимфатических узлов. Аускультативно дыхание в легких жесткое, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, негрубый систолический

шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +0,5 из-под края реберной дуги, селезенка пальпируется краем. Стул кашицеобразный. Диурез сохранен.

Проведено обследование: в анализах крови: лейкоцитоз до $29,5 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение уровня С-реактивного белка до 218,3 мг/л, NT pro-BNP до 513,9 пг/мл и ферритина до 183,21 нг/мл. В то же время концентрация прокальцитонина 0,5 нг/мл, уровень лактата не превышает 1,45 ммоль/л, тропонины, миоглобин, глюкоза, мочевины, креатинина, функциональные пробы печени в пределах возрастной нормы. Среди электролитных нарушений – стойкая гипонатриемия. В коагулограмме на 10-й день болезни обнаружены



Рис. 1. Сыпь у пациента 1 года 8 мес в первые 2 дня заболевания.
Fig. 1. Patient rash in the first two days of illness.



Рис. 2. Изменения на коже на 3–5-й дни болезни.
Fig. 2. Changes in the skin on the third to fifth days of illness.

признаки нарушения свертывающей системы крови, в том числе не характерные для острых фаз COVID-19: протромбиновое время (ПТВ) 31,3 с (норма 9,7–11,8 с), протромбиновый индекс (ПТИ) 35,1% (78,1–123,3%), протромбин по Квику 19,3% (70–120%), международное нормализованное отношение (МНО) 3,14 (0,9–1,27), фибриноген 2,4 г/л (2,2–5,0 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 28,9 с (21,6–28,7 с), АЧТВ отношение 1,2 (0,8–1,3), тромбиновое время (ТВ) 16,3 с (15,5–19,4 с), D-димер 3202 мкг/л (до 440 мкг/л). В динамике показатели коагулограммы демонстрировали «разнонаправленные» нарушения, но уровень D-димера начал постепенно снижаться и к 20-му дню болезни достиг 544 мкг/л. Исследования крови и мочи роста микрофлоры не выявили.

С учетом эпидемиологической обстановки и клинических особенностей заболевания (лихорадка выше 38 °С более суток) мы протестировали пациента на возможность развития у него мультисистемного воспалительного синдрома. РНК коронавируса в смыве из носоглотки не обнаружена; исследование крови на определение антител к SARS-CoV-2 дало положительный результат – выявлены IgG к нуклеокапсиду вируса, что позволило расценить проявления заболевания как развивающийся Kawasaki-подобный синдром, ассоциированный с COVID-19 [5].

Для дальнейшего наблюдения и лечения пациент был переведен в Детскую республиканскую клиническую больницу, где по результатам эхокардиографического исследования у пациента было выявлено расширение левой коронарной артерии (на расстоянии 4,6 мм от устья) до 3,2 мм (диаметр левой коронарной артерии у устья 1,8 мм). Правая коронарная артерия 2,1 мм, не расширена. Обнаружена жидкость в полости перикарда. При повторном исследовании через 7 дней: расширен основной ствол левой коронарной артерии, в области бифуркации выявлена аневризма, размером 6×6 мм с переходом на устья обеих веток. Дополнительных включений в аневризме нет. Установлен диагноз: Kawasaki-подобный синдром, COVID-ассоциированный. Аневризма левой коронарной артерии. Реактивный перикардит.

Проведено лечение: антикоагулянты (гепарин), дексаметазон, иммуноглобулин, антибиотики, препараты патогенетической и симптоматической терапии. На фоне лечения состояние ребенка с положительной динамикой. Лихорадка и сыпь купированы. Проявлений геморрагического синдрома нет. Ребенок в удовлетворительном состоянии выписан на 35-й день госпитализации.

Клинический случай 2. Мальчик, 4 мес 13 дней. Заболел остро с повышения температуры тела до 39,9 °С, появления заложенности носа, высыпаний на теле, жидкого стула до 4 раз за сутки. Ребенок госпитализирован в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани. При поступлении

состояние средней тяжести за счет интоксикационного, кишечного и кожного синдромов. В сознании, вялый, плачет. Гемодинамика устойчивая. Менингеальные знаки отрицательные. Очаговой неврологической симптоматики нет. Температура тела 36,8 °С (на фоне жаропонижающих), частота дыхания 34 в минуту, частота сердечных сокращений 120 уд/мин, сатурация кислорода 98%, артериальное давление 95/52 мм рт.ст. Время капиллярной реперфузии < 4 с. Признаков обезвоживания нет. Кожные покровы бледные, на ногах, лице пятнисто-папулезная сыпь, местами сливная. В зеве разлитая гиперемия, миндалины увеличены до I степени, наложений нет. Язык сухой, обложен белым налетом. Губы сухие, потрескавшиеся. Носовое дыхание затруднено, имеется отделяемое серозного характера. Пальпируется шейная группа лимфатических узлов: мелкие, множественные, «цепочкой», эластичные, подвижные, безболезненные. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены. Живот мягкий, умеренно вздут, болезненный в параумбиликальной области. Печень выступает на 1,5–2 см из-под края реберной дуги, край ровный, эластичный. Селезенка не увеличена. Диурез снижен, стул оформлен.

На 7-й день болезни у ребенка сохраняется высокая температура (38–39,6 °С), нарастает сыпь. Наблюдается пятнисто-папулезная сыпь по всему телу, местами сливная, появилась отечность кистей и стоп (рис. 3). Мальчик отказывается от еды, жидкость не пьет. В анализе крови нарастает лейкоцитоз, повышение СОЭ до 48 мм/ч. Установлен предварительный диагноз: острая респираторная вирусная инфекция, тяжелая форма. Вирусная диарея. Болезнь Kawasaki?

На 10-й день болезни у ребенка появилось носовое кровотечение, объемом 140 мл, которое потребовало проведения передней тампонады носа. Отмечена геморрагическая сыпь на теле в виде необильных петехий. В коагулограмме регистрировали следующие показатели: ПТИ 62,7% (78,1–123,3%), МНО 1,25 (0,9–1,27), фибриноген С 1,1 г/л (2,2–5,0 г/л), АЧТВ 27,5 с (21,6–28,7 с), ТВ 18 с (15,5–19,4 с), D-димер 656 мкг/л (до 440 мкг/л). В общем анализе крови гиперлейкоцитоз до $38,4 \cdot 10^9/\text{л}$ без значимого нейтрофильного сдвига, тромбоцитоз до 850 тыс., в биохимическом анализе – снижение уровня общего белка до 49,9 г/л, однократный подъем уровня лактатдегидрогеназы до 793 ед/л, рост уровня С-реактивного белка до 66,6 мг/л, при этом уровень ферритина не превышал возрастных значений – 64,8 нг/мл (7–140 нг/мл). Уровень лактата составил 3,97 ммоль/л, прокальцитонин отрицательный.

Определение ДНК/РНК возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и энтеровирусов методом ПЦР в смыве из носоглотки дало отрицательный результат; РНК энтеровирусов в кале

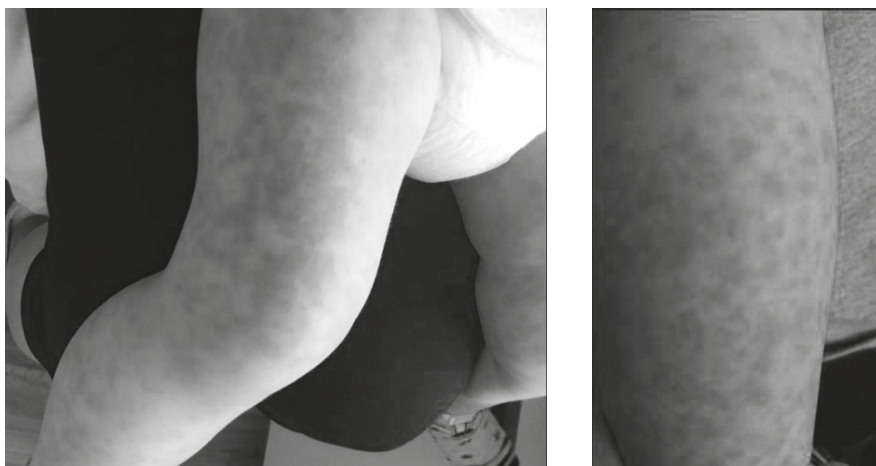


Рис. 3 Сыпь у пациента 4,5 мес в момент поступления в стационар.

Fig. 3. Rash in patient 2 at the time of admission to the hospital.

также не обнаружена; антиген ротавируса методом иммунохроматографического анализа (ИХА) в кале не найден. Отрицательными были результаты исследования кала на патогенную кишечную микрофлору и крови на стерильность. Результат определения РНК SARS-CoV-2 в смывах из носоглотки отрицательный. В крови ребенка обнаружены IgG к SARS-CoV-2.

Полученные клиничко-лабораторные данные пациента соответствуют мультисистемному воспалительному синдрому. Кавасаки-подобный фенотип постковидного синдрома в данном случае исключить невозможно, поэтому ребенок для дальнейшего обследования и лечения переведен в Детскую республиканскую клиническую больницу. При нейросонографии выявлены эхо-признаки расширения наружных ликворных пространств; незначительная асимметрия боковых желудочков. Данные компьютерной томографии головного мозга: очаги патологической плотности, патологического накопления контрастного препарата в веществе головного мозга не обнаружены. Рентгенография органов грудной клетки: легочной рисунок выражен в медиобазальной зоне правого легкого за счет перибронховаскулярных изменений. Электрокардиография: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 131 уд/мин; нормальное положение электрической оси сердца; нарушение внутрипредсердной проводимости; повышена электрическая активность миокарда левого желудочка. Эхокардиография: гидроперикард, открытое овальное окно, небольшая митральная и трикуспидальная регургитация.

Проведенное обследование позволило установить клинический диагноз: состояние после COVID-19. Постковидный синдром. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных.

Ребенок получил дезинтоксикационную терапию глюкозо-солевыми растворами, дексаметазон, внутривенный иммуноглобулин, трансфузию свежезамороженной плазмы, антибактериальные препараты

(меропенем), препараты симптоматической терапии. Ребенок был выписан в относительно удовлетворительном состоянии на 26-й день госпитализации.

Обсуждение

Современный опыт работы с детьми, больными COVID-19, показал, что острая фаза болезни, в не малой мере соответствующая вирусному катаральному воспалению дыхательных путей, протекает сравнительно нетяжело. В ряде случаев бессимптомно. Так было и в наших наблюдениях. Мы не смогли установить даты появления первых симптомов и особенности ранних клинических признаков коронавирусной инфекции.

Более драматичная картина наблюдается в последующем. Большинство таких «вновь заболевших», как показывает практика, приходится госпитализировать. У отдельных пациентов наблюдаются полиорганные изменения. Именно это обстоятельство и дало основание описать указанное состояние как мультисистемный воспалительный синдром у детей. В последующем было предложено выделить или, точнее, разделить его на два фенотипа: кавасаки-подобный и неспецифический синдром. Последний, в частности, характеризуется развернутой симптоматикой поражения ряда органов и систем (вовлечение желудочно-кишечного тракта, респираторные и/или неврологические изменения, не укладывающиеся в симптомокомплекс первого варианта — болезни Кавасаки). Исходно оба фенотипа обозначали как единый, моноэтиологичный процесс, связанный только с SARS-CoV-2. Второй обязательной составляющей синдрома стала выраженность системной воспалительной реакции и полиорганность, вовлеченность в процесс нескольких органов, а то и систем. Насколько все перечисленное обязательные составляющие постковидного синдрома? В данном контексте есть смысл обратиться к ряду последних публикаций на эту тему в частности о формировании сходного

с мультисистемным воспалительным синдромом клинического варианта кожно-слизистых поражений при так называемой реактивной кожно-слизистой экзантеме, или, в английской аббревиатуре, *RIME*. Z.E. Holcomb и соавт. [5] сообщили о смешанном варианте поражения всех открытых слизистых оболочек вследствие сочетания новой коронавирусной инфекции и респираторного микоплазмоза. Комбинация анемии и дисгевзии у подростка с многочисленными положительными результатами ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и серопозитивностью на микоплазмоз (повышенный титр IgG *M. pneumoniae*) показала, что коронавирус является одной из составляющих смешанной инфекции.

В отечественной и зарубежной литературе поражения кожи и слизистых оболочек микоплазмами описаны ранее [6, 7]. Сравнительно малое по тяжести и распространенности поражение кожи отличаются упомянутый *RIME* от синдромов Стивенса—Джонсона и Лайела (которые также были описаны в связи с инфекцией SARS-CoV-2) [8, 9]. Кроме того, при *RIME* отсутствует (!) выраженная системная симптоматика и воспалительная активность.

Заключение

Таким образом, мультисистемный воспалительный синдром в своем классическом описании

представляет собой всего лишь один из частных вариантов развития post-COVID-19. Состояний в различной мере схожих с мультисистемным воспалительным синдромом мы в ближайшее время будем видеть немало. Сочетанные с герпесвирусными инфекциями, микоплазмозом формы инфекции как в нашем наблюдении, так и по данным литературы, служат, по-видимому, своеобразным базисом, основой формирования всего разнообразия постковидного синдрома.

Очевидно также и то, что любая симптоматика кожно-слизистых поражений в наше время должна рассматриваться в первую очередь как вариант коронавирусной инфекции (даже с учетом ранее описанных и ассоциированных с другими процессами форм). Больные должны получать лечение именно с учетом этого явления. Многочисленные собственные наблюдения и описания в литературе лишней раз демонстрируют, что постковидный синдром стал своего рода паттерном экзантемных заболеваний у ребенка.

Конечно, подобные ситуации должны всегда оцениваться с позиций характерного течения (т.е. возможного рецидива, как это может быть при Эпштейна—Барр вирусной инфекции или микоплазменном мукозите) и потенциальных осложнений (например, аневризмы коронарных сосудов при болезни Kawasaki).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(11): 1791–1805. DOI: 10.1002/art.41454
2. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 2019–2034. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5
3. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Interim Guidance. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-in-interim-guidance/> Ссылка активна на 19.06.2021
4. Синдром мультисистемного воспаления у детей и подростков с COVID-19. Научная справка. 15 мая 2020 г. ВОЗ. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332095/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-rus.pdf?sequence=21&isAllowed=y Ссылка активна на 19.06.2021
5. Holcomb Z.E., Hussain S., Huang J.T., Delano S. Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption Associated With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Dermatol* 2021; 157(5): 603–605. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.0385
6. Ramien M.L., Bruckner A.L. Mucocutaneous Eruptions in Acutely Ill Pediatric Patients—Think of Mycoplasma pneumoniae (and Other Infections) First. *JAMA Dermatol* 2020; 156(2): 124–125. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3589
7. Кувардина Н.О., Харламова Ф.С., Полеско И.В., Шамшева О.В., Остапущенко О.С. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей. *Детские инфекции* 2019; 18(3): 5–10. [Kuvardina N.O., Kharlamova F.S., Polesko I.V., Shamsheva O.V., Ostapushchenko O.S. The role of combined mycoplasma and herpesvirus infection in skin lesions in children. *Detskiye infektsii* 2019; 18(3): 5–10. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10
8. Shahidi-Dadras M., Araghi F., Ahmadzadeh A., Rakhshan A., Tabary M., Dadkhahfar S. TEN/SJS-like lupus erythematosus presentation complicated by COVID-19. *Dermatol Ther* 2021; 34(1): e14612. DOI: 10.1111/dth.14612
9. Rossi C.M., Beretta F.N., Traverso G., Mancarella S., Zenoni D. A case report of toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with COVID-19 treated with hydroxychloroquine: are these two partners in crime? *Clin Mol Allergy* 2020; 18: 19. DOI: 10.1186/s12948-020-00133-6

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Успешное лечение нейробластомы у новорожденного ребенка

Н.Х. Габитова¹, И.Н. Черезова¹, И.В. Осипова²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Successful treatment of neuroblastoma in a newborn baby

N.Kh. Gabitova¹, I.N. Cherezova¹, I.V. Osipova²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Нейробластома — злокачественная эмбриональная опухоль детского возраста, происходящая из клеток — предшественников симпатической нервной системы. Нейробластома составляет 50% от всех опухолей первого года жизни, отличается высокой смертностью. В основе развития опухолевого процесса при данной нозологии лежат генетические нарушения, которые могут быть связаны с сегментарными поломками в хромосомах либо изменением их числа. Наличие aberrаций локусов 1p и 11q служит критерием определения группы риска, а амплификация *NMYC* онкогена — показателем агрессивности заболевания. Основной причиной смерти при нейробластоме является гепатомегалия в результате метастазирования в печень и развития тяжелых угрожающих жизни осложнений. Представленный случай демонстрирует положительный исход заболевания у новорожденного ребенка, имеющего прогностически неблагоприятные факторы, при рано начатом комплексном лечении, включающем полихимиотерапию, хирургическое удаление опухоли и трансплантацию костного мозга.

Ключевые слова: новорожденные, нейробластома, лечение, исход.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Осипова И.В. Успешное лечение нейробластомы у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 194–197. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-194-197

Neuroblastoma is a malignant embryonic tumor of childhood originating from progenitor cells of the sympathetic nervous system. It accounts for 50% of all tumors in the first year of life with a high mortality rate. The development of the tumor process in this nosology is based on genetic disorders that may be associated with segmental breakdowns in chromosomes or a change in their number. The presence of aberrations of 1p and 11q loci serves as a criterion for determining the risk group, and amplification of the *NMYC* oncogene is an indicator of the aggressiveness of the disease. The main cause of death in neuroblastoma is hepatomegaly as a result of liver metastasis and the development of severe life-threatening complications. The presented case demonstrates a positive outcome of the disease in a newborn child with prognostically unfavorable factors, with early complex treatment, including polychemotherapy, surgical removal of the tumor and bone marrow transplantation.

Key words: newborns, neuroblastoma, treatment, outcome

For citation: Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Osipova I.V. Successful treatment of neuroblastoma in a newborn baby. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 194–197 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-194-197

Нейробластома — злокачественная опухоль эмбрионального типа, развивающаяся из клеток — предшественников симпатической нервной системы. Нейробластома составляет 7–10% от всех опухолей детского возраста, включая лейкозы, занимает третье место в структуре смертности детского населения от злокачественных новообразований [1–3]. Встречается только у детей, так как формирование симпатических ганглиев продолжается после рождения ребенка и заканчивается к 5 годам. Нейробластома — самая частая опухоль у детей первого года

жизни. Дебют заболевания чаще отмечается в возрасте 18 мес.

Причины образования нейробластомы не выяснены. Отсутствуют доказательства влияния на развитие болезни неблагоприятных факторов внешней среды, наличия профессиональных вредных факторов у родителей, приема лекарственных препаратов, курения и употребления алкоголя во время беременности [1, 4, 5]. Болезнь начинается при возникновении мутации в эмбриональных нейробластах, которые не могут перейти в зрелые нервные клетки симпатических ганглиев или клетки надпочечников, и продолжают деление в отсутствие дифференцировки. По мере роста ребенка вероятность созревания мутировавших нейробластов уменьшается, риск формирования опухоли увеличивается. Имеется предположение, что эмбриональные нервные клетки начинают мутировать еще до рождения ребенка. Характерными генетическими дефектами при нейробластоме служат потеря участка короткого плеча хромосомы 1 (1p36), длинного плеча хромосомы 11 (11q) или увеличение длинного плеча хромосомы

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Габитова Наиля Хусаиновна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8375-0565

Borismk1@rambler.ru

Черезова Ирина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного университета, ORCID: 0000-0001-8961-0996

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Осипова Ильяна Вагизовна — зав. отделением онкогематологии Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

17 (+17q). У 30% больных в клетках опухоли обнаруживаются амплификация или экспрессия онкогена *NMYC*. Наличие этой аномалии имеет неблагоприятное прогностическое значение [6–9].

Основными источниками опухолевого роста служат симпатический нервный ствол и нервная ткань надпочечников. В 40% случаев опухоль локализуется в надпочечниках, в 30% — в забрюшинном пространстве, в 20% — в области груди и шеи. Клинические проявления нейробластомы неспецифичны, зависят от локализации опухоли, степени поражения прилежащих органов и тканей, наличия метастазов, заболевание способно протекать под «масками» других форм патологии. Расположение опухоли в шейно-грудном отделе характеризуется синдромом Горнера и уплотнениями на шее и груди. Наличие новообразования в заднем средостении сопровождается кашлем, одышкой, синдромом верхней полой вены, дисфагией, срыгиванием. Плотная, малоподвижная опухоль с характерными клиническими проявлениями — боль в животе, нарушение акта дефекации и мочеиспускания — характерна для забрюшинной локализации. Прорастание опухоли в межпозвоночные отверстия формирует вялые параличи нижних конечностей.

В 80% наблюдений опухоль находят случайно, при профилактическом осмотре у врача или во время рентгенологического, сонографического исследования по другой причине. Жалобы у больных появляются при значительных размерах опухоли, ее метастазировании, когда нарушается работа окружающих органов и тканей. Более 50% пациентов к моменту диагностики нейробластомы имеют метастазы [10, 11]. Наличие последних характеризуется быстрым увеличением печени, образованием узлов на коже голубоватого цвета, болями в костях, увеличением лимфатических узлов, кровоизлияниями на слизистых оболочках и коже, панцитопенией. Наиболее важный клинический симптом при нейробластоме — боль, которая встречается у 35% пациентов [12]. Бессимптомное течение, спонтанная регрессия опухоли, способность к созреванию в ганглионеврому или стремительному, агрессивному течению с метастазированием составляют особенность нейробластомы [1, 11].

Для диагностики нейробластомы используют рентгенографическое исследование, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) [12]. Для уточнения распространения опухоли и поиска очагов в других областях тела проводят сцинтиграфию, исследование костного мозга. Одним из маркеров нейробластомы служит определение нейроспецифической энolahзы (NSE). Фермент NSE указывает не только на развитие опухолевого процесса, а имеет прогностическое значение:

чем ниже уровень этого маркера, тем благоприятнее прогноз. Окончательный диагноз устанавливается только гистологически при биопсии или удалении опухоли. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование признаны обязательными диагностическими тестами. На современном этапе лечение нейробластомы проводится в соответствии с группой риска, которая определяется сочетанием прогностических факторов. К прогностическим факторам относят возраст ребенка на момент постановки диагноза, стадию заболевания, молекулярно-генетическую характеристику опухоли, включающую статус гена *NMYC* и наличие делеции 1p36 [13].

Клинический случай. Мальчик Г., родился от первой беременности, осложненной угрозой преждевременных родов, железодефицитной анемией, ангиопатией сетчатки. Роды первые на сроке 41–42 нед, масса тела при рождении 3700 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Период ранней адаптации протекал без осложнений, находился на грудном вскармливании. Из роддома ребенок выписан на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. При активном патронаже в возрасте 15 дней жизни у ребенка были отмечены беспокойство, резкое увеличение размеров живота, печени, нижний край которой пальпировался ниже уровня пупка. При УЗИ обнаружено объемное образование в брюшной полости, увеличение печени и селезенки. Мальчик по неотложным показаниям госпитализирован в ДРКБ Казани.

При осмотре состояние ребенка оценивалось как тяжелое за счет опухолевой интоксикации, выраженного болевого синдрома. Кожные покровы бледные, сухие, двигательная активность достаточная, мышечный тонус умеренно снижен, видимые слизистые оболочки чистые. В легких выслушивалось пуэрильное дыхание. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот увеличен, напряжен, окружность его составляла 45 см вследствие гепатоспленомегалии. По передней поверхности живота отмечался выраженный сосудистый рисунок, кожа над животом блестящая. Стул и мочеиспускание нарушены не были. В общем анализе крови выявлены анемия средней степени тяжести (эритроциты $2,62 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 86 г/л, гематокрит 26,2%), тромбоцитопения ($34 \cdot 10^9/л$). Биохимическое исследование крови характеризовалось повышением уровня щелочной фосфатазы до 359 ед/л и трансаминаз (аланинаминная — 11,8 ед/л; аспартатаминная — 124,2 ед/л). Определялись высокие уровни маркеров опухолевого процесса: альфа-фетопротеин 6267 МЕ/мл, NSE >200 мкг/л. В миелограмме опухолевые клетки не обнаружены.

УЗИ органов брюшной полости выявляло значительное увеличение печени крупнозернистой, диффузно-неоднородной структуры, с включениями множественных узловых образований от 10 до 50 мм,

эхогенность печени была неоднородно повышена. Селезенка увеличена и составляла 75×33 мм. Левая почка визуализировалась частично нижним полюсом и средней третью, на область верхнего полюса наслаивалось эхогенное образование 54×51 мм с мелкими гиперэхогенными включениями. При РКТ брюшной полости визуализировалось объемное образование левой почки больших размеров 55×57×55 мм. Четкой визуализации левого надпочечника не было. Определялись диффузно-очаговое поражение обеих долей печени, увеличенные парастеральные, диафрагмальные лимфатические узлы справа. В нижних отделах брюшной полости и полости малого таза отмечен выпот. Томография грудной полости выявляла признаки легочной гипертензии, сужение просвета правого главного бронха, множественные метастазы на диафрагме с обеих сторон и увеличенные лимфатические узлы. Метастазы в головном мозге не обнаруживались.

Согласно Международной системе определения стадий нейробластом (International neuroblastoma staging system, INSS, 1986), различают четыре клинические стадии. С учетом выявленных изменений при РКТ была проведена пункционная биопсия опухолевого образования в области левой почки. Гистологическое исследование биоптата опухоли дало заключение: низкодифференцированная нейробластома с низким индексом митотической активности. На основании результатов исследований ребенку был выставлен клинический диагноз: *низкодифференцированная нейробластома левого надпочечника, IV стадия, метастатическое поражение печени, наддиафрагмальных лимфоузлов. Группа высокого риска.*

На 5-й день пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось за счет нарастания пролиферативного синдрома, появления респираторных и гемодинамических нарушений, усилился болевой синдром, ребенок начал стонать, присоединились симптомы нижней полой вены, нарастали анемический и тромбоцитопенический синдромы (эритроциты $1,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 60 г/л, тромбоциты $18 \cdot 10^9/л$). Кожные покровы приобрели бледно-цианотичный оттенок, мраморный рисунок, появились отечность и одутловатость лица. При аускультации легких выслушивались влажные хрипы по всем полям, дыхание было ослаблено, насыщение крови кислородом колебалось в пределах 93–98%. Прогрессирование дыхательных нарушений обусловили необходимость перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких. Над областью сердца выслушивался систолический шум, артериальное давление поддерживалось кардиотоническими препаратами на уровне 80/55 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 128–150 уд/мин. Окружность живота к этому времени увеличилась до 54 см, появились отеки на нижних конечностях до бедер, отек и напряжение увеличенной мошонки, наруше-

ние мочеиспускания. Учитывая тяжесть состояния ребенка, хирургическое удаление опухоли было отложено до стабилизации состояния пациента.

При нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии получал кардиотоническую, гемостатическую, гормональную терапию, заместительную терапию эритроцитарной массой и плазмой, антибактериальные препараты. В возрасте 1 мес по жизненным показаниям была начата полихимиотерапия по протоколу NB2004. После двух курсов полихимиотерапии купировались болевой и отечный синдромы, респираторные нарушения. Через 20 дней лечения значительно сократились размеры опухолевого образования и печени, уровень NSE снизился до 18,9 мкг/л. Повторное РКТ грудной клетки признаков опухолевых очагов в легких, метастаз и увеличенных лимфатических узлов не выявляло. Просвет трахеи и главных бронхов были свободными. Сохранялись патологическое образование в проекции левого надпочечника размером 43×50×50 мм с деформацией верхнего полюса левой почки, гепатоспленомегалия с множественными патологическими очагами в паренхиме печени и селезенки.

При повторном цитогенетическом исследовании опухоли методом FISH (fluorescence in situ hybridization) обнаружены амплификация гена *NMYC*, делеция 1p, что служит одним из главных показателей агрессивности заболевания и ранней устойчивости к химиотерапии. Низкий митотический индекс, выявленный у ребенка, и отсутствие делеции 11(q23) давали надежду на благоприятный исход терапии [9].

Проведение полихимиотерапии сопровождалось гематологической токсичностью со снижением уровня лейкоцитов до 100 в 1 мкл, тромбоцитов — до 7000 в 1 мкл, тяжелым стоматитом, гастроинтестинальной токсичностью IV степени, синдромом срыгиваний и рвоты. После 5 курсов лечения ребенку в возрасте 5 мес было проведено оперативное удаление нейробластомы левого надпочечника. Гистологическое исследование удаленной опухоли выявляло выраженный терапевтический патоморфоз с массивным некрозом опухоли, наличием в ней кальцинатов.

Ребенок относился к группе высокого риска по следующим признакам: IV стадия заболевания, амплификация гена *NMYC* и ранний возраст. Лечение больных данной группы включает интенсивную полихимиотерапию, хирургическое удаление опухоли и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. В возрасте 7 мес мальчику проведена трансплантация костного мозга в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (Москва). Посттрансплантационный период протекал с осложнениями. Ребенок перенес сепсис, энтеропатию, миокардит. В настоящее время мальчику 11 мес. Родители жалоб не предъявляют. Физическое развитие соответствует возрасту (масса тела ребенка 10 300 г). УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологических

образований достоверно не определяет, показатель NSE 0021,1 мкг/л. Показатели гемограммы и биохимические константы в пределах возрастной нормы.

Заключение

Терапия нейробластомы у детей из группы высокого риска сопряжена со значительными трудностями. Нейробластомы с амплификацией гена *НМУС*, делеций в коротком плече хромосомы 1р классифицируются как неблагоприятная гистологи-

ческая группа с низкой выживаемостью пациентов. Данное сочетание редко встречается у детей первого года жизни. Представленный случай демонстрирует благоприятный исход болезни в результате комплексного лечения пациента, имеющего прогностически неблагоприятные факторы: рано начата полихимиотерапия с последующим хирургическим удалением нейробластомы, своевременно проведена трансплантация костного мозга.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Качанов Д.Ю., Тамазан Г.В., Крючко Н.В., Добрынина Ю.В. Злокачественные новообразования у детей первого года жизни. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010; 1(9): 14–22. [Kachanov D.Yu., Tamazyan G.V., Kryuchko N.V., Dobrynina Yu.V. Malignant neoplasms in children of the first year of life. *Voprosi gematologii/oncologii i immunopatologii v pediatrii* 2010; 1(9): 14–22. (in Russ.)]
2. Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24: 65–86
3. Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Mattay K.K., Hogarty M.; COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(6): 985–993. DOI: 10.1002/pbc.24433
4. Tulla M., Berthold F., Graf N., Rutkowski S., von Schweinitz D., Spix C., Kaatsch P. Incidence, trends, and survival of children with embryonal tumors. *Pediatrics* 2015; 136(3): 623–632. DOI: 10.1542/peds.2015-1224
5. Hero B., Berthold F. Neuroblastom. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. 2019. <http://kinderkrebsinfo.de>
6. Schleiermacher G., Mosseri V., London W.B., Maris J.M., Brodeur G.M. et al. Segmental chromosomal changes have a predictive effect on neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer* 2012; 107(8): 1418–1422. DOI: 10.1038/bjc.2012.375
7. Depuydt P., Boeva V., Hocking T.D., Kannudt R., Ambros I.M., Ambros P.F. et al. Genomic Amplifications and Distal 6p Loss: New Markers of Poor Survival in High-Risk Neuroblastoma Patients. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(10): 1084–1093. DOI: 10.1093/jnci/djy 022
8. Yue Z.X., Xing T.Y., Gao C., Liu S.G., Zhao W., Zhao Q. et al. MYCN Amplification Predicts Poor Prognosis Based on In Situ Interphase Fluorescence Hybridization Analysis of Bone Marrow Cells in Neuroblastoma Metastases to the Bone Marrow. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 43. DOI: 10.1186/s12935-017-0412-z
9. Yue Z.X., Xing T.Y., Gao C., Liu S.G., Zhao W., Zhao Q. et al. Deletion of chromosome 11q23 band predicts poor prognosis in patients with metastatic neuroblastoma in the bone marrow without MYCN amplification *Cancer Commune (London)* 2019; 39(1): 68. DOI: 10.1186 / s40880-019-0409-1
10. Кугейко Т.Б., Зборовская А.А., Бегун И.В., Пролесковская И.В., Алейникова О.В., Быданов О.И. Эпидемиология и результаты лечения нейробластомы у детей в республике Беларусь за период 2002–2011 гг. Вопросы гематологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 3(12): 15–22. [Kugeiko T.B., Zborovskaya A.A., Begun I.V., Proleskovskaya I.V., Aleinikova O.V., Bydanov O.I. Epidemiology and treatment results for neuroblastoma in children in the Republic of Belarus for the period 2002–2011. *Voprosi gematologii i immunopatologii v pediatrii* 2013; 3(12): 15–22. (in Russ.)]
11. Morgenstern D., London W.B., Stevens D., Volchenbum S.L., Simon T., Nakagavara A. et al. Prognostic value of nature and the burden of metastatic disease in patients with neuroblastoma stage 4: A study from the database of the International Neuroblastoma Risk Group. *Eur J Cancer* 2016; 65: 1–10. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.005
12. Кирилова О.А., Волкова Л.Д., Михайлова Е.В., Захарова Е.В., Поляков В.Г., Казанцев А.П. Клинические особенности и лучевая диагностика интрапаравертебральной нейробластомы у детей. *Онкопедиатрия* 2015; 2(2): 121–130. [Kirilova O.A., Volkova L.D., Mikhailova E.V., Zakharova E.V., Polyakov V.G., Kazantsev A.P. Clinical features and radiation diagnostics of intraparavertebral neuroblastoma in children. *Onkopediatriya (Oncopediatrics)* 2015; 2(2): 121–130. DOI: 10.15690/onco.v2i2.1343. (in Russ.)]
13. Berthold F. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Principal investigator [Electronic resource]. 2004. URL: http://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf (accessed: 12.12.2019.)

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Трепетание предсердий у новорожденных

Е.А. Курмаева, С.Я. Волгина, Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова, Б.И. Салахов, Р.Р. Калимуллин, К.Р. Салахова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Atrial flutter in newborns

Е.А. Kurmaeva, S.Ya. Volgina, N.A. Solovyeva, G.A. Kulakova, B.I. Salahov, R.R. Kalimullin, K.R. Salakhova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание случая трепетания предсердий у новорожденного.

Результаты. У ребенка в родильном доме было выявлено нарушение ритма сердца по типу: трепетание предсердий, постоянная форма. При обследовании обнаружены дефект межпредсердной перегородки и повышение уровня натрийуретического пептида. Впоследствии был выставлен диагноз: трепетание предсердий, постоянная форма. НК 0–1. Открытое овальное окно. Назначение пациенту терапии препаратами из группы антиаритмиков, антиоксидантов и сердечных гликозидов позволило избежать выраженных гемодинамических нарушений.

Заключение. Представленный случай демонстрирует, что своевременная диагностика и медикаментозная коррекция предотвращают возможные осложнения.

Ключевые слова: новорожденные, нарушение ритма сердца, трепетание предсердий, лечение.

Для цитирования: Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Салахов Б.И., Калимуллин Р.Р., Салахова К.Р. Трепетание предсердий у новорожденных. Рос вестн перинатологии и педиатрии 2021; 66:(5): 198–201. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-198-201

Objective. To describe a case of atrial flutter in a newborn.

Results. The child in the maternity hospital was found to have a heart rhythm disorder of the type: atrial flutter, constant form. Examination revealed an atrial septal defect and an increase in the level of natriuretic peptide. Subsequently, the child was diagnosed with atrial flutter, constant form. NK 0-1. Open oval window. Treatment with drugs from the group of antiarrhythmics, antioxidants and cardiac glycosides made it possible to avoid pronounced hemodynamic disorders.

Conclusion. The presented case demonstrates that timely diagnosis and medical correction prevent possible complications.

Key words: newborns, heart rhythm disturbances, atrial flutter, treatment.

For citation: Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A., Kulakova G.A., Salahov B.I., Kalimullin R.R., Salakhova K.R. Atrial flutter in newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 198–201 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-198-201

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-0873-8037

e-mail: kurmaelena@rambler.ru

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-4147-2309

Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9687-4583

Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-1741-2629

Салахов Булат Ильгамович — студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-8603-0128

Калимуллин Роман Рафаилович — студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5152-4531

Салахова Карина Равиловна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-7327-7025

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Нарушения ритма сердца, как и врожденные пороки сердца, занимают одно из первых мест в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости у детей и встречаются как в антенатальном и в неонатальном периодах. Аритмии могут носить наследственный, врожденный и приобретенный характер [1, 2]. Тяжелые формы аритмий встречаются с частотой 1:5000 детского населения, из них на трепетание предсердий приходится около 2% от всех аритмий и почти 25% от всех персистирующих тахикардий перинатального периода. Трепетание предсердий — правильный, регулярный, скоординированный предсердный ритм, обусловленный механизмом масго re-entry и превышающий частотной характеристикой предсердную или внутрисердечную тахикардию (более 200–250 в минуту). Причиной возникновения трепетаний предсердий могут быть органическое поражение сердца — врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардиты, опухоли сердца и др. [3, 4]. Однако в 50% случаев встречаются и так называемые идиопатические формы тре-

петаний предсердий, которые возникают у пациентов без органических нарушений миокарда [4]. Вследствие отсутствия адекватного лечебно-диагностического алгоритма и высокой частоты осложнений в виде сердечной недостаточности, тромбоэмболии, остановки сердца данная проблема остается актуальной.

Клиническая картина трепетания предсердий зависит от реакции желудочков на предсердную тахикардию. Основные жалобы — это беспокойство и отказ от приема пищи. У новорожденных частота сердечных сокращений равна 400 в минуту, а коэффициент атриовентрикулярной проводимости составляет 2:1, в результате чего частота желудочковых сокращений — приблизительно 200 в минуту. Следует обратить внимание на наличие нарушений предсердной гемодинамики, так как предсердия находятся в постоянном возбуждении, в связи с чем нарушается предсердный выброс. Возбуждение желудочков происходит обычным путем, поэтому комплексы QRS на электрокардиограмме (ЭКГ) при трепетании предсердий имеют обычную форму. Таким образом, у больного может наблюдаться правильный, но учащенный ритм сокращения желудочков вплоть до выраженной тахикардии. Реже, при наличии нарушения атриовентрикулярного (AB) проведения, может возникнуть АВ-блокада, когда сокращения предсердий и желудочков составляют 4:1, 5:1 и т.д., что приводит к урежению желудочкового ритма вплоть до брадикардии. Типичных аускультативных диагностических признаков нет. Трепетание предсердий выявляется на основании изменения ЭКГ в виде появления больших волн F (так называемая пилообразная волна), наблюдающихся в отведениях II, III, aVF, V₁.

При лечении трепетаний предсердий требуется этапный подход. В состав этапов входят конверсия ритма, поддержание синусового ритма, контроль АВ-проведения и ритма желудочков. Эффективность терапии зависит от длительности эпизода аритмии. Фармакологическая кардиоверсия является методом выбора для купирования аритмии у детей, а при остро возникших аритмиях на первый план выступают мероприятия по конверсии ритма.

Представляем собственное клиническое наблюдение младенца с нарушением ритма сердца.

Клинический случай. Ребенок К. был рожден 17.09.2020 с показателями: масса 4200 г, длина 58 см, окружность головы 36 см. Оценка по Апгар на 1-й минуте 76, на 5-й минуте — 86. Родился от первой беременности, первых срочных родов на сроке 39 нед оперативным родоразрешением. Особенности течения данной беременности: гестационный сахарный диабет, анемия легкой степени, острая респираторная инфекция во II триместре. Сразу после рождения в родильном доме выявлено нарушение ритма сердца по типу трепетания предсердий, постоянная форма.

Состояние ребенка в родильном доме было средней степени тяжести за счет гемодинамических и неврологических нарушений. Проводилась оксигенотерапия через маску, кормился из соски по 10 мл. Сердце: тоны ритмичные, тахикардия. Начато лечение в условиях родильного дома: викасол внутримышечно, внутривенно — глюкоза, глюконат кальция, магния, цитофлавин, антибактериальная терапия.

На 2-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных детской клинической больницы с диагнозом: аспирационная пневмония. Дыхательная недостаточность I степени. Трепетание предсердий, постоянная форма. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Постнатальная легочная гипертензия новорожденных. Церебральная ишемия II степени в форме гипертензионного синдрома, мышечной дистонии. Кандидозные опрелости ягодиц. Врожденный дакриоцистит справа. Врожденный дакриостеноз справа. Состояние при поступлении тяжелое за счет кардиореспираторных нарушений, интоксикации, неврологической симптоматики, микроциркуляторных нарушений у ребенка, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии. Проведено лечение: увлажненный кислород, амоксициллина клавуланат, аминовен, амиодарон, элькар, дигоксин. Оперативное вмешательство: чреспищеводное электрофизиологическое исследование дважды. Зондирование носослезного канала. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: трепетание предсердий, постоянная форма. Недостаточность кровообращения 0–1. ДМПП вторичный.

В дальнейшем мальчик наблюдался участковым педиатром в амбулаторных условиях, осуществлялся контроль ЭКГ 1 раз в неделю. В возрасте 1 мес при плановом осмотре на ЭКГ выявлено трепетание предсердий с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 171–182 в минуту. Ребенок госпитализирован в отделение кардиологии для контроля состояния и коррекции терапии. Проведено лечение: амиодарон, дигоксин. При выписке дана рекомендация: срочная консультация кардиолога при возникновении тахикардии более 180 в минуту в покое.

В возрасте 2 мес появились жалобы на цианоз носогубного треугольника, мраморность кожных покровов при кормлении и беспокойстве. Направлен на стационарное лечение в отделение кардиологии. Получил лечение: амиодарон, дигоксин. Выписан с улучшением. В последующем терапия была продолжена амбулаторно, периодически проводилась ЭКГ, ухудшения состояния не наблюдалось.

Плановая госпитализация в отделение кардиологии осуществлена в возрасте 4 мес. Состояние ребенка при поступлении средней степени тяжести за счет нарушений ритма сердца, гемодинамика стабильная. Проведено обследование. Анализ крови биохимический: общий белок 58,6 г/л (норма 44–73) г/л,

аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза (АлАТ/АсАТ) — 18/33 ед/л (норма 5–40 ед/л), мочевины — 2,1 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л), креатинин крови — 42 мкмоль/л (норма 15–44 мкмоль/л), креатинфосфокиназа (КФК) — 103,0 ед/л (норма <295 ед/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 245,0 ед/л (норма <451 ед/л), N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) — 358,9 пг/мл (норма 0–125 пг/мл), натрий — 138,1 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л), калий — 4,20 ммоль/л (норма 4,1–5,3 ммоль/л), кальций — 1,160 ммоль/л (норма 2,25–2,75 ммоль/л). Суточное мониторирование ЭКГ: весь период мониторирования регистрируется трепетание предсердий с различной кратностью проведения на желудочки (временами с абберацией), преимущественно 2:1, 3:1, во время сна эпизоды 5:1. Эхокардиография: фракция выброса (ФВ) — 70%, ДМПП вторичный — 6,1 мм. Размеры полостей сердца в норме. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца: плеврального/перикардального выпота не выявлено. Сердце правостороннее леворасположенное. Левый желудочек (ЛЖ) — в кино-МРТ локальных зон гипо/акинезии не выявлено (ФВ ЛЖ 52%). Правый желудочек (ПЖ) не увеличен, сократимость не снижена (ФВ ПЖ 65%). По данным отсроченного исследования — субэпикардальные/интрамуральные фиброзные изменения переднебоковой стенки ЛЖ поствоспалительного генеза. Проведено лечение: амиодарон, дигоксин.

При выписке состояние удовлетворительное, стабильное. Гемодинамика не нарушена. Выписан на амбулаторный этап лечения и наблюдения.

Обсуждение и заключение

В структуре детской кардиологической заболеваемости и причин летальности нарушения ритма сердца занимают ведущее место (60–70%). Причины возникновения этих нарушений различны: несовершенная диагностика синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных, бессимптомная клиническая картина аритмий у детей, несвоевременное обращение к специалистам. Отсутствуют достоверные сведения о распространенно-

сти нарушений ритма и проводимости у детей, так как часто эпизоды тахикардии и брадикардии, миграции водителя ритма и единичные экстрасистолы бывают у абсолютно здоровых детей. Периоды наибольшего риска развития аритмий у детей — новорожденность, возраст 4–5 лет, 7–8 лет, 12–13 лет [4]. Согласно этому в рамках регулярной диспансеризации необходимо предусмотреть электрокардиографический скрининг у детей данных возрастных групп. При выявлении даже минимальных кардиогенных жалоб помимо стандартных методов обследования следует проводить генеалогический анализ, анализ факторов риска, выполнять суточное мониторирование ЭКГ, лекарственные и нагрузочные тесты, кардиоинтервалографию.

У детей нарушения ритма и проводимости нередко протекают бессимптомно, что в значительной мере затрудняет раннюю диагностику данной патологии и не позволяет точно установить длительность существования аритмии и возраст ребенка к началу заболевания. В отсутствие своевременной и адекватной терапии большинство аритмий прогрессируют, при этом формируются стойкие и необратимые нарушения функции миокарда, требующие хирургического лечения. В то же время более 85% детей могут быть излечены методами медикаментозной терапии. Всегда нужно помнить, что существует тесная связь аритмий с внезапной сердечной смертью [5].

Представленный нами клинический случай пациента с постоянной формой трепетания предсердий, выявленной при рождении, демонстрирует возможность благоприятного прогноза при ранней диагностике и своевременной медикаментозной коррекции. Мониторирование состояния здоровья ребенка педиатром и кардиологом на этапе реабилитации и диспансерного наблюдения позволило предотвратить возникновение осложнений, таких как сердечная недостаточность, тромбоэмболии (в том числе ишемические инсульты), аритмогенная кардиомиопатия и даже внезапная сердечная смерть [6]. При соблюдении данных условий можно добиться хороших результатов лечения и поддерживать здоровье ребенка в удовлетворительном и стабильном состоянии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Прахов В.А., Иванов Д.О. Ведение новорожденных с аритмиями. Клинические рекомендации. 2016; 31. [Prahov V.A., Ivanov D.O. Management of newborns with arrhythmias. Clinical guidelines. 2016; 31. (in Russ.)]
2. Якубова К.Н. Нарушения ритма сердца у новорожденных: наиболее распространенные нозологии. Авиценна. Научный медицинский журнал 2020; 73: 4–8. [Yakubova K.N. Heart rhythm disturbances in newborns: the most common nosologies. Avitsenna. Nauchnyi meditsinskii zhurnal 2020; 73: 4–8. (in Russ.)]
3. Ковалев И.А., Хамнагадаев И.А., Свинцова Л.И., Кручина Т.К., Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р. и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей. Педиатрическая фармакология 2019; 16(3): 133–143. [Kovalev I.A., Khamnagadaev I.A., Svintsova L.I., Kruchina T.K., Sadykova D.I., Sabirova D.R. et al. Supraventricular Tachycardia in Children. Pediatriceskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2019; 16(3): 133–143. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v16i3.2024
4. Столина М.Л., Шегеда М.Г., Катенкова Э.Ю. Нарушения сердечного ритма у детей и подростков. Тихоокеанский медицинский журнал 2019; 4: 14–17. [Stolina M.L., Shegeda M.G., Katenkova E.Yu. Cardiac arrhythmias in children

and adolescents. Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal (Pacific Medical Journal) 2019; 4: 14–17. (in Russ.)]

5. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с суправентрикулярными тахикардиями. Союз педиатров России. Ассоциация детских кардиологов России. М., 2015; 27. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with supraventricular tachycardia. Moscow, 2015; 27. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Конфликт интересов:

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

6. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий. Часть I. Кардиопатия фибрилляции предсердий: Новые дилеммы и старые проблемы. Анналы аритмологии 2016; 13(3): 138–147. [Bokeriya L.A., Shengeliya L.D. Changes in the heart with atrial fibrillation. Part I. Cardiopathy of atrial fibrillation: New dilemmas and old problems. Annaly aritmologii 2016; 13(3): 138–147. (in Russ.)]

Received on: 2021.07.08

Conflict of interest:

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

Семейная форма дилатационной кардиомиопатии

Д.И. Садыкова¹, Т.П. Макарова¹, Д.Р. Сабирова¹, Н.Н. Фирсова², А.А. Кучерявая²,
Н.В. Шакурова¹, А.Р. Хасанова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Family form of dilated cardiomyopathy

D.I. Sadykova¹, T.P. Makarova¹, D.R. Sabirova¹, N.N. Firsova², A.A. Kucheryavaya²,
N.V. Shakurova¹, A.R. Khasanova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

По классификации кардиомиопатия может быть семейной и несемейной, что отражает необходимость изучения генетических основ заболевания. В статье описан клинический случай семейной формы некомпактной кардиомиопатии в сочетании с дилатационной кардиомиопатией. Представлены данные эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. Диагноз подтвержден результатами генетического исследования, выявлена мутация в гене *MYH7* p.11c201Thr в гетерозиготном состоянии, связанная с развитием некомпактной кардиомиопатии и дилатационной формы кардиомиопатии.

Ключевые слова: дети, кардиомиопатии, некомпактный миокард, ген *MYH7*.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Сабирова Д.Р., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Шакурова Н.В., Хасанова А.Р. Семейная форма дилатационной кардиомиопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 202–206. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–202–206

Cardiomyopathy (CMP) is classified into familial and non-familial, which reflects the need to study the genetic basis of the disease. The article describes a clinical case of a familial form of non-compact cardiomyopathy in combination with a dilated form of cardiomyopathy. The article provides data of echocardiographic and MRI studies. The diagnosis was confirmed by genetic research, there was revealed a mutation in the *MYH7* gene p.11c201Thr in a heterozygous state, which is associated with the development of non-compact cardiomyopathy and dilated form of cardiomyopathy.

Key words: children, cardiomyopathy, non-compact myocardium, *MYH7* gene.

For citation: Sadykova D.I., Makarova T.P., Sabirova D.R., Firsova N.N., Kucheryavaya A.A., Shakurova N.V., Khasanova A.R. Family form of dilated cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66(5): 202–206 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–202–206

Кардиомиопатии — группа гетерогенных заболеваний, характеризующаяся патологией миокарда с его структурными и/или функциональными нарушениями, не обусловленными ишемической болез-

нью сердца, артериальной гипертензией, клапанными пороками и врожденными заболеваниями [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют 4 основных типа кардиомиопатий: дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная и аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия. В основе каждой формы лежит поражение сердечной мышцы.

Дилатационная кардиомиопатия — самая распространенная форма кардиомиопатий как у взрослых, так и у детей. Заболеваемость в Европе составляет 5–7 новых случаев на 100 тыс. населения в год. У детей первого года жизни отмечена наибольшая распространенность заболевания по сравнению с детьми старшего возраста: 4,4 против 0,34 на 100 тыс. детского населения [2, 3]. По данным литературы, среди кардиомиопатий детского возраста дилатационная форма составляет 58%, гипертрофическая — 25,5 %. Третьей по частоте является синдром некомпактного миокарда левого желудочка, составляя 9% [4].

По этиологии дилатационные кардиомиопатии относят к смешанным формам, возможны приобретенные и наследственные причины заболевания.

Наследственные (семейные) формы выявляются в 20–34% случаев [2, 5]. К другим причинным фак-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6662-3548
e-mail: sadykovadi@mail.ru

Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0501-405X

Шакурова Наиля Вагизовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7180-9953

Хасанова Айгуль Рафкатовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1375-1180

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Фирсова Наталья Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

Кучерявая Анна Александровна — врач-детский кардиолог кардиологического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-4288-3297

420138, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

торам относятся аутоиммунные механизмы, обменные нарушения в организме, системные заболевания, вирусные инфекции. У больных с дилатационными кардиомиопатиями в 42–56% случаев обнаруживают антитела к кардиотропным вирусам, особенно к энтеровирусам Коксаки группы В, а также энтеровирусную РНК в миокарде, что служит косвенным показателем связи кардиомиопатии с вирусной инфекцией [6, 7]. Большинство исследователей склоняются к многофакторному генезу заболевания. В современной медицине для уточнения патогенеза кардиомиопатий все чаще используют методы молекулярной биологии и генетики.

Приводим описание двух клинических случаев родных сестер из собственной практики.

Клинический случай 1. Девочка М., 13 лет. Из анамнеза известно, что в возрасте 3 лет потеряла сознание при взятии крови из пальца, после чего была проведена эхокардиоскопия (Эхо-КС), выявлено открытое овальное окно (ООО), ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) 34 мм, конечный систолический размер (КСР) 21 мм. В марте 2015 г. в возрасте 8 лет по данным электрокардиографии (ЭКГ) выявлен предсердный ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 60–85 уд/мин, нормальная электрическая ось сердца (ЭОС); Эхо-КС — КДР 41 мм, КСР 28 мм, фракция выброса (ФВ) 60%, пролапс митрального клапана (ПМК) I степени. Осмотрена кардиологом поликлиники Детской республиканской клинической больницы. С учетом жалоб на быструю утомляемость, обморочное состояние в анамнезе направлена на стационарное лечение в кардиоревматологическое отделение ДРКБ с диагнозом: вторичная кардиодистрофия. После комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования выставлен диагноз: вторичная миокардиодистрофия. Ситуационные синкопе. Малые аномалии развития сердца (ПМК I степени ЛХЛЖ). Получала лечение: триметазидин, йодид калия, кудесан. В течение года после выписки синкопальные состояния не повторялись.

Очередная госпитализация в августе 2016 г., на Эхо-КС выявлены снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ФВ 58%), дилатация левого желудочка (КДР 49 мм, КСР 32,8 мм). ЛХЛЖ. Впервые выставлен диагноз: дилатационная кардиомиопатия, недостаточность кровообращения I степени (НКО). Назначены эналаприл 2,5 мг/сут и верошпирон 50 мг/сут, продолжена кардиометаболическая терапия. В дальнейшем девочка наблюдалась у кардиолога по месту жительства.

В 2018 г. на Эхо-КС выявлены незначительное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ФВ 58%), незначительная дилатация левого желудочка (КДР 49 мм, КСР 32,8 мм), ЛХЛЖ. Направлена на госпитализацию в ДРКБ. По результатам холтеровского мониторирования

(ХМ-ЭКГ) — синусовый ритм со средней ЧСС 88 уд/мин, циркадный профиль ЧСС усиленный, усилена чувствительность ритма симпатическим влиянием. По результатам велоэргометрии — толерантность к физической нагрузке средняя. Нарушения ритма и проводимости не зарегистрировано. Терапия продолжена в прежнем объеме. В возрасте 12 лет на ХМ-ЭКГ — нерегулярный синусовый ритм с частыми эпизодами синусовой брадиаритмии и синоатриальной блокады II степени. Для дальнейшего обследования вновь госпитализирована в кардиологическое отделение. По данным лабораторных исследований: функциональные пробы печени и почек в пределах нормы, креатинфосфокиназа (КФК) 324 Е/л (норма до 190 Е/л), N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 17,96 пг/мл. На ХМ-ЭКГ выявлен феномен укороченного интервала P–Q. На Эхо-КС ФВ 52%, дилатация левого желудочка (КДР 50 мм, КСР 37 мм), левое предсердие не увеличено, НМК I–II степени ЛХЛЖ.

Проведено молекулярно-генетическое исследование, обнаружена мутация в гене *MYH7* p.Ile201Thr в гетерозиготном состоянии. Данный вариант относится к патогенным, связан с развитием дилатационной кардиомиопатии и некомпактным миокардом левого желудочка. Амбулаторно проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием (см. рисунок, а). Межжелудочковая перегородка (МЖП) 5–5,2 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) 4 мм. КДР 5,1 см. Фракция выброса левого желудочка 50% (норма 50–76%). Конечный диастолический объем 106 мл. Ударный объем 53 мл. Конечный систолический объем 52 мл. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) 63 г. Отношение конечного диастолического объема к площади поверхности тела (КДО/ППТ) 81 мл/м² (норма 57–108 мл/м²). Отношение конечного систолического объема к площади поверхности тела (КСО/ППТ) 40 мл/м² (норма 16–42 мл/м²). Правый желудочек: толщина стенки 2–3 мм. ФВ правого желудочка 70% (норма 55–71%). Конечный диастолический объем 78 мл. Ударный объем 55 мл. Конечный систолический объем 22 мл. КДО/ППТ 59 мл/м² (норма 57–109 мл/м²). В режиме T2 отношение сигналов миокард/скелетная мышца 1,4 (норма до 1,8) — зон отека миокарда левого желудочка не выявлено. Левый желудочек: форма полости сферичная, от уровня базальных переднебоковых, всех средних и до апикальных сегментов передней/боковой/нижней стенок визуализируется двухслойная структура миокарда с внутренним некомпактным слоем с максимальным соотношением некомпактный/компактный (3,5/1), отношение масса некомпактного/масса компактного миокарда 32% (норма не более 20%), индекс массы некомпактного миокарда 18 г/м² (норма не более 15 г/м²), соотношение

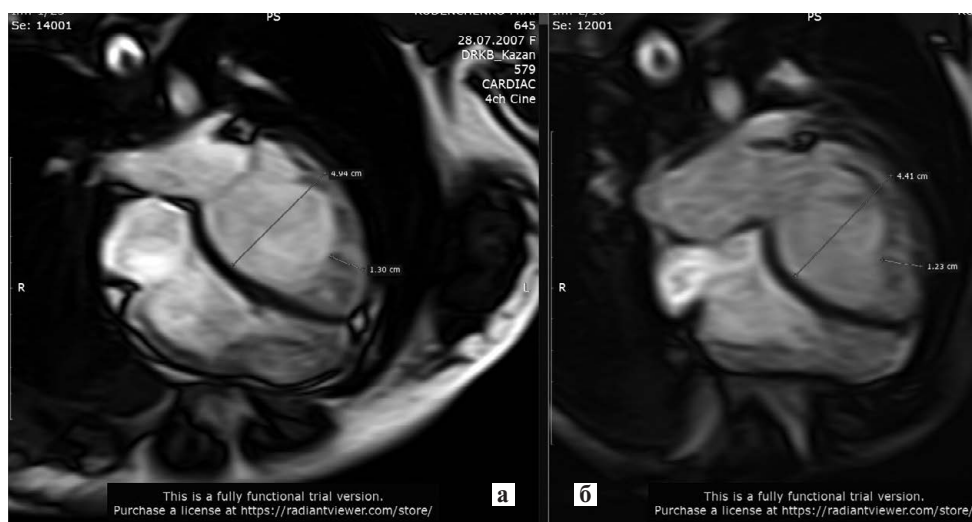


Рисунок. МРТ сердца: а – девочка М., 13 лет; б – девочка Е., 7 лет.
 Fig. MRI of the heart: a – girl M., 13 years; b – girl M., 7 years.

компактный/некомпактный 1:3,5 в диастолу (норма до 1:3). Заключение: МР-данные кардиомиопатии – некомпактный миокард левого желудочка, тромботические массы в полостях сердца не выявлены.

С учетом массоростовых показателей доза эналаприла увеличена до 5 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут. Однако через полгода появились жалобы на снижение артериального давления (АД), вялость, слабость; доза эналаприла была снижена до 2,5 мг/сут. С учетом артериальной гипотензии решено отказаться от бета-адреноблокаторов. В конце 2020 г. девочка находилась на стационарном лечении в детском кардиологическом отделении НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с диагнозом: кардиомиопатия первичная, смешанный фенотип, дилатационная кардиомиопатия, некомпактный миокард левого желудочка (мутация в гене *MYH7*), семейная форма хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–II. Единичная полиморфная одиночная желудочковая экстрасистолия. Митральная недостаточность I степени. Нарушение адаптации интервала Q–T к ЧСС. Аллергический риноконъюнктивит. Группа риска по аутоиммунному тиреоидиту. Транзиторная микрогематурия неясной этиологии. Аномалия мочевого системы: повышение подвижности почек. Киста (?) расширенная пирамидка (?) в правой почке. Увеличение объема левой почки. Хроническая болезнь почек I стадии. Была проведена коррекция терапии – увеличена доза эналаприла до 3,75 мг/сут, назначены карведилол в дозе 3,12 мг/сут, спиронолактон в дозе 50 мг/сут. Переносимость терапии удовлетворительная.

По рекомендации аллерголога решено проведение аллерген-специфической иммунотерапии, по согласованию с кардиологом карведилол был временно отменен. Через 20 мин после процедуры отмечено пресинкопальное состояние со снижением АД

до 70/50 мм рт.ст. Через некоторое время состояние стабилизировалось.

В данную госпитализацию девочка поступила для обследования. Активных жалоб не предъявляет. Физическое развитие по возрасту. Аускультативно тоны сердца ритмичные. ЧСС возрастная. По лабораторным данным: КФК 99 ед/л, NT-pro BNP 128,6 пг/мл. По данным ЭКГ, предсердный ритм, нерегулярный ЧСС 58–75 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД): среднее дневное АД 93/61 мм рт.ст., среднее ночное АД 82/51 мм рт.ст. Вариабельность систолического в течение суток и диастолического АД днем в пределах нормы. Гипотоническая нагрузка выявлена по САД: днем индекс гипотензии по САД 26%, ночью индекс времени гипотензии по САД 40%. По данным мониторинга определена тенденция к систолической артериальной гипотензии. Эхо-КС: признаки некомпактного миокарда левого желудочка. Выявлена дилатация левых отделов сердца (по Тейхольц: КДР 51 мм, КСР 32 мм, ФВ в базальных отделах 49%, в средних отделах 50%; по Симпсону: КДО 91 мл, КСО 45 мл, ФВ 49%). Левое предсердие 21 мм. Незначительное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. ХМ-ЭКГ: ЧСС средняя днем 73 уд/мин, средняя ночью 60 уд/мин. Циркадный ритм 1,22. Минимальная ЧСС 51 уд/мин во сне. Синусовый ритм со средней ЧСС 68 уд/мин, эпизодами миграции водителя ритма по предсердиям. Зарегистрировано 55 серий пауз, обусловленных синоатриальной блокадой II степени (во время сна) с длительностью R–R до 1,6 с. Средний интервал Q–Tс за сутки 458 мс, динамика Q–T в пределах нормы.

Проводилось лечение: эналаприл, карведилол, спиронолактон. Состояние в отделении оставалось стабильным, без прогрессирования признаков НК.

Терапия ХСН продолжена в прежнем объеме. Выписалась на амбулаторный этап наблюдения и лечения в стабильном состоянии.

Клинический случай 2. Девочка Е., 7 лет. Из анамнеза известно, что девочка болела частыми обструктивными бронхитами, пневмониями. Впервые заболевание выявлено в возрасте 1 год 7 мес, когда находилась на стационарном лечении по поводу пневмонии. При Эхо-КС обнаружены дилатация левых отделов сердца, недостаточность митрального клапана. В возрасте 1 года 9 мес впервые консультирована кардиологом в поликлинике ДРКБ; результаты Эхо-КС: ФВ 51%, КДР 40 мм, КСР 30 мм. Размер левого предсердия увеличен 22 мм. НМК I–II степени. ЛХЛЖ. По данным ЭКГ определялся синусовый ритм с ЧСС 108–116 уд/мин, ЭОС отклонена вправо.

Для дальнейшего обследования направлена на госпитализацию в кардиоревматологическое отделение ДРКБ. По данным Эхо-КС, снижена сократительная способность миокарда левого желудочка, дилатация левых отделов сердца. В крови антитела к миокарду – титр <1:10 (отрицательный). Выставлен диагноз: дилатационная кардиомиопатия с относительной НМК I–II степени, НК I. Назначена терапия: капотен, верошпирон, элькар, кудесан. Наблюдалась кардиологом, осуществлялась коррекция терапии (увеличение дозы верошпирона). Очередная госпитализация в возрасте 4,5 года для обследования и коррекции лечения. По лабораторным данным: повышение титра NT-pro BNP до 515,7 пг/мл, КФК 227 ед/л (норма до 190 ед/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 447 ед/л (норма до 437 ед/л). ХМ-ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 98 уд/мин. В ночное время эпизоды предсердного ритма, синоатриальной блокады II степени. Интервалы Q–T/Q–Tc в норме. Основной уровень функционирования синусового узла нормальный. Эхо-КС – незначительное снижение сократительной способности миокарда, ФВ 51%, дилатация левых отделов сердца (КДР 41,5 мм, КСР 30 мм), левое предсердие увеличено (18 мм). НМК I степени, ЛХЛЖ.

В возрасте 5,5 года проведено генетическое обследование. Выявлена мутация в гене *MYH7* p.Ile201Thr в гетерозиготном состоянии. Этот вариант является патогенным и связан с развитием дилатационной кардиомиопатии и некомпактным миокардом левого желудочка. МРТ сердца с контрастированием (см. рисунок, б): МЖП 3,5–4 мм, ЗСЛЖ 3,5 мм, КДР 4,6 см. ФВ ЛЖ 55%. Конечный диастолический объем 62 мл. Ударный объем 34 мл. Конечный систолический объем 28 мл. ММЛЖ 44 г. По данным отсроченного контрастирования LGE (late gadolinium enhancement): диффузные интрамуральные, субэпикардальные фиброзные изменения всех стенок левого желудочка. Левый желудочек: форма полости сферичная, от уровня базальных переднебоковых, всех средних и до апикальных сегментов передней,

боковой, нижней стенок визуализируется двухслойная структура миокарда с внутренним некомпактным слоем с максимальным соотношением некомпактного/компактного (3,3/1). Отношение масса некомпактного/масса компактного миокарда 35% (норма не более 20%). По критериям А. Jasquier (подход в диагностике некомпактного миокарда левого желудочка, при котором масса некомпактного миокарда оценивается как разница между общей массой и массой компактного миокарда), индекс массы некомпактного миокарда 22 г/м² (норма не более 15 г/м²). Отношение компактный/некомпактный 1:3,3 в диастолу (норма до 1:3), вовлечение базальных сегментов. Общее вовлечение сегментов 13 (17 сегментарная модель Американской кардиологической ассоциацией, АНА). Заключение: кардиомиопатия – некомпактный миокард левого желудочка.

Через 2 мес девочка находилась на стационарном лечении в детском кардиологическом отделении НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ с диагнозом: кардиомиопатия первичная, смешанный фенотип: дилатационная кардиомиопатия, некомпактный миокард левого желудочка (мутация в гене *MYH7*), семейная форма ХСН I–II степени. Незначительная венозная легочная гипертензия. Митральная недостаточность I степени. Удлинение интервала Q–Tc (вторичное?). Хронический обструктивный бронхит (аллергический). Дисгидроз (помфоликс). Эксфолиативный дерматит конечностей. Была проведена коррекция терапии: каптоприл продолжен в дозе 18,75 мг/сут, назначен карведилол (1,56 мг/сут) с последующим повышением дозы до 3,12 мг/сут, а затем через 2 нед рекомендовано повышение дозы до 6,25 мг/сут. Назначены спиронолактон в дозе 25 мг/сут, торасемид (1,25 мг/сут). Выписана в стабильном состоянии. Амбулаторно была повышена доза карведилола до 6,25 мг/сут. При этом отмечено ухудшение состояния – слабость, вялость, снижение АД, в связи с чем доза карведилола была снижена до 1,56 мг/сут.

В данную госпитализацию девочка поступила для обследования. Активных жалоб не предъявляет. Физическое развитие ниже среднего (масса 18 кг, рост 114 см). Аускультативно тоны сердца ритмичные. Систолический шум на верхушке. По лабораторным данным: КФК 107 ед/л, ЛДГ 350 ед/л, NT-pro BNP 314,3 пг/мл. По данным ЭКГ – миграция водителя ритма по предсердиям от предсердного до синусового ритма, ЧСС 70–103 уд/мин. Выраженное отклонение ЭОС вправо. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. СМАД: среднее дневное АД 96/61, среднее ночное 90/58. Эхо-КС: признаки некомпактного миокарда левого желудочка. Дилатация левых отделов сердца. Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. ХМ-ЭКГ: средняя ЧСС 92 уд/мин. Эпизоды миграции водителя ритма пре-

имущественно во время сна. Зарегистрирована единичная наджелудочковая эктопическая активность в виде 2 одиночных экстрасистол. Зарегистрирована 1 клинически значимая пауза за счет синоатриальной блокады с длительностью RR до 1,3 с. Проводилось лечение: каптоприл по 6,25 мг 3 раза, карведилол по 1,56 мг 2 раза, торасемид 1,25 мг 1 раз, спиронолактон по 12,5 мг 2 раза. Состояние в отделении оставалось стабильным, без прогрессирования признаков НК.

Заключение

Развитие медицины и усовершенствование методов визуализации позволяет выявить признаки некомпактного миокарда, а генетическое исследование помогает в дифференциальной диагностике трабекулярных изменений миокарда. У пациентов необходимо тщательно проанализировать семейный анамнез с охватом 3 поколений и более. Поражение 2 членов и более в семье наводит на мысль о семейной форме заболевания. При целенаправленном электрокардиографическом и эхокардиографическом обследовании практически здоровых родственником в 9–21% случаев обнаруживают признаки начальной

(доклинической) стадии дилатационной кардиомиопатии. Так, и наши девочки не предъявляли активных жалоб в связи с тем, что на ранних этапах заболевания протекает бессимптомно. Полученные после комплексного обследования результаты (наличие атриовентрикулярной блокады, снижение фракции выброса, увеличение КДР и КСР левого желудочка, увеличение объема левого желудочка по данным МРТ и плохая переносимость физических нагрузок во время велоэргометрии) дают основание для постановки диагноза дилатационной кардиомиопатии.

После выставленного диагноза родным сестрам, родителям было предложено провести обследование. Мама здорова. У отца девочек выявлены изменения на ЭКГ и Эхо-КС. На МРТ сердца выявлена дилатация левых отделов сердца и визуализируется двухслойная структура миокарда с внутренним некомпактным слоем с максимальным отношением некомпактный/компактный. В семье есть еще одна дочка. Жалобы отсутствуют, по данным генетического анализа, имеется мутация гена *MYH7*. Наличие заболевания у отца и 3 детей, бесспорно, доказывает семейный случай кардиомиопатии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Клинические рекомендации. Оказание медицинской помощи детям с кардиомиопатиями 2014; 4–10. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Clinical recommendation. Providing medical care to children with cardiomyopathies 2014; 4–10. (in Russ.)]
2. Lipshultz S.E., Cochran T.R., Briston D.A., Brown S.R., Sambatakis P.J., Miller T.L. et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol* 2013; 9: 817–848. DOI: 10.2217/fca.13.66
3. Wilkinson J., Landy D., Colan S., Towbin J., Sleeper L.A., Orav E.J. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. *Heart Fail Clin* 2010; 6(4): 401–413. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.05.002
4. Nugent A., Daubeney P., Chondros P., Carlin J.B., Cheung M., Wilkinson L.C. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639–1646
5. Dimas V.V., Denfield S.W., Friedman R.A. et al. Frequency of cardiac death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009; 104(11): 1574–1577. DOI: 10.1016/j.amjcard
6. Hersherberger R., Siegfried M. Update 2011: Clinical and Genetic Issues in Familial Dilated Cardiomyopathy. *JACC* 2011; 57(16): 1641–1649. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.015
7. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. М.: Медицина, 1987; 1: 436–437. [Belokon' N.A., Kuberger M.B. Diseases of the heart and blood vessels in children. Moscow: Meditsina, 1987; 1: 436–437. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Кольцевидная эритема и герпетические инфекции у детей

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Ring-shaped erythema and herpetic infections in children

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin, G.R. Khasanova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Экзантема у детей сопровождается различными заболеваниями. Нередко полиморфные элементы на коже возникают на фоне инфекционных заболеваний. До второй половины XX века детская классическая инфектология описывала у детей всего 6 заболеваний, протекающих с пятнистой и пятнисто-папулезной сыпью. В настоящее время известно, что более двух десятков экзантем у детей имеют «инфекционное начало». В статье рассмотрены 2 клинических наблюдения сравнительно редкой кольцевидной эритемы у пациентов 1 года 2 мес и 11 мес, ассоциированной с хроническими герпетическими инфекциями. Представлены фотодокументы динамики кожного процесса и лабораторных показателей на фоне противовирусной терапии.

Ключевые слова: дети, инфекции, экзантема, герпесвирусы, Эпштейна–Барр вирус (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7), лимфаденопатия.

Для цитирования: Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р. Кольцевидная эритема и герпетические инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 207–212. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-207-212

Exanthema in children accompanies various diseases. Often, polymorphic elements on the skin occur against the background of infectious diseases. Until the second part of the XXth century, children's classical infectology described only 6 diseases in children characterized by spotty and maculopapular rash. Now there are more than two dozen exanthemes in children with an “infectious origin”. The article considers 2 clinical cases of a relatively rare annular erythema in patients of 1 year 2 months and 11 months associated with chronic herpetic infections. The article presents photo documents of the dynamics of the skin process and laboratory parameters against the background of antiviral therapy.

Key words: children, infections, exanthema, herpesviruses, Epstein–Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpes virus 6 (HHV 6), human herpes virus 7 (HHV 7), lymphadenopathy.

For citation: Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Khasanova G.R. Ring-shaped erythema and herpetic infections in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 207–212 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-207-212

Экзантема, или сыпь, в педиатрии нередко служит одним из основных диагностических признаков инфекционного заболевания. Однако при всем разнообразии элементов сыпи число их ограничено и внешняя картина кожных покровов при многих болезнях бывает схожей [1]. Это заставляет врача проводить внимательный и подробный учет всех событий как предшествующих, так и сопровождающих сыпь в момент осмотра, т.е. осуществлять дифференциальную диагностику.

Инфекциониста и педиатра в его работе сопровождают два важных обстоятельства. Первое: осматривая ребенка, приходится определяться с диагнозом болезни достаточно быстро, т.е. практически сразу, во время осмотра. Этого требует необходимость про-

ведения комплекса противоэпидемических мероприятий, причем нередко с большим числом контактных лиц (что типично для современных дошкольных детских коллективов). Второе: к сожалению, результаты дополнительных, лабораторных исследований мало помогают врачу в постановке диагноза (по крайней мере, на момент осмотра), что заставляет его опираться в сложившейся ситуации только на знание закономерностей экзантемных процессов. Буквально до второй половины XX века детская классическая инфектология описывала у детей ограниченный перечень экзантем (всего 6) [2, 3], которые получили свое «номерное» обозначение. Все остальные высыпания в детской практике рассматривались чаще всего как проявления разного рода «вторичных», аллергических и псевдоаллергических реакций, как особенность реагирования на лекарственные препараты и пр. Таков был уровень лабораторной расшифровки этиологии болезни и понимания самого генеза феномена сыпи. Однако наши представления на этот счет изменились. Не менее двух десятков заболеваний, протекающих с экзантемой, имеют инфекционное начало. Даже не всегда зная о прямой причинно-следственной связи такого рода симптоматики с обнаруженным возбудителем, мировая практика называет эти явления ассоциированными [1].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-1362-0183
e-mail: ftkguzel@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0003-1050-9081.

Хасанова Гульшат Рашатовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-1733-2576
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Для ряда заболеваний характерно развитие кольцевидных элементов разных размеров с четко обозначенной гиперемизированной границей и условным разрешением в центре (нормальным, физиологическим окрасом этой зоны). К их типичным, но диагностически неспецифическим гистологическим признакам относят периваскулярный мононуклеарный клеточный инфильтрат в поверхностном слое дермы, который иногда распространяется в средние и глубокие слои. Эпидермис обычно не изменен либо в нем находят незначительные признаки спонгиоза. Самыми распространенными фигурными эритемами такого рода у детей являются кольцевидная центростремительная эритема и хроническая мигрирующая эритема, которые теперь обычно объединяют под общим термином «мигрирующая эритема». Высыпания могут иметь приступообразный характер, быстро образываясь и также быстро регрессируя [4].

По мнению П.Г. Хегера [5], кольцевидные эритемы наряду с односторонней латероторакальной экзантемой, лихеноидным параспориозом, розовым лишаем следует относить к числу так называемых параинфекционных экзантем. Этиология их точно не определена, но большинство исследователей сходятся на том, что это реактивный процесс у лиц с генетической предрасположенностью к подобного рода аллергическим реакциям или у лиц с инфекционными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологии [6, 7]. В ряде случаев кольцевидную эритему находили у пациентов с красной волчанкой и отдельными вариантами лейкоза. Кроме того, установлен ряд провоцирующих факторов, способных вызвать развитие болезни [5, 8]. Активное изучение данной проблемы ассоциировано с рядом диагностических и терапевтических (прежде всего) сложностей.

Тесная временная связь появления такого рода кожных изменений с длительной температурной реакцией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией может указывать на их герпетическую природу. Хорошо известно, что герпетические инфекции в силу пантропности возбудителей проявляются достаточно «пестрой» клинической симптоматикой, способностью к персистенции и латенции в инфицированном организме. Кроме того, нередко герпес-вирусы ассоциированы с различной соматической патологией [9, 10]. Мы приводим описания находившихся под нашим наблюдением пациентов с кольцевидной эритемой.

Клиническое наблюдение 1. Девочка 1 год 2 мес.

Жалобы при обращении в Клинико-диагностический кабинет Республиканской клинической инфекционной больницы Казани на высыпания на ногах, появившиеся около 3 мес назад. Элементы сыпи становятся то ярче, то бледнее, однако полностью не исчезают. По описаниям матери ребенка, все это сопровождается вялостью, снижением аппетита,

периодическим подъемом температуры тела до субфебрильной.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. На грудном вскармливании до 6 мес. Росла и развивалась соответственно возрасту. В возрасте 2 мес перенесла респираторную инфекцию. С 3 мес появились признаки атопического дерматита. В 6-месячном возрасте родители стали отмечать сухость и шелушение кожи в области икроножных мышц. Прививалась по индивидуальному графику.

Анамнез заболевания: за 2 мес до появления экзантемы родители девочки отмечали эпизоды подъема температуры тела до 38–38,5 °C продолжительностью 3–4 дня. Антибактериальную терапию не применяли, ребенок получал жаропонижающие средства. Первые элементы сыпи располагались на дистальных отделах нижних конечностей (единичные, с максимальным диаметром 2 см). По характеру сыпь была пятнисто-папулезной. Элементы периодически становились бледнее. Впрямую появление сыпи с температурной реакцией ребенка мать не связывала. Девочка по рекомендации врача получала энтеросорбенты, антигистаминные препараты (экзантема расценивалась как аллергическая), однако сыпь не исчезала. Более того, она стала распространяться центростремительно, постепенно захватывая и проксимальные отделы ног. Элементы становились крупнее, в центре их появлялась зона просветления (рис. 1). Через 2–2,5 мес элементы приобрели четкую кольцевидную форму с темным внешним контуром и просветлением в центре. В результате слияния появились элементы с полициклическими, «кружевными» контурами (рис. 2). Ребенок был неоднократно консультирован дерматологом, аллергологом, однако эффекта от назначенной терапии, со слов матери, не наблюдалось. Гематолог высказал мнение о васкулите на фоне вирусной инфекции, рекомендовал консультацию инфекциониста.



Рис. 1. Полиморфная (пятнисто-папулезная, кольцевидная) экзантема на нижних конечностях.

Fig. 1. Polymorphic (spotted-papular, ring-shaped) exanthema on the lower extremities.

Объективные параметры на момент осмотра при первичном обращении. На коже в проекции тыла голени с обеих сторон имеется мелкопластинчатое шелушение на фоне выраженной сухости. Обращает внимание феномен лимфаденопатии, преимущественно шейной группы с максимальным диаметром отдельных узлов 2 см, отмечена спленомегалия (селезенка выступала из-под края реберной дуги на 1,5 см). В других органах и системах отклонений не выявлено.

В анализах крови — лимфо- и моноцитоз при нормальном числе лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ. В биохимическом анализе крови — уровень аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в 2 раза выше нормы при неизменных уровнях аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего и прямого билирубина. В крови уровень ревматоидного фактора (РФ), антистрептолизина-О (АСЛО) не выходил за референсные значения, С-реактивный белок (СРБ) в 2 раза превышал норму. Сывороточный интерферон (ИФН), ИФН- α в пределах нормы; ИФН- γ ниже возрастной нормы в 2 раза. Уровни общего и специфических IgE не превышали референсных значений. Результаты повторного исследования сыворотки крови на антитела к гельминтам и кала на гельминтов и простейших отрицательные. Обследована на боррелиоз, парвовирусную инфекцию. Получены результаты: ДНК парвовируса B19 в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не обнаружена; IgM и IgG к парвовирусу B19 методом иммуноферментного анализа (ИФА) отрицательные; IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* методом ИФА не обнаружены. Уровень витамина D в крови 8 нг/мл.

С учетом продолжительности заболевания (5 мес), сочетанных проявлений лимфаденопатии, спленомегалии ребенок обследован на маркеры герпетических инфекций. Получены следующие результаты: методом ПЦР в крови обнаружены ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) 80 копий на 10^5 клеток; ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) 3981 копия на 10^5 клеток. В слюне методом ПЦР обнаружены ДНК ВГЧ-6 ($7,75 \cdot 10^3$ копий/мл); ЦМВ ($2,61 \cdot 10^5$ копий/мл). В моче методом ПЦР выявлена ДНК ЦМВ $2,14 \cdot 10^5$ копий/мл. Методом ИФА в сыворотке крови обнаружены IgG к ВГЧ-6 (коэффициент позитивности 5,9), индекс avidности IgG к ЦМВ 61%, IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов — 78%, IgM к ЦМВ не обнаружены. Маркеры Эпштейна—Барр вирусной (ЭБВ) инфекции также не обнаружены ни в одном обследованном локусе.

С учетом клинко-анамнестических данных, полученных лабораторных параметров ребенку установлен диагноз: реактивация смешанной формы хронической герпетической инфекции (вызванной ВГЧ-6 и ЦМВ); мононуклеозоподобный синдром. Кольцевидная эритема. Сопутствующее заболевание — гиповитаминоз D. Атопический дерматит.



Рис. 2. Экзантема на нижних конечностях на момент обращения в Клинико-диагностический кабинет Республиканской клинической инфекционной больницы Казани.

Fig. 2. Exanthema on the lower extremities at the time of treatment in the Clinical and diagnostic office of the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital of Kazan.

Была назначена комплексная терапия ацикловиром внутрь 500 мг/сут, витамином D 2000 МЕ/сут, гипоаллергенная элиминирующая диета, пробиотик. Через неделю на фоне терапии наметилась положительная динамика: сыпь стала бледнее, уменьшилось число элементов (рис. 3, 4). Через 2 мес терапии проведено динамическое исследование маркеров герпетических инфекций. В крови методом ПЦР ДНК герпесвирусов не обнаружена. В слюне методом ПЦР определена ДНК ВГЧ 6 1000 копий/мл, ЦМВ — $1,3 \cdot 10^5$ копий/мл, в моче — ДНК ЦМВ в количестве 26000 копий/мл. Других маркеров не выявлено. Принято решение продолжить терапию ацикловиром внутрь 500 мг/сут еще 20 дней. Кожные высыпания купировались через 50 дней терапии. В биохимическом анализе крови отклонений от возрастной нормы не зафиксировано, в клиническом анализе крови выявлен незначительный лимфоцитоз при нормальных значениях других показателей.

Через 3,5 мес после окончания лечения ацикловиром отмечался рецидив болезни с температурой тела $37-37,1^\circ\text{C}$, появлением сыпи, незначительного респираторного синдрома. При этом розеолезно-папулезные элементы бледно-розового цвета располагались только на дистальных отделах ног. Вновь назначен

терапия ацикловиром внутрь 500 мг/сут в течение 10 дней. Сыпь исчезла полностью к 4-му дню приема препарата, респираторные проявления купировались. За 6 мес наблюдения ребенок прибавил в массе 1,5 кг. В настоящее время (срок наблюдения 2 года) рецидивы экзантемы не отмечались.

Клиническое наблюдение 2. Девочка 11 мес.

Жалобы при обращении в детскую клинику «ЛУЧ» г. Набережные Челны на эпизоды повышения температуры до 38–38,3 °С.

Анамнез жизни: ребенок от первой, нормально протекавшей беременности, первых срочных родов. Находится на искусственном вскармливании с 6 мес.

Анамнез заболевания: с 7-месячного возраста практически каждый месяц у ребенка эпизоды подъема температуры до 38–38,3 °С, сопровождающиеся катаральным воспалением дыхательных путей. Из предоставленных результатов обследования ребенка выяснилось, что в возрасте 10 мес методом ПЦР в моче и слюне была обнаружена ДНК ЦМВ. В тех же локусах ДНК ЭБВ не обнаружена (качественный метод). Другие маркеры не исследовались. Педиатром был назначен десятидневный курс терапии интерфероном- $\alpha 2\beta$. В клиническом анализе крови отмечался выраженный относительный лимфоцитоз (80–90%).

Объективные параметры на момент осмотра при первичном обращении: на коже щек элементы шелушения, на других участках изменений не обнаружено. Умеренная лимфаденопатия шейной группы. Отклонений во внутренних органах не зафиксировано. Обследована для выявления маркеров герпетических инфекций. Получены следующие результаты: в крови методом ПЦР обнаружены ДНК ЭБВ $2,7 \cdot 10^2$ копий/мл и ДНК ВГЧ-6 – 34 копии/мл. ДНК ЦМВ в крови не обнаружена. В слюне выявлены ДНК ЭБВ – $1,5 \cdot 10^5$ копий/мл; ВГЧ-6 – $1,3 \cdot 10^3$ копий/мл; ЦМВ – $2,7 \cdot 10^5$ копий/мл; в моче – ДНК ЦМВ $6,4 \cdot 10^2$ копий/мл. В периферической крови относительный лимфоцитоз (72%). Обнаружены IgM к капсидному антигену ЭБВ; IgM к ЦМВ. В анализе крови АсАТ в 1,5 раза выше нормы, других отклонений от референсных значений не выявлено. Девочка обследована на наличие: ДНК парвовируса B19 в крови методом ПЦР; IgM и IgG к парвовирусу B19 методом ИФА; IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* методом ИФА; ДНК ВГЧ-7 методом ПЦР в крови и в смыве из ротоглотки; антител к антигенам гельминтов в сыворотке крови методом ИФА. Во всех исследованиях результаты были отрицательными.

С учетом полученных клинико-анамнестических и лабораторных данных ребенку установлен диагноз реактивации смешанной формы хронической герпетической инфекции (обусловленной ЭБВ, ВГЧ-6 и ЦМВ), моноклеозоподобный синдром. Сопутствующее заболевание: атопический дерматит. Была назначена терапия интерфероном- $\alpha 2\beta$



Рис. 3. Динамика экзантемы на нижних конечностях на фоне противовирусной терапии через 1 нед.

Fig. 3. Dynamics of exanthema on the lower extremities against the background of antiviral therapy in a week.



Рис. 4. Экзантема на нижних конечностях — уменьшение выраженности и количества элементов через 2 нед от начала противовирусной терапии.

Fig. 4. Exanthema on the lower extremities — a decrease in the severity and number of elements after 2 weeks from the start of antiviral therapy.

ректально. В результате лечения купировались эпизоды субфебрилитета, шейная лимфаденопатия, нормализовались показатели биохимического анализа крови. В периферической крови сохранялся незначительный лимфоцитоз. Маркеры герпетических инфекций в динамике выглядели следующим образом: в крови методом ПЦР ДНК ЭБВ, ВГЧ-6, ЦМВ не обнаружены. В слюне выявлена ДНК ВГЧ-6 – $6,3 \cdot 10^2$ копий/мл; ЦМВ – $2 \cdot 10^3$ копий/мл, ДНК ЭБВ не обнаружена; в моче – ДНК ЦМВ отсутствовала. Иммуноглобулины класса М к капсидному антигену ЭБВ и к антигенам ЦМВ – результат отрицательный. Через 5 мес (в возрасте 1 год 8 мес) отмечался эпизод повышения температуры тела в течение 2 дней с выраженной шейной лимфаденопатией. Использовали ибупрофен для купирования этих явлений. На 3-й день (на фоне нормальной температуры) на бедрах и ягодицах появились множественные элементы кольцевидной формы (рис. 5), в течение дня периодически полностью исчезающие, затем вновь появлявшиеся. Через 4 дня элементы исчезли бесследно. Были назначены дополнительные исследования: в крови и в смыве из ротоглотки обнаружена ДНК ВГЧ-7. По-видимому, первичное инфицирование ВГЧ-7 у ребенка в данном случае способствовало реактивации существующей хронической инфекции с появлением необычной экзантемы (кольцевидная сыпь).

Обсуждение

Правильность интерпретации наблюдаемых изменений на коже, учет всех составляющих болезненного процесса, способность быстро находить подтверждающие или исключающие диагноз признаки лежат в основе успешной работы инфекциониста и педиатра. Достаточно необычная внешне кольцевидная сыпь (эритема) – сравнительно нечастое явление в педиатрической практике. Тем не менее первое впечатление внешнего сходства с уртикариями, особенно в ситуациях, когда инфекционная причина неочевидна (нормальная температура тела, хорошее общее самочувствие, рецидивирующий характер появления такого рода элементов и т.п.), заставляет врача думать об аллергическом происхождении сыпи. В полной мере это исключить невозможно. Однако отсутствие зуда (столь характерного для крапивницы), других, в том числе лабораторных признаков аллергии (к примеру, повышенного сывороточного уровня IgE или эозинофилии), заставило нас в сложившейся ситуации искать иную или дополнительную причину этого явления. Следует отметить, что вирусные инфекции давно принято рассматривать в качестве триггера аллергического процесса. Однако своими примерами мы хотели обратить внимание на другое, а именно подчеркнуть значимость инфекционного процесса как вполне самостоятельной причины

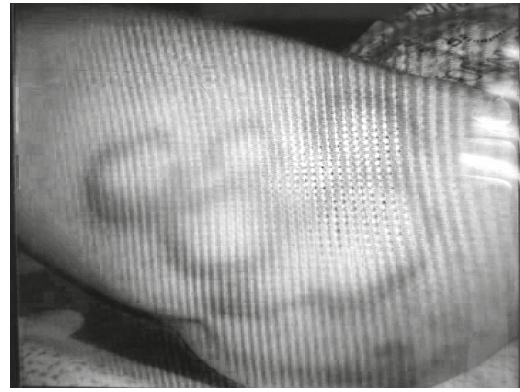


Рис. 5. Множественные кольцевидные элементы на бедрах и ягодицах.

Fig. 5. Multiple ring-shaped elements on the thighs and buttocks.

появления необычных кожных изменений, в том числе схожих с традиционными реакциями гиперчувствительности.

Было бы неправильным рассматривать кольцевидную эритему в первую очередь лишь как проявление хронической герпетической инфекции. Две самые частые (или даже самые главные!) причины такого рода сыпи – клещевой боррелиоз и парвовирусная инфекция. С них обычно начинается диагностический поиск. Современная лабораторная диагностика позволяет оперативно и (что не менее важно) достаточно определенно высказаться в пользу этих инфекций либо же исключить их (что и было сделано в нашем наблюдении). Как правило, кожные изменения у больных этими инфекциями сопровождаются сероконверсией (точнее, протекают на ее фоне). Поэтому серопозитивность с наличием специфических иммуноглобулинов позволяет уверенно говорить о диагнозе.

Современная эпидемиологическая обстановка должна настраивать врача в работе с пациентом на первоочередное исключение коронавирусной инфекции (даже в ситуациях с необычной экзантемой). Речь здесь не только об остром периоде COVID 19. Это и мультисистемный воспалительный синдром ребенка, и кавасаки-подобный вариант постковидного синдрома. Все большее разнообразие экзантемных и кожно-слизистых изменений мы наблюдаем при коронавирусной инфекции у заболевших детей. Работа в условиях эпидемии всегда следовала правилу: любое болезненное состояние в складывающихся обстоятельствах, скорее всего, связано с микроорганизмом, ответственным за массовую заболеваемость. Жизнь не раз подтверждала правоту этой позиции.

Наряду с новой коронавирусной инфекцией, второй по частоте причиной детских инфекционных экзантем в педиатрической практике стала герпетическая инфекция. Обозначая ее так, мы имели в виду все разнообразие этих возбудителей: от вируса простого герпеса до ВГЧ-8. Рецидивирующий вари-

ант хронического инфекционного процесса в форме мононуклеозоподобного синдрома, характерного практически для каждой из герпетических нозологий, стал частой причиной инфекционных и парainфекционных экзантем. В последние годы наши знания об этих инфекциях значительно выросли. Именно о герпетических инфекциях мы говорим

и в контексте рекуррентных респираторных заболеваний у детей. Представленные клинические примеры позволяют надеяться на то, что комплекс лабораторных и лечебных мероприятий в подобных случаях будет максимально широким, учитывающим возможную инфекционную, в том числе герпетическую природу кольцевидных эритем у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Накасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С.* Инфекционные экзантемы у детей. Практическая медицина 2015; 7(92): 26–31. [Nakassova M.N., Moxova O.G., Pozdeeva O.S. Infectious exanthema in children. Prakticheskaya meditsina 2015; 7(92): 26–31. (in Russ.)]
2. *Овсянников Д.Ю.* Дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных экзантем в детском возрасте. Педиатрия 2016; 95(2): 160–167. [Ovsyannikov D. Yu. Differential diagnosis of infectious and non-infectious exanthemas in childhood. Pediatriya 2016; 95(2): 160–167. (in Russ.)]
3. *Тарасова И.В.* Сыпи при аллергических и неаллергических болезнях: алгоритм дифференциальной диагностики. Аллергология и иммунология в педиатрии 2019; 1(56): 10–18. [Tarassova I.V. Rashes in allergic and non-allergic diseases: an algorithm for differential diagnosis. Allergologiya i immunologiya v pediatrii 2019; 1(56): 10–18. (in Russ.)]
4. *Скрипкина Ю.К., Бутова Ю.С., Иванова О.Л.* Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 896. [Skripkina Yu.K., Butova Yu.S., Ivanova O.L. Dermatovenereology. National leadership. Moscow.: GEOTAR-Media, 2011; 896. (in Russ.)]
5. *Хегер П.Г.* Детская дерматология. М.: БИНОМ, 2013; 648. [Xeger P.G. Pediatric Dermatology. Moscow: BINOM, 2013; 648. (in Russ.)]
6. *Ефанова Е.Н., Катанехова Л.Л., Русак Ю.Э., Камка Н.Н.* Кольцевидная эритема Дарье у ребенка на фоне вирусного гепатита А и шигеллезного бактерионосительства. Лечащий врач 2017; 11: 14–16. [Efanova E.N., Katanahova L.L., Rusak Yu.E., Kamka N.N. Ring-shaped erythema of Daria
- in a child against the background of viral hepatitis A and shigellosis carriage of bacteria. Lechashij vrach 2017; 11: 14–16. (in Russ.)]
7. *Сорокина Е.В.* Эритема кольцевидная центробежная Дарье, ассоциированная с активацией хронической инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae. Клиническая дерматология и венерология 2012; 6: 33–38. [Sorokina E.V. Erythema annular centrifugal Darrieus associated with activation of chronic infection caused by viruses of the Herpesviridae family. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2012; 6: 33–38. (in Russ.)]
8. *Масюкова С.А., Сорокина Е.В.* Особенности этиопатогенеза эритемы кольцевидной центробежной Дарье. Врач 2011; 1: 24–27. [Masyukova S.A., Sorokina E.V. Features of the etiopathogenesis of erythema of the annular centrifugal Daria. Vrach 2011; 1: 24–27. (in Russ.)]
9. *Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н.* Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(5): 174–178. [Fatkulmina, G.R., Anoxin V.A., Dzhafarova A.N. Disseminated herpetic infections in children at the present stage. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2015; 60(5): 174–178. (in Russ.)]
10. *Фаткуллина Г.Р., Скороходкина О.В., Сафина Ф.М., Мингазова Г.Ф.* Герпетические инфекции у детей, ассоциированные синдромы. Клиническое наблюдение. Журнал инфектологии 2019; 11(4): 161–165. [Fatkulmina G.R., Skorokhodkina O.V., Safina F.M., Mingazova G.F. Herpetic infections in children, associated syndromes. Clinical observation. Zhurnal infektologii 2019; 11(4): 161–165. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Диффузная В-клеточная лимфома у ребенка с ВИЧ-инфекцией

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, С.В. Халиуллина¹, И.В. Осипова², В.Ю. Шапиро², С.В. Петров¹,
И.Г. Идрисов³, А.Х. Булатова⁴, Ю.А. Раимова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова», Казань, Россия;

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Diffuse B-cell lymphoma in a child with HIV infection

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, S.V. Khaliullina¹, I.V. Osipova², V.Yu. Shapiro², S.V. Petrov¹,
I.G. Idrisov³, A.Kh. Bulatova^{2,4}, Yu.A. Raimova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Agafonova Republican Clinical Infectious Diseases Hospital;

⁴Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание случая диффузной В-клеточной лимфомы у ребенка с ВИЧ-инфекцией.

Результаты. У ребенка 16 лет с ВИЧ-инфекцией и генерализованной лимфаденопатией диагностирована диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, III стадия, ЦНС негативная. Диагноз был выставлен на основании результатов иммуногистохимического исследования биоптатов ткани лимфатических узлов подчелюстной и правой подмышечной области. Исследование в целях выявления маркеров активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 6-го типа, позволило исключить активную фазу заболеваний, которые служат основными инфекционными причинами лимфопролиферативного синдрома. На момент госпитализации пациент получал антиретровирусную терапию комбинированным препаратом эвиплера. РНК ВИЧ в крови не обнаружена, уровень лимфоцитов CD4 составил $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Была использована схема химиотерапии BFM, проведение которой сопровождалось положительной динамикой в виде нормализации температуры тела, уменьшения размеров лимфатических узлов.

Заключение. Приведенный случай показывает, что в диагностике лимфомы – основной неинфекционной причины лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ВИЧ-инфекцией, решающее значение имеет иммуногистохимическое исследование биоптатов ткани увеличенных лимфатических узлов.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, В-клеточная лимфома, иммуногистохимия.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Осипова И.В., Шапиро В.Ю., Петров С.В., Идрисов И.Г., Булатова А.Х., Раимова Ю.А. Диффузная В-клеточная лимфома у ребенка с ВИЧ-инфекцией. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 213–218. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–213–218

Objective. To describe the case of diffuse B-cell lymphoma in a child with HIV infection.

Results. A 16-year-old child with HIV infection and generalized lymphadenopathy was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma, stage III, negative central nervous system. The patient was diagnosed on the basis of the results of immunohistochemical study of biopsies of the tissue of the lymph nodes of the submandibular and right axillary region. The study in order to identify markers of active infection caused by the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human herpesvirus type 6, made it possible to exclude the active phase of diseases that are the main infectious causes of lymphoproliferative syndrome. At the time of hospitalization, the patient was treated with antiretroviral therapy of the combined drug Eviplera. There was no HIV RNA in the blood, the level of CD4 lymphocytes was $0.4 \cdot 10^9/\text{l}$. The BFM chemotherapy regimen was used, which was accompanied by positive dynamics in the form of normalization of body temperature, reduction in the size of lymph nodes.

Conclusion. This case shows that immunohistochemical examination of tissue biopsies of enlarged lymph nodes is of decisive importance in the diagnosis of lymphoma, the main non-infectious cause of lymphoproliferative syndrome in patients with HIV infection.

Key words: children, HIV-infection, B-cell lymphoma, immunohistochemistry.

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Osipova I.V., Shapiro V.Yu., Petrov S.V., Idrisov I.G., Bulatova A.Kh., Raimova Yu.A. Diffuse B-cell lymphoma in a child with HIV infection. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(5): 213–218 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–213–218

Лимфопролиферативный синдром – одно из проявлений ВИЧ-инфекции и классический признак поздних фаз оппортунистического процесса – лимфомы. В основе ее развития лежит злокачественный опухолевый рост, исходящий преимущественно из внекостномозговой лимфоидной ткани. Традиционно считается, что для подобного рода больных характерны так называемые В-клеточные (неходжскинские) лимфомы [1]. Более того,

риск их развития у ВИЧ-инфицированных взрослых по сравнению с общей популяцией выше примерно в 77 раз [2, 3]. В то же время у детей такого рода явления наблюдаются редко, что и стало поводом к описанию настоящего случая.

Формирование лимфомы – многофакторное явление, которое предполагает хроническую стимуляцию В-клеток онкогенными вирусами (чаще вирусом Эпштейна–Барр и вирусом герпеса человека

8-го типа), избыточную экспрессию антиапоптозных белков Bcl-2 и Bcl-6, нарушения регуляции процессов синтеза цитокинов [4–6] и др. Возникновение лимфомы напрямую связано с развивающейся иммуносупрессией [7]. Диагностика таких процессов представляет немалые трудности, и решающее значение имеют результаты гистологического (иммуногистохимического) исследования.

Приводим случай развития диффузной В-клеточной лимфомы у 16-летнего пациента с ВИЧ-инфекцией.

Клинический случай. Пациент В., 16 лет, поступил в Республиканскую клиническую инфекционную больницу им. профессора А.Ф. Агафонова 27.01.21 с жалобами на выраженную слабость, лихорадку, увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов, потерю 6 кг массы тела за последние 2 мес. Увеличение лимфатических узлов и периодические подъемы температуры тела отмечал с октября 2020 г. С 14.01.21 температура тела повышалась ежедневно. В числе перенесенных заболеваний – острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа, вирусный гепатит А, острые кишечные инфекции. Как ВИЧ-инфицированный состоит на учете с 2015 г.

Состояние при госпитализации средней тяжести за счет проявлений интоксикации, истощения. Температура тела 37,6 °С. Рост 168 см, масса тела 46 кг. Сознание ясное, менингеальные знаки отрицательные, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы физиологической окраски, без сыпи. В зеве умеренно выраженная гиперемия

миндалин, задней стенки глотки. Периферические лимфатические узлы увеличены: подчелюстные до 1,5 см, тонзиллярные и подмышечные – до 3 см, заднешейные – до 2 см, подвижные, безболезненные, не спаяны с подкожной клетчаткой. Дыхание проводилось по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания 17 в минуту, SpO₂ 98%. Тоны сердца ритмичные, ясные. Частота сердечных сокращений 110 в минуту, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, селезенка – на 1 см.

В общем анализе крови на 2-й день госпитализации: эритроцитов $4,37 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 114 г/л, лейкоцитов $4 \cdot 10^9/л$, нейтрофилов: палочкоядерных 2%, сегментоядерных 74%, базофилов 1%, эозинофилов 0, моноцитов 6%, лимфоцитов 17%, тромбоцитов $155 \cdot 10^9/л$, СОЭ 60 мм/ч. В общем анализе мочи: относительная плотность 1,025, pH 6,0, белок не определяется, лейкоцитов 2–4 в поле зрения. В биохимическом анализе крови (2-й день госпитализации): общий билирубин 10,8 ммоль/л, прямой 3,8 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 174,4 ед/л, аспартатаминотрансфераза 217,6 ед/л, лактатдегидрогеназа 745,3 ед/л, ферритин 644,8 нг/мл, общий белок 56,9 г/л, глюкоза 6,1 ммоль/л, мочевины 2,8 ммоль/л, креатинин 44 мкмоль/л, С-реактивный белок 162,4 мг/л.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) визуализированы «пакеты» лимфатических узлов шеи пониженной эхогенности, без усиления в них кровотока, размерами в подчелюстной области слева 43×21 мм, справа – 32×15 мм, в заушной области – 30×13 мм; множественные подключичные лимфатические узлы размерами 20×12 мм слева и 6×3 мм справа, паховые лимфатические узлы размерами 23×16 мм слева и 26×18 мм справа; в воротах печени и селезенки – множественные лимфатические узлы с максимальным размером 25×12 и 22×9 мм соответственно. По данным УЗИ органов брюшной полости, увеличение размеров печени (правая доля 146 мм, левая 66 мм, хвостатая 23 мм) однородной эхоструктуры; внутрипеченочные желчные протоки не расширены, желчный пузырь размерами 65×11 мм, содержимое гомогенное, общий желчный проток 2 мм; селезенка размерами 164×50 мм, эхоструктура однородная.

Проведено исследование крови на маркеры герпесвирусных инфекций и вирусных гепатитов: ДНК вирусов Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса 6-го типа (ВГЧ-6), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также HbsAg, анти-HbсoгAgи анти-HCV не обнаружены. Проведено количественное определение в крови РНК ВИЧ и лимфоцитов CD4+: РНК ВИЧ не обнаружена, уровень лимфоцитов CD4 составил $0,4 \cdot 10^9/л$. На момент госпитализации пациент получал антиретровирусную терапию комбинированным препаратом эвиплера (релпивирина 25 мг, тенофовира 300 мг и этрицитабина 200 мг).

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович – д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9013-4402
e-mail: khalit65@yandex.ru

Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1050-9081

Халиуллина Светлана Викторовна – д.м.н., проф., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7763-5512

Петров Семен Венедиктович – д.м.н., проф. кафедры общей патологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2480-9675

Раимова Юлия Алексеевна – врач-ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6167-1882

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Осипова Ильяса Вагизовна – врач-гематолог, зав. отделением гематологии Детской республиканской клинической больницы

Шапиро Валерий Юрьевич – врач-гематолог, зав. отделением гематологии Детской республиканской клинической больницы
420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Идрисов Ильдар Газимович – врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова
420140 Казань, пр. Победы, д. 83

Булатова Асия Халитовна – асп. кафедры инфекционных болезней Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-6167-1882

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

С учетом продолжительности лимфопролиферативного синдрома (более 3 мес) на фоне ВИЧ-инфекции, стойкой лихорадки и потери более 10% массы тела, отсутствия в крови маркеров активной герпетической инфекции, обусловленной ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6, возникло предположение об онкологическом процессе. Для дальнейшего обследования и лечения 3.02.21 паци-

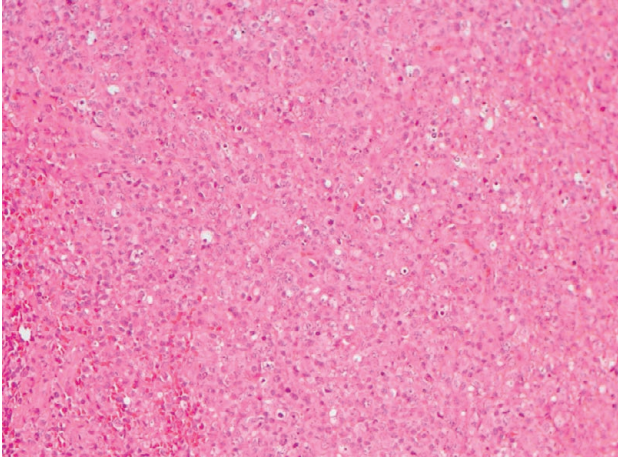


Рис. 1. Обзорная микроскопия. Диффузный пролиферат из среднего и крупного размера лимфоцитов (преимущественно центробластов с овальными или круглыми ядрами и одним или двумя ядрышками) с умеренным полиморфизмом, со скудной, слабо базофильной цитоплазмой. Инфильтрат полностью замещает ткань лимфатического узла. Видны редкие макрофаги со светлой цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Fig. 1. Review microscopy. Diffuse proliferate of medium- to large-sized lymphocytes (mostly centroblasts with oval or round nuclei and one or two nucleoli) with moderate polymorphism, with scanty, weakly basophilic cytoplasm. The infiltrate completely replaces the lymph node tissue. Rare macrophages with light cytoplasm could be seen. Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$.

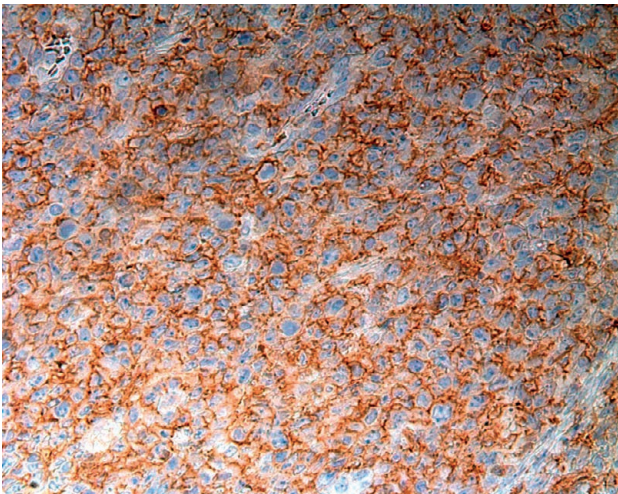


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция на CD45-общий лейкоцитарный антиген. Видна мембранная окраска всех опухолевых клеток. Ядра окрашены гематоксилином. Ув. 400.

Fig. 2. Immunohistochemical reaction for CD45-general leukocyte antigen. Membrane staining of all tumor cells is visible. The nuclei are stained with hematoxylin. $\times 400$.

ент был переведен в Детскую республиканскую клиническую больницу с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 4А стадия. Генерализованная лимфаденопатия. Лимфома?

Проведена биопсия ткани лимфатических узлов подчелюстной и правой подмышечной области (03.02.21). При иммуногистохимическом исследовании пунктата выявлена ОЛА-, CD20- и PAX-5-позитивная равномерная реакция в опухолевых клетках; CD3-, MPO-, CD38-позитивны в редких реактивных клетках, CD30-отрицателен (рис. 1–4). Индекс Ki-67

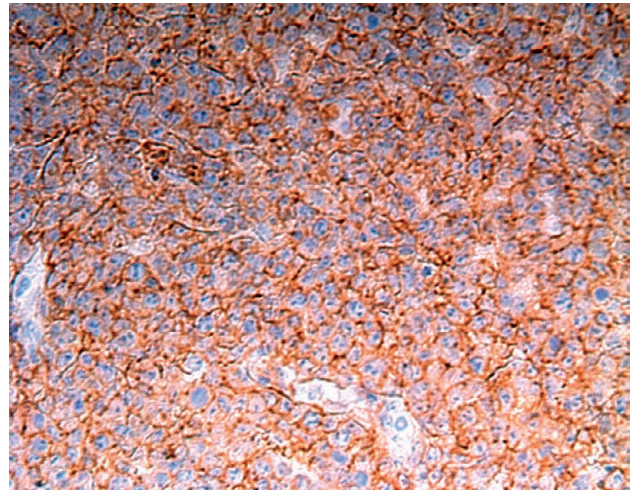


Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция на CD20-антиген зрелых В-лимфоцитов. Видна равномерная мембранная реакция во всех опухолевых клетках. Ядра окрашены гематоксилином. Ув. 400.

Fig. 3. Immunohistochemical reaction to the CD20 antigen of mature B-lymphocytes. Uniform membrane reaction is visible in all tumor cells. The nuclei are stained with hematoxylin. $\times 400$.

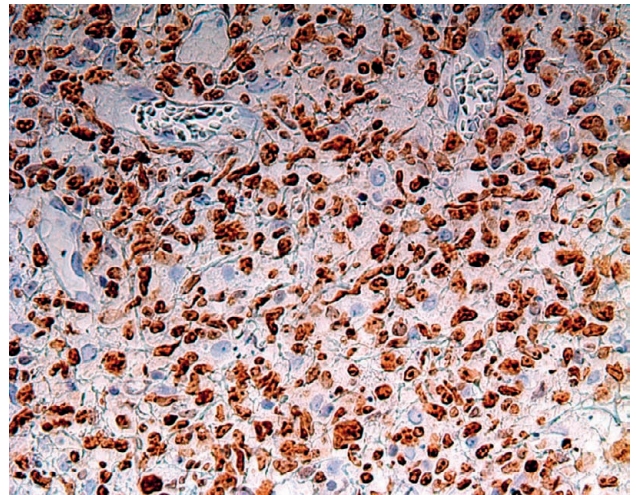


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция на маркер пролиферации Ki-67. Определяется высокий индекс пролиферации (около 80%), неравномерно по срезу. Видна яркая ядерная реакция во всех пролиферирующих клетках. Ядра слабо окрашены гематоксилином. Ув. 400.

Fig. 4. Immunohistochemical reaction to the proliferation marker Ki-67. A high proliferation index (about 80%) is determined, unevenly along the cut. Bright nuclear reaction is visible in all proliferating cells. The nuclei are weakly stained with hematoxylin. $\times 400$.

составил 80%. Заключение: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Для исключения поражения центральной нервной системы 06.02.21 выполнена люмбальная пункция: ликвор прозрачный, вытекал редкими каплями, количество клеток составило 6/мм³, уровень белка 0,31 г/л.

Спиральная компьютерная томография (КТ) легких с контрастированием проведена 11.02.21 (рис. 5). Выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов (передних паратрахеальных до 11×12 мм, паракаральных до 13×19 мм, бифуркационных до 10×20 мм), над- и подключичных — до 28×20 мм, подмышечных — до 53×72 мм с зонами распада, более выражено справа.

Спиральная КТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастированием выполнена 15.02.21 (рис. 6). Выявлены множественные узловые образования, округлой формы, изоденсивные, с четкими контурами. В области ворот печени обнаружены узлы размерами 49×54 мм, в проекции ренальных узлов слева — 19×19 мм и мелкие до 8 мм; поясничные парааортальные узлы слева — 14×9 мм, и множественные до 7 мм, у нижней полой вены справа — до 14 мм и множественные до 8 мм; узлы за поясничными мышцами: справа — 20×13 и 10 мм, слева — 8 мм; справа у передней поверхности поясничной мышцы — 32×34 мм, слева — 20 мм; слева и справа по ходу подвздошных сосудов множественные узлы размерами до 20 мм; в подвздошных ямках: справа — 65×30 мм, слева — 53×33 мм. Выявлено увеличение размеров печени за счет правой доли — до 194 мм, при этом структура органа без очаговых изменений, контуры ровные, внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Обнаружено расширение портальной вены до 16 мм, ветвей — до 13 мм, увеличение селезенки: размеры ее составили 120×65 мм, контуры ровные, структура однородная, селезеночная вена расширена до 13 мм.

Проведена спиральная КТ головы с контрастированием (18.02.21): очагов патологической плотности, патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Отмечено умеренное и диффузное снижение плотности вещества мозга со снижением дифференциации серого и белого вещества.

На основании результатов обследования установлен диагноз: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, III стадия, ЦНС негативная. ВИЧ-инфекция, IVA стадия, генерализованная лимфаденопатия.

Лечение диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы осуществлялось по протоколу BFM (Berlin-Francfurt-Munster Groupe). Назначены курсы антибактериальной терапии препаратами цефтриаксон, меропенем и ванкомицин, а также противогрибковым препаратом вориконазол. С началом химиотерапии провели смену противовирусной терапии ВИЧ-инфекции с эвиплеры на тивикай (ламивудин 300 мг, тенофовир 300 мг и долутегравир 50 мг).

После 2 курсов химиотерапии периферические лимфатические узлы у ребенка уменьшились до диаметра 1,5 см, температура тела нормализовалась. Проведена повторная КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастированием. Спиральная КТ легких с контрастированием (от 25.03.21): на серии томограмм по сравнению с томограммами от 11.02.21 отмечается положительная динамика; ранее определявшиеся увеличенные внутригрудные лимфатические узлы и лимфатические узлы в проекции вилочковой железы уменьшились в размерах; паратрахеальный, бронхопульмональный лимфатические узлы в диаметре до 6 мм, бифуркационный — 4 мм. Спиральная КТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастированием (от 29.03.21): по сравнению с предыдущим исследованием

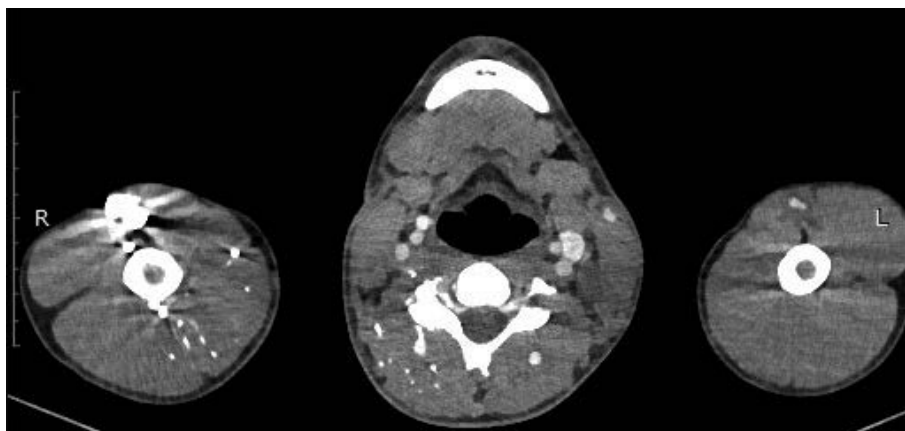


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 11.02.21. Заключение: лимфаденопатия внутригрудных, подмышечных, над- и подключичных лимфатических узлов, лимфатических узлов забрюшинного пространства и брюшной полости.

Fig. 5. Computer tomography of the chest organs from 11.02.21. Conclusion: lymphadenopathy of intrathoracic, axillary, supra- and subclavian lymph nodes, retroperitoneal and abdominal lymph nodes.

дованием от 15.02.21 определяется положительная динамика в виде уменьшения числа и размеров патологических гиподенсивных узловых образований брюшной полости и забрюшинного пространства. Максимальные аксиальные размеры узла, расположенного в проекции ворот печени, составили 20×24 мм. Остальные узлы, расположенные забрюшинно вдоль аорты, почечных сосудов и сосудов в полости малого таза, паховой области, множественные, мелкие, размерами до 4–5 мм. Печень в динамике с уменьшением размеров правой доли до 165 мм, с четкими ровными контурами, однородной структуры. Селезенка с четкими ровными контурами, с однородной структурой, в размерах умеренно увеличена — вертикальный размер 130 мм.

В настоящее время лечение продолжается.

Обсуждение и заключение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома — самый распространенный вариант лимфопролиферативных опухолевых заболеваний взрослых, однако в возрасте до 18 лет частота ее не превышает 8–10% [8]. Клинические проявления разнообразны и часто неспецифичны, определяются первичной локализацией и распространенностью опухоли, а также наличием или отсутствием В-симптомов (температура тела выше 38 °С более 3 дней без признаков воспаления, ночной профузный пот, похудание на 10% массы тела за последние 6 мес) [8]. В большинстве случаев ВИЧ-ассоциированные лимфомы локализуются экстранодально (в пищеварительном тракте, центральной нервной системе, печени и костном мозге), у 1/3 больных — в лимфатических узлах [9]. В приведенном случае у пациента развились характерные симптомы (лихорадка, похудание) с типичным лимфопролиферативным синдромом, гепатоспленомегалия. Обследование ребенка на маркеры активной инфекции ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 позволило исключить активную фазу заболеваний, которые служат основными инфекционными причинами лимфопролиферативного синдрома.

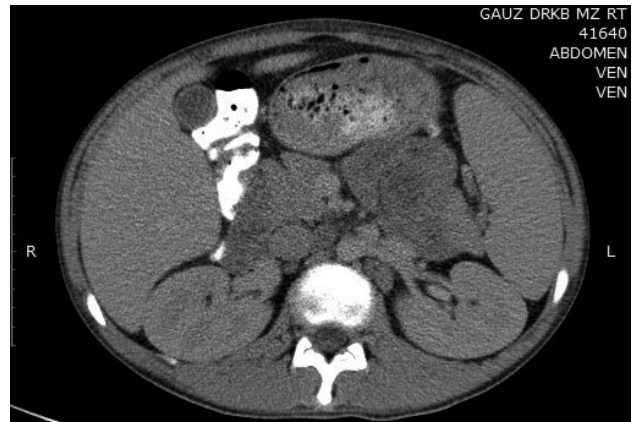


Рис. 6. Компьютерная томограмма брюшной полости от 15.02.21. Заключение: множественные узловые образования брюшной полости, забрюшинного пространства, полости таза, паховой области.

Fig. 6. Computer tomography of the abdominal cavity from 15.02.21. Conclusion: multiple nodular masses of the abdominal cavity, retroperitoneal space, pelvic cavity, inguinal area were revealed.

Внедрение в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) привело к снижению частоты развития лимфом и увеличению продолжительности жизни больных. При этом продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-лимфомами увеличилась с 6 до 21 мес [10]. Однако лимфомы по-прежнему — одна из причин смерти при ВИЧ-инфекции [7]. В целом злокачественные новообразования составляют примерно 1/3 всех причин смерти у пациентов с ВИЧ-инфекцией [1]. Современные схемы терапии В-лимфом основаны на сочетании химиотерапии с ВААРТ. В приведенном случае использована схема химиотерапии BFM, проведение которой сопровождалось положительной динамикой в виде нормализации температуры тела, уменьшения размеров лимфатических узлов. Несмотря на серьезный прогноз при ВИЧ-ассоциированных лимфомах, своевременная диагностика и начало терапии остаются ключевыми факторами, влияющими на продолжительность жизни больных с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Morlat P., Roussillon C., Henard S., Salmon D., Bonnet F., Cacoub P. et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014; 28: 1181–1191. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000222
2. Patel P., Hanson D.L., Sullivan P.S., Novak R.M., Moorman A.C., Tong T.C. et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med* 2008; 148: 728–736. DOI: 10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005
3. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2
4. Grogg K.L., Miller R.F., Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1365–1372. DOI: 10.1136/jcp.2007.051953
5. Мисюрин А.Е., Мисюрин В.А., Барях Е.А., Ковригина А.М., Кравченко С.К. Роль экспрессии генов с-MYC, BCL2 и BCL6 в патогенезе диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клиническая онкогематология* 2014; 7(4): 512–521. [Misyurina A.E., Misyurin V.A., Baryakh E.A., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K. The role of gene expression c-MYC, BCL2 and BCL6 in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya* 2014; 7(4): 512–521. (in Russ.)]

6. Msimang M.Z., Ramdial P.K., Kuppusamy J.B., Nargan K. AIDS-Associated Pediatric High Grade B-cell Lymphoma with MYC and BCL2 Translocations. *J AIDS Clin Res* 2017; 8: 11
7. Meister A., Hentrich M., Wyen C., Hübel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol* 2018; 101: 119–126. DOI: 10.1111/ejh.13082
8. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. Клинические рекомендации. М., 2020; 520. [Aggressive non-follicular lymphomas – diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma. Clinical guidelines. Moscow, 2020; 520. (in Russ.)]
9. Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Ковригина А.М. и др. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы. Клиническая онкогематология 2014; 7(3): 264–277. [Pivnik A.V., Tumanova M.V., Seregin N.V. Parhomenko Y.G., Tishkevitch O.A., Kovrigina A.M. et al. Lymphomas in HIV-infected patients: a literature review. *Klinicheskaya onkogematologiya* 2014; 7(3): 264–277. (in Russ.)]
10. Besson C., Goubar A., Gabarre J., Rozenbaum W., Pialoux G., Châtelet F.P. et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 2339–2344. DOI: 10.1182/blood.v98.8.2339

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Идиопатический гемосидероз легочной ткани

Д.И. Садыкова^{1,2}, Т.П. Макарова^{1,2}, А.Р. Шакирова², Р.М. Сайфуллина², Р.Д. Сайфиева¹,
Д.Р. Хуснутдинова², З.Р. Хабибрахманова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Idiopathic hemosiderosis of the lung tissue

D.I. Sadykova^{1,2}, T.P. Makarova^{1,2}, A.R. Shakirova², R.M. Sayfullina², R.D. Sayfieva¹,
D.R. Khusnutdinova², Z.R. Khabibrakhmanova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Идиопатический гемосидероз легочной ткани — редкое заболевание с поражением легких, вызванное массивным кровоизлиянием в легочную ткань, с депонированием в ней железосодержащего гемосидерина. Встречается преимущественно в детском возрасте. В статье описан клинический случай идиопатического гемосидероза легочной ткани у ребенка 3 лет 11 мес. Девочка наблюдалась по поводу анемии неясной этиологии, неоднократно лечилась в стационаре, в том числе получала переливания эритроцитарной массы. В дальнейшем к анемическому синдрому присоединился респираторный синдром. Необходимо отметить, что правильно собранный анамнез, своевременная диагностика заболевания и назначение иммуносупрессивной терапии дают возможность предотвратить быстрое прогрессирование процесса и развитие осложнений, в том числе и пневмосклероза.

Ключевые слова: дети, гемосидероз легких, гемосидерин, интерстициальные заболевания, диагностика, лечение.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Шакирова А.Р., Сайфуллина Р.М., Сайфиева Р.Д., Хуснутдинова Д.Р., Хабибрахманова З.Р. Идиопатический гемосидероз легочной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 219–222. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-219-222

Idiopathic hemosiderosis of lung tissue is a rare disease with lung damage caused by massive hemorrhage into the lung tissue, with iron-containing hemosiderin deposition. Mainly it occurs in childhood. The article describes the clinical case of idiopathic hemosiderosis of lung tissue in a 3 years 11 months old child. The girl was observed for anemia of unclear etiology, she was repeatedly treated at a hospital and received erythrocyte transfusions. In the future, respiratory syndrome joined the anemic syndrome. It should be noted that a correctly collected anamnesis, timely diagnosis of the disease and the appointment of immunosuppressive therapy make it possible to prevent the rapid progression of the process and the development of complications, including pneumosclerosis.

Key words: children, hemosiderosis of the lungs, hemosiderin, interstitial diseases, diagnosis, treatment.

For citation: Sadykova D.I., Makarova T.P., Shakirova A.R., Sayfullina R.M., Sayfieva R.D., Khusnutdinova D.R., Khabibrakhmanova Z.R. Idiopathic hemosiderosis of the lung tissue. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66(5): 219–222 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-219-222

Идиопатический гемосидероз легких относится к группе интерстициальных болезней легких, которые характеризуются поражением респираторных отделов легочного интерстиция с развитием воспаления (альвеолиты) и фиброза с исходом в «сотовое легкое», что клинически проявляется прогрессирующей дыхательной недостаточностью и преобладанием рестриктивных нарушений [1]. Заболевание впервые было описано в 1960 г. под названием «бурая индурация легких». Разные авторы представляли это заболевание под различными названиями: бурая индурация легких, легочная гемосидеротическая анемия, синдром

Целена–Геллерстедта, «железное легкое», прогрессирующая пневмогеморрагическая анемия [2]. Распространенность составляет, по данным различных авторов, от 0,24 до 1,23 на 1 млн населения [1, 3–6].

До настоящего времени не существует единого мнения об этиологии и патогенезе заболевания. Есть мнения относительно врожденных нарушений структуры, повышенной проницаемости сосудистой стенки легочных капилляров, наличия аномальных анастомозов между бронхиальными артериями и легочными венами, которые могут привести к нарушениям местного кровотока и диапедезным кровоизлияниям

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548
email: sadykovadi@mail.ru

Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Сайфиева Регина Дамировна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Хабибрахманова Зульфия Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной

педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2701-1079

420012 Казань, ул. Бултерева, д. 49

Шакирова Алмазия Раисовна — врач-гастроэнтеролог, диетолог, зав. педиатрическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9975-3632

Сайфуллина Резеда Мунавировна — врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы

Хуснутдинова Динара Рафаиловна — врач-педиатр пульмонологического отделения Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

в легочную паренхиму; не исключается наследственная предрасположенность [7]. О возможном иммунопатологическом характере заболевания свидетельствует ответ на терапию глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами, а также синдром Гейнера — идиопатический гемосидероз легких с повышенной чувствительностью к белку коровьего молока [3].

Клиническая картина идиопатического гемосидероза легких у детей включает повторяющиеся приступы одышки и кашля, изначально чаще всего непродуктивного. На более поздних сроках развивается кровохарканье. Единственными симптомами у детей могут быть отставание в физическом развитии и железодефицитная анемия [4, 5, 8, 9]. Диагностически значимым является обнаружение сидерофагов в мокроте или трахеальном аспирате, а также в ряде случаев в промывных водах желудка [6, 10–12]. Исследование функции внешнего дыхания обнаруживает преимущественно рестриктивные нарушения вентиляции [7]. Рентгенологическая картина вариабельна от понижения прозрачности легочных полей и появления множественных мелкоочаговых теней до возникновения крупных инфильтратоподобных теней [5, 7]. Характерными особенностями рентгенологической картины является внезапное возникновение и сравнительно быстрая обратная динамика. Частые обострения заболевания приводят к развитию интерстициального пневмосклероза [2, 13, 14].

Лечение больных гемосидерозом предполагает назначение кортикостероидных препаратов, при неэффективности — цитостатических лекарственных средств (азатиоприн, циклоспорин А). По данным М.М. Saeed и соавт. [4], обобщивших опыт наблюдения за 17 детьми, страдающими идиопатическим гемосидерозом легких, пятилетняя выживаемость превышает 80%. Осложнения идиопатического гемосидероза легких — профузное легочное кровотечение, закупорка бронхов кровью, аспирационная пневмония, рецидивирующий пневмоторакс, инфаркт-пневмония на фоне выраженной дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, присоединение туберкулезной инфекции [2]. Профилактика идиопатического гемосидероза в настоящее время не разработана [1, 14].

Клинический случай. Под нашим наблюдением находилась девочка И. в возрасте 3 лет 11 мес. Девочка поступила экстренно в педиатрическое отделение с жалобами на бледность кожи, выраженную слабость, хрипящее дыхание. Определено снижение сатурации кислорода до 71%. В общем анализе крови: эритроциты (Er) — $3,03 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин (Hb) — 79 г/л, ретикулоцитоз 8,69%. По данным компьютерной томографии легких (КТ), диффузное поражение легких в виде множества сливных акинарных очагов уплотнения на фоне выраженного уплотнения ретикулярной ткани. Косвенные признаки возможного кровоизлияния. По тяжести состояния госпитализирована сразу в реанимационное отделение.

Из анамнеза заболевания известно, что анемический синдром выявлен впервые в возрасте 2 лет. В возрасте 2 лет 4 мес направлена на стационарное лечение в педиатрическое отделение с диагнозом: анемия железодефицитная, тяжелой степени. При поступлении выявлена гипохромная анемия с уровнем Hb 48 г/л, ретикулоцитоз 2,55%, по данным биохимического анализа крови — уровень билирубина в норме, проба Кумбса отрицательная, снижение уровня железа до 4,87 мкмоль/л, ферритина до 21 нг/мл, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) до 70 мкмоль/л. Проведена фиброгастро-дуоденоскопия (ФГДС) — источник кровотечения не выявлен. В день поступления проведено переливание эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ). С повышением уровня Hb до 97 г/л ребенок выписан домой.

В возрасте 2 лет 5 мес поступила на лечение в кардиохирургическое отделение с диагнозом: дефект предсердно-желудочковой перегородки, неполная форма. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) вторичный. Легочная гиперволемия. Недостаточность кровообращения (НК) IIА. Проведена операция — радикальная коррекция неполной формы атриовентрикулярной (АВ) коммуникации в условиях искусственного кровообращения. При выписке уровень Hb 132 г/л. После выписки рекомендован прием капотена, верошпирона, аспирина. В течение месяца уровень Hb сохранялся в норме.

В возрасте 2 года 7 мес ребенок находился на лечении в педиатрическом отделении с диагнозом: анемия, тяжелой степени. Лямблиоз кишечника. При поступлении Hb 34 г/л. Общий билирубин 24 мкмоль/л. Проводилась ферротерапия. При выписке уровень Hb 73 г/л. Амбулаторное продолжение ферротерапии — без эффекта.

В связи с прогрессированием анемического синдрома и присоединением респираторного синдрома девочка направлена на лечение в педиатрическое отделение с диагнозом: гемолитическая анемия тяжелой степени, смешанной этиологии. Дефект предсердно-желудочковой перегородки, неполная форма. ДМПП вторичный. Состояние после оперативного лечения — радикальная коррекция неполной формы АВ-коммуникации в условиях искусственного кровообращения. Пневмония очаговая внебольничная, острое течение, ДН 0. При поступлении — жалобы на вялость, выраженную бледность кожи, слизистых оболочек. По результатам обследования в общем анализе крови — лейкоциты $5,7 \cdot 10^9/л$, эритроциты $2,21 \cdot 10^{12}/л$, Hb 57 г/л, тромбоциты $358 \cdot 10^9/л$, лимфоциты 51%, моноциты 7%, нейтрофилы 40%, ретикулоциты 12%, СОЭ 13 мм/ч. В миелограмме — недифференцированные бластные клетки 3,0%. Отношение лейко/эритро = 1,48/1. Пунктат костного мозга среднеклеточный, полиморфный. Эритроидный росток расширен с умеренными признаками диспоэза. Мегакариоциты в достаточном

количестве. В биохимическом анализе крови — альбумины 41,8 г/л, общий белок 58,3 г/л, глюкоза 5,15 ммоль/л, общий билирубин 27,5 мкмоль/л, прямой 7,5 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) 7 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) 31 ед/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП) 10 ед/л, мочевины 3,9 ммоль/л, креатинин 21 мкмоль/л, железо 5,99 мкмоль/л, ОЖСС 49 мкмоль/л, гаптоглобин 0,01 г/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 570 ед/л, СРБ 0,018 мг/дл, ферритин 94,9 нг/мл, витамин В₁₂ 342,6 пг/мл, фолиевая кислота 14,4 нг/мл, трансферрин 2,49 г/л. Коагулограмма: фибриноген 3,3 г/л, протромбиновый индекс (ПТИ) 61,5%. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный. Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) гепатопилоральной системы, почек без особенностей. ФГДС, колоноскопия: очагов кровотечения не выявлено. Проведено переливание ЭМОЛТ, назначены мальтофер, фолиевая кислота. Выписана с улучшением, уменьшением анемического синдрома — Нб 95 г/л. Амбулаторно продолжена ферротерапия. После выписки уровень Нб регистрировался в пределах 95–115 г/л.

В возрасте 3 лет 6 мес вновь выявлен анемический синдром, появился сухой непродуктивный кашель; с подозрением на коклюш девочка госпитализирована в изоляционно-диагностическое отделение. При поступлении эритроциты $1,81 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 46 г/л. Проведено переливание ЭМОЛТ №2, Нб повысился до 91 г/л. Выписана домой. Через месяц — вновь прогрессирование анемического синдрома, лечение в педиатрическом отделении с диагнозом: гемолитическая анемия. В общем анализе крови — эритроциты $2,3 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 58 г/л, ретикулоциты 12%. В биохимическом анализе крови — уровень сывороточного железа 5 мкмоль/л, ферритина — 230 нг/мл. Проведено лечение — ЭМОЛТ №2; уровень Нб повысился до 98 г/л.

Выписка из истории болезни направлена в ФГБУ «НМИЦ» им. Дмитрия Рогачева с целью возможной консультации — проведена консультация гематолога. Выставлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия неуточненная. Назначено генетическое исследование путем секвенирования ДНК (панель «Гемолитические анемии, эритроцитозы, гемохроматозы»). Рекомендовано продолжить активное наблюдение, витаминотерапию, желчегонную терапию, трансфузионную терапию по показаниям.

В возрасте 3 лет 10 месяцев девочка вновь направлена на стационарное лечение с обострением анемического синдрома, снижением сатурации кислорода до 82%. Проводилось переливание ЭМОЛТ, выписана с клиническим улучшением, Sat O₂ 92%. Со слов мамы, в это время отмечалось «кряхтящее» дыхание». Через месяц поступила в педиатрическое отделение с жалобами на бледность кожи, выраженную слабость, кряхтящее дыхание. При осмотре — кожные покровы, слизистые оболочки бледные, серые. Пальцы в форме «барабанных палочек», ногти в форме «часовых

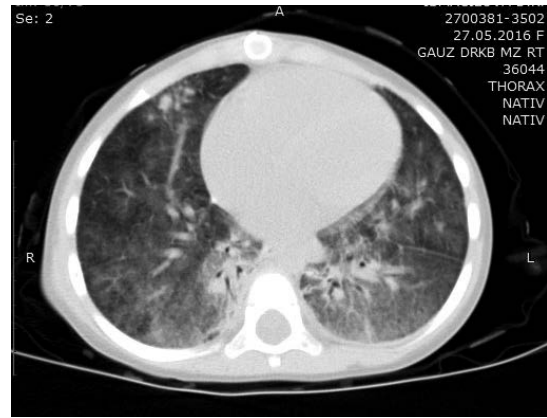


Рисунок. Компьютерная томограмма легких: диффузное поражение легких в виде множества сливных акинарных очагов, уплотнения на фоне выраженного уплотнения ретикулярной ткани, аденопатия внутригрудных лимфоузлов.

Figure. Computed tomogram of the lungs: a diffuse lung lesion in the form of many confluent acinar foci of compaction with the pronounced compaction of the reticular tissue, adenopathy of the intrathoracic lymph nodes.

стекол», микрополиадения. В легких дыхание ослаблено, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, тахикардия. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2–3 см. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления не нарушены.

По данным лабораторных исследований при поступлении в общий анализ крови выявлена нормохромная анемия тяжелой степени смешанной этиологии. Количество эритроцитов в общем анализе крови составляло $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 57 г/л, ретикулоцитов 8%. В крови содержание железа 3,3 мкмоль/л (при норме 12,5–32 мкмоль/л), ОЖСС 66 мкмоль/л (норма 44,8–76,1 мкмоль/л), уровень ферритина 303 мкг/л (при норме 7–140 мкг/л). В биохимическом анализе крови отмечалась гипопропротеинемия до 56 г/л (норма 66–87 г/л), повышение СРБ до 2 мг/дл. Исследование газового состава артериальной крови: рН 7,33, рСО₂ 33,7 мм рт.ст., рО₂ 71,5 мм рт.ст. Остальные показатели биохимического анализа крови (мочевина, креатинин), анализы мочи, кала — в пределах возрастной нормы. На 10-е сутки от момента госпитализации выявлено увеличение СОЭ до 30 мм/ч, тромбоцитопения до $100 \cdot 10^9$ /л. При иммунологическом обследовании на момент поступления значимых изменений не обнаружено.

По данным эхокардиографии: состояние после радикальной коррекции неполной формы АВ-коммуникации. Недостаточность митрального клапана I–II степени. Недостаточность трикуспидального клапана I–II степени. На КТ легких выявлено диффузное поражение легких в виде множества сливных акинарных очагов уплотнения на фоне выраженного уплотнения ретикулярной ткани, аденопатия внутригрудных лимфоузлов (см. рисунок). Проведена бронхоскопия с проведением лаважа мокроты, по данным микроскопии, в макрофагах большое количество гемосидерина.

Выставлен диагноз: идиопатический гемосидероз легочной ткани. Проведена пульс-терапия преднизолоном с дальнейшим переводом препарата на пероральный прием в расчете 2 мг/кг/сут. На фоне терапии отмечалось повышение уровня Hb до 118 г/л, нормализация уровня ретикулоцитов. По согласованию с сотрудниками РМИЦ им. Дмитрия Рогачева назначена иммуносупрессивная терапия (сандимун) в дозе 5 мг/кг. Одновременно начато снижение дозы преднизолона с отменой препарата в течение месяца. На 20-е сутки от начала терапии (системные глюкокортикостероиды — пульс-терапия, затем пероральный прием преднизолона, антибактериальная терапия, инфузионная терапия, симптоматическая терапия) достигнута стабилизация состояния — анемический синдром не прогрессирует, дыхательных нарушений нет, отсутствуют аускультативные изменения в легких. Улучшились показатели в анализах крови (лейкоциты $6,7 \cdot 10^9/\text{л}$, эр. $4,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb 117 г/л, тромбоциты $301 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 10 мм/ч), биохимических показателях крови (общий белок 63 г/л, С-реактивный белок 0,012 мг/дл). На 46-е сутки от момента госпитализации ребенок с улучшением выписан домой.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kabra S.K., Bhargava S., Lodha R., Satyavani A., Walia M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr* 2007; 44(5): 333–338
2. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 800. [Pulmonology. National leadership. Short edition. Chuchalin A.G. (ed.). Moscow: GJeOTAR-Media, 2018; 800. (in Russ.)]
3. Розинова Н.Н. Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения. Под ред. Мизерницкого Ю.Л. М.: ООО «Оверлей», 2009; 192. [Rozinova N.N. Rare pulmonary diseases in children. Clinical observations. Mizernitskiy Yu.L. (ed.) Moscow: ООО «Overlei», 2009; 192. (in Russ.)]
4. Saeed M.M., Woo M.S., MagLaughlin E.F., Margetis M.F., Keens T.G. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721–725
5. Castellazzi L., Patria M.F., Frati G., Esposito A.A., Esposito S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 86. DOI: 10.1186/s13052-016-0296-x
6. Zhang K., Biroschak J., Glass D.N., Thompson S.D., Finkel T., Passo M.H. et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13–4 polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2892–2896. DOI: 10.1002/art.23734
7. Ioachimescu O.C., Sieber S., Kotch A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004; 24(1): 162–170. DOI: 10.1183/09031936.04.00116302
8. Zhang Y., Luo F., Wang N., Song Y., Tao Y. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis

Заключение

Несмотря на определенные успехи в изучении идиопатического гемосидероза, многие вопросы, касающиеся процесса развития данного заболевания и его лечения, требуют дальнейших исследований. Необходимо отметить, что идиопатический гемосидероз — это трудно диагностируемое заболевание с серьезным прогнозом. В представленном случае девочка с идиопатическим гемосидерозом легочной ткани наблюдалась по поводу анемии неясной этиологии, неоднократно лечилась в стационаре, терапия анемии потребовала переливания эритроцитарной массы. Анемический синдром периодически купировался и развивался повторно, в дальнейшем присоединился респираторный синдром. Несоответствие клинической картины потребовало консультации специалиста Федерального центра. Тщательно собранный анамнез, своевременная диагностика заболевания и назначение иммуносупрессивной терапии позволяют предотвратить быстрое прогрессирование процесса и развитие осложнений, в том числе пневмосклероза.

in pediatric patients. *J Int Med Res* 2019; 47: 293–302. DOI: 10.1177/0300060518800652

9. Chen X.-Y., Sun J.-M., Huang X.-J. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: review of cases reported in the latest 15 years. *Clin Respir J* 2017; 11: 677–681. DOI: 10.1111/crj.12440
10. de Silva C., Mukherjee A., Jat K.R., Lodha R., Kabra S.K. Pulmonary Hemorrhage in Children: Etiology, Clinical Profile and Outcome. *Indian J Pediatr* 2019; 86(1): 7–11. DOI: 10.1007/s12098-018-2725-x
11. Bakalli I., Kota L., Sala D., Celaj E., Kola E., Lluca R. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis — a diagnostic challenge. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 35–35. DOI: 10.1186/1824-7288-40-35
12. Potalivo A., Finessi L., Facondini F., Lupo A., Andreoni C., Giuliani G., Cavicchi C. Severe respiratory distress in a child with pulmonary idiopathic hemosiderosis initially presenting with iron-deficiency anemia. *Case Rep Pulmonol* 2015; 2015: 876904. DOI: 10.1155/2015/876904.876904
13. Илькович М.М. Идиопатический гемосидероз легких. Болезни органов дыхания. Под ред. Н.Р. Палеева. М.: Медицина, 2000; 665–667. [Il'kovich M.M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Pulmonary diseases. N.R. Paleev (ed.). Moscow: Meditsina 2000; 665–667. (in Russ.)]
14. Богорад А.Е., Розинова Н.Н., Сухоруков В.С. Идиопатический гемосидероз легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003; 4: 29–35. [Bogorad A.E., Rozinova N.N., Suhorukov V.S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2003; 48(4): 29–35. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Синдром Швахмана—Даймонда

Д.Р. Сабирова¹, А.Р. Шакирова², И.И. Рамазанова², Н.В. Шакурова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань, Россия

Shwachman—Diamond syndrome

D.R. Sabirova¹, A.R. Shakirova², I.I. Ramazanova², N.V. Shakurova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

В статье описан клинический случай редко встречающегося синдрома Швахмана—Даймонда. Рассмотрены особенности клинической картины заболевания, лабораторных методов исследования. Мультидисциплинарный подход с целью ранней диагностики, своевременного начала комплексного лечения, включающего лечебное питание, назначение ферментных препаратов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, дает возможность улучшить качество жизни и прогноз у таких пациентов.

Ключевые слова: дети, синдром Швахмана—Даймонда, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, гематологические нарушения.

Для цитирования: Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Рамазанова И.И., Шакурова Н.В. Синдром Швахмана—Даймонда. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 223–226. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-223-226

This article describes a clinical case of a rare Schwachman—Diamond syndrome. It covers the features of the clinical picture of the disease and the laboratory examinations. A multidisciplinary approach for the purpose of early diagnosis, timely initiation of complex treatment, including nutritional therapy, prescription of enzyme preparations and granulocyte colony-stimulating factor, makes it possible to improve the quality of life and prognosis in such patients.

Key words: children, Shwachman—Diamond syndrome, exocrine pancreatic insufficiency, hematological disorders.

For citation: Sabirova D.R., Shakirova A.R., Ramazanova I.I., Shakurova N.V. Shwachman—Diamond Syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatrii 2021; 66:(5): 223–226 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-223-226

Синдром Швахмана—Даймонда (Shwachman—Bodian—Diamond Syndrome, SBDS, Shwachman—Diamond Syndrome, SDS) — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, изменениями скелета и недостаточностью костного мозга с повышенным риском развития миелодисплазии и острого миелобластного лейкоза [1]. По предварительным оценкам, частота возникновения заболевания составляет 1:76 тыс. населения [2].

Причиной заболевания служит мутация гена *SBDS* (Shwachman—Bodian—Diamond syndrome), расположенного на длинном плече хромосомы 7,

в регионе 7q11.21 [3]. Ген *SBDS* назван в честь американского врача Н. Shwachman, британского офтальмолога М. Bodian и американского педиатра Л. Diamond, которые сообщили о синдроме в 1964 г. [4]. Однако С. Nezelof и М. Watchi [5] впервые описали этот синдром как «врожденный липоматоз поджелудочной железы» в 1961 г. у двух детей с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и лейкопенией.

Ген *SBDS* кодирует белок SBDS, который широко экспрессируется в различных тканях [6]. Белок находится преимущественно в ядрышке и участвует в нормальном функционировании рибосом, амплификации центросом и лейкемогенезе. В то же время функция белка SBDS изучена недостаточно. Известно, что при синдроме Швахмана—Даймонда в поджелудочной железе происходит жировая замена ацинарных клеток, что приводит к экзокринной недостаточности. Цитопения обуславливает стрессовый гемопоэз в костном мозге, что объясняет повышенный уровень гемоглобина F [7, 8].

Пациенты с синдромом Швахмана—Даймонда обращаются к врачу преимущественно в связи с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (стеаторея, мальабсорбция, дефицит жирорастворимых витаминов) и гематологическими аномалиями; другие проявления

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0501-405X

email: dinasabirova@mail.ru

Шакурова Наиля Вагизовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7180-9953

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Шакирова Алмазия Раисовна — зав. педиатрическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9975-3632

Рамазанова Ильсина Ильсуровна — врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-6694-1725

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

встречаются реже. Симптомы недостаточности поджелудочной железы стихают с возрастом у большинства пациентов.

Лейкопения приводит к рецидивирующим вирусным и бактериальным инфекциям (синусит, пневмония, остеомиелит, сепсис). Из-за тромбоцитопении может появиться кровотечение, иногда опасное для жизни. Кроме того, у 80% пациентов наблюдается макро- или нормоцитарная анемия.

Еще одним признаком заболевания служат аномалии скелета. К ним относятся низкий рост, аномалии грудной клетки, смещение эпифиза бедренной кости, деформации позвоночника и пальцев.

Клинический случай. Девочка Х., 11 мес, впервые поступила в ДРКБ г. Казани с жалобами на учащенный (до 3–4 раз в сутки), разжиженный стул с жирным блеском, плохую прибавку массы тела, задержку физического развития. Из анамнеза жизни известно: ребенок от 3-й беременности, роды 1 на сроке 40 нед. Беременность протекала без особенностей. Масса при рождении 2916 г, длина 52 см. В первые полгода прибавляла по 500–600 г, затем по 100–200 г. С этого периода мама девочки начала подозревать наличие какого-то заболевания. Нервно-психическое развитие протекало с отставанием: сидит и ползает с 10 мес, ходит с 1 года 3 мес. Прорезывание первого зуба – в 10 мес.

Впервые обратились за медицинской помощью в возрасте 4 мес с жалобами на повышение температуры тела до фебрильной, гнойные высыпания по всему телу – госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом: множественный псевдофурункулез. В ходе обследования обращали внимание изменения анализов крови: анемия средней степени (гемоглобин 89 г/л, эритроциты $3,13 \cdot 10^{12}/л$), нейтропения тяжелой степени (абсолютное количество нейтрофилов 200 в 1 мкл), повышение уровня трансаминаз (в 3–4 раза больше нормы), наличие нейтрального жира в копрограмме. После выписки девочка находилась под динамическим наблюдением в поликлинике по месту жительства, в анализах сохранялась нейтропения средней степени, анемия легкой степени, повышение уровня трансаминаз.

В возрасте 8 мес девочка вновь поступила в стационар по месту жительства с диагнозом: гепатит с высокой ферментативной активностью. Первичный иммунодефицит? Наследственное заболевание обмена? Острый правосторонний средний отит. Панариций IV пальца правой кисти. Нормохромная анемия легкой степени. Дистрофия по типу гипотрофии II–III степени. В клиническом анализе крови определялась тяжелая абсолютная нейтропения (200 в 1 мкл). В биохимическом анализе выявлено повышение уровня трансаминаз до 250 ед/л (норма до 40 ед/л). Проводилась лабораторная диагностика вирусных гепатитов А, В и С, вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов, Эпштейна–Барр вирусной

и цитомегаловирусной инфекций, результат отрицательный. Исследованием образца крови методом tandemной масс-спектрометрии были исключены наследственные болезни обмена веществ. Назначена симптоматическая терапия (инфузионная терапия, гепатопротекторы, препараты железа, антибиотикотерапия), на фоне которой состояние стабилизировалось, но лабораторные показатели оставались за пределами нормы. С целью уточнения диагноза пациентка направлена в ДРКБ Казани.

В возрасте 11 мес девочка впервые поступила в педиатрическое отделение ДРКБ, находилась с диагнозом: гепатит высокой степени активности, неуточненной этиологии. Нейтропения неуточненной тяжелой степени (циклическая?). Анемия легкой степени. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Наследственная болезнь обмена? По результатам заочной консультации выписки из истории болезни ребенка в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» г. Москвы было рекомендовано исключить синдром Швахмана–Даймонда.

В возрасте 1 года 4 мес пациентка поступила в ДРКБ для дальнейшей диагностики. При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Положение активное. Аппетит сохранен. Масса тела 7,3 кг (–2,46 по z-score), рост 74 см (–1,52 по z-score). Кожные покровы бледные. Слизистая оболочка полости рта розовая, чистая. В легких дыхание пуэрильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот обычной формы, слегка вздут, при пальпации безболезненный. Печень пальпируется на 1,5 см ниже края реберной дуги, плотная, при пальпации безболезненна. Селезенка не пальпируется. Диурез не нарушен. Стул до 3–4 раза в сутки обильный, жидкий, с жирным блеском (рис. 1).

По лабораторным данным, в общем анализе крови: лейкоциты $3,6 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы 13%, абсолютное количество 780 клеток в 1 мкл (нейтропения средней степени), нормохромная анемия – эритроциты $3,25 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 102 г/л. В биохимическом анализе крови высокие показатели аланин-

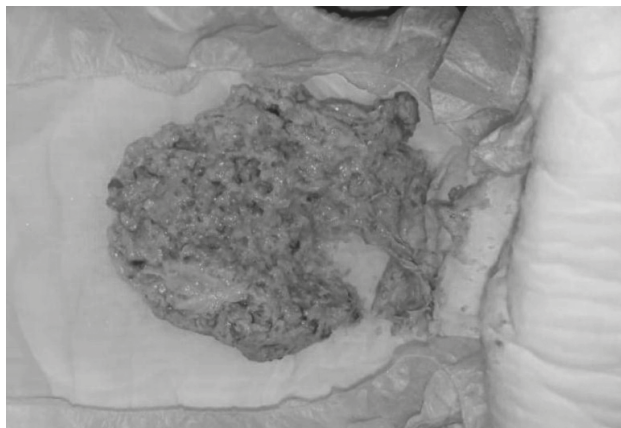


Рис. 1. Стул пациентки, объяснения в тексте.
Fig. 1. Patient's stools, explanations in the text.

аминовой и аспартаминаминовой трансаминаз (АлАТ/АсАТ) – 337/300 ед/л (норма до 40 ед/л), гипохолестеринемия 2,38 ммоль/л (норма 3,1–5,18 ммоль/л), снижение уровня витамина D до 20,2 нг/мл. Антитела к аутоиммунному гепатиту не обнаружены. Пунктат костного мозга гипоклеточный, полиморфный. Мегакариоциты в уменьшенном количестве. Иммунограмма (гуморальное и клеточное звено) в пределах нормы. При определении уровня панкреатической эластазы-1 в кале обнаружена тяжелая экзокринная недостаточность поджелудочной железы (уровень 23 мкг/г при норме более 200 мкг/г). Для исключения муковисцидоза проведен потовый тест, результат отрицательный. Кроме того, исключались воспалительные заболевания кишечника, кальпротектин кала отрицательный. По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов брюшной полости, имеются признаки липоматоза поджелудочной железы (рис. 2).

На основании совокупности данных: манифестация заболевания в возрасте 4 мес, нейтропения тяжелой степени, анемия нормохромная легкой степени, лабораторно подтвержденная тяжелая экзокринная недостаточность поджелудочной железы, белково-энергетическая недостаточность, дефицит жирорастворимых витаминов, синдром цитолиза, носовые кровотечения в анамнезе (возможно, за счет дефицита витамина К), признаки липоматоза поджелудочной железы, по данным РКТ органов брюшной полости выставлен предварительный диагноз: синдром Швахмана – Даймонда. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени, смешанной этиологии. Для уточнения диагноза в лаборатории молекулярной биологии проведено молекулярно-генетическое исследование гена *SBDS* в лимфоцитах периферической крови методом прямого секвенирования по Сенгеру. Выявлены две мутации гена *SBDS*: 1) мутация с.183_184del-TAinsCT в гетерозиготном состоянии, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона

p.Lys62Ter (p.K62*) (rs113993991); данная замена описана в научной литературе как патогенная при синдроме Швахмана–Даймонда (HGMD: CP035464); 2) мутация с.258+2T>C (rs113993993) в гетерозиготном состоянии, приводящая к разрушению донорного сайта сплайсинга; данная замена описана в научной литературе (HGMD: CS030125) как патогенная при синдроме Швахмана–Даймонда. Таким образом, диагноз синдрома Швахмана–Даймонда подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Радикального лечения пациентов с синдромом Швахмана–Даймонда не существует, поэтому следует проводить соответствующую симптоматическую терапию. Для оценки состояния поджелудочной железы, печени, костного мозга и скелета, а также лечения проявлений рекомендуется действия мультидисциплинарной команды [9]. Повышенная активность печеночных трансаминаз и гепатомегалия могут наблюдаться при синдроме Швахмана–Даймонда, но имеют тенденцию к нормализации к 5 годам. У представленной пациентки были легкие гепатомегалия и повышение уровня трансаминаз. Хотя эти нарушения со временем разрешаются, они могут затруднить дифференциальную диагностику [10]. Нейтропения может быть важным ключом к постановке диагноза, особенно когда другие отличительные особенности заболевания не выявлены [10]. Нейтропения служит наиболее частым гематологическим расстройством, встречающимся у 88–100% пациентов [11]. В настоящее время диагноз ставится клинически на основании данных об экзокринной недостаточности поджелудочной железы и гематологических нарушениях [11]. «Золотым стандартом» для подтверждения диагноза синдрома Швахмана–Даймонда служит генетическое исследование [12].

Наша пациентка была проконсультирована командой специалистов и получила комплексное лечение. Назначено специализированное лечебное питание смесью на основе гидролизованного белка молочной сыворотки, имеющей в качестве жирового компонента среднецепочечные триглицериды, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу препаратов панкреатина. Заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина показана пожизненно. Наиболее предпочтительны микросферические формы препаратов с различной липазной активностью [12]. После консультации гастроэнтеролога назначены панкреатические ферменты (2000 МЕ/сут по липазе на 1 кг массы тела в сутки). Все пациенты с тяжелой степенью нейтропии нуждаются в применении препаратов колониестимулирующего фактора (G-CSF). В нашем случае препарат применялся из расчета 3 мкг/кг по индивидуальной схеме. В связи с патологией печени в виде синдрома цитолиза был назначен гепатопротектор – урсодезоксихолевая кислота из расчета 20 мг/кг/сут.

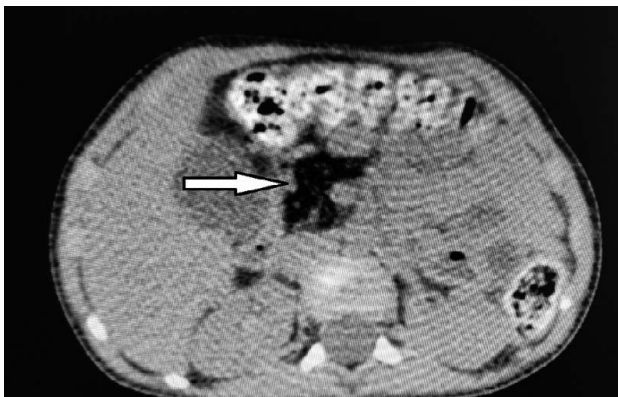


Рис. 2. РКТ органов брюшной полости: выявлены признаки липоматоза поджелудочной железы (указано стрелкой).
Fig 2. X-ray computed tomography of abdominal organs: pancreatic lipomatosis indicated by an arrow).

С целью коррекции дефицита витаминов рекомендовано применение витамина D в дозировке 2000 МЕ/сут и витаминов А, Е.

После лечения состояние пациентки улучшилось, уменьшилось вздутие живота, стул 1–2 раза в сутки, более оформлен, девочка начала прибавлять в массе тела. В стационаре проведена коррекция нутритивного статуса, подобрана доза ферментных препаратов и препарата Г-КСФ. Пациентка выписана на амбулаторный этап лечения под диспансерное наблюдение педиатра, гематолога и гастроэнтеролога по месту жительства.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dror Y., Donadieu J., Koglmeyer J. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman–Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1242: 40–55. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x
2. Goobie S., Popovic M., Morrison J. Shwachman–Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1048–1054. DOI: 10.1086/319505
3. De Oliveira J.F., Sforça M.L., Blumenschein T.M.A. Structure, Dynamics, and RNA Interaction Analysis of the Human SBDS Protein. *J Mol Biol* 2009; 396: 1053–1069. DOI: 10.1016/j.jmb.2009.12.039
4. Shwachman H., Diamond L.K., Oski F.A., Khaw K.T. The Syndrome of Pancreatic Insufficiency and Bone Marrow Dysfunction. *J Pediatr* 1964; 65(5): 645–663. DOI: 10.1016/s0022-3476(64)80150-5
5. Nezelof C., Watchi M. Lipomatous congenital hypoplasia of the exocrine pancreas in children (2 cases and review of the literature). *Arch Fr Pediatr* 1961; 18: 1135–1172
6. Cipolli M., D'Orazio C., Delmarco A. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 265–272
7. Lesesve J.F., Dugue F., Gregoire M.J. Shwachman–Diamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid

Закключение

Синдром Швахмана–Даймонда относится к редким заболеваниям, поэтому диагностический поиск ведется достаточно долго. Наша клиника столкнулась с этим заболеванием впервые. Диагноз был установлен достаточно рано, что улучшает качество жизни пациентки и прогноз заболевания. Так как синдром Швахмана–Даймонда — неизлечимое заболевание, пациенты нуждаются в непрерывной терапии и активном диспансерном наблюдении гематолога, гастроэнтеролога в течение всей жизни.

- leukaemia without maturation: a case report. *Eur J Haematol* 2003; 71: 393–5
8. Woods W.G., Krivit W., Lubin B.H. Aplastic anemia associated with the Shwachman syndrome: in vivo and in vitro observations. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3: 347–51
9. Borowitz D., Robinson K.A., Rosenfeld M. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155: S73–S93. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001
10. Barış Z., Özçay F., Olcay L., Ceylaner S., Sezer T. A Case of Shwachman–Diamond Syndrome who Presented with Hypotonia. *J Pediatr Genet* 2018; 7(3): 117–121. DOI: 10.1055/s-0038-1636997
11. Myers K.C., Davies S.M., Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman–Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27(1): 117–28. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.10.003
12. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., Финогенова Н.А., Полякова С.И. и др. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана–Даймонда. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2016; 95(6): 181–186. [Ipatova M.G., Kutsev S.I., Shumilov P.V., Mukhina Yu.G., Finogenova N.A., Polyakova S.I. et al. Brief guidelines for the management of patients with Shwachman–Diamond syndrome. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2016; 95(6): 181–186. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Длительное наблюдение пациента с синдромной диареей (трихогепатоэнтеральным синдромом) с кроноподобным синдромом

Е.А. Курмаева, С.Я. Волгина, Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова, В.В. Боголюбова, Х.Ж. Иргешова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Long-term follow-up of a patient with syndromic diarrhea (tricho-hepato-enteral syndrome) with Crohn's-like syndrome

E.A. Kurmaeva, S.Ya. Volgina, N.A. Solovyeva, G.A. Kulakova, V.V. Bogolyubova, H.Zh. Irgeshova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание длительного наблюдения больного с редко встречающимся генетическим заболеванием — синдромной диареей, или трихогепатоэнтеральным синдромом.

Результаты. У ребенка с первых месяцев жизни был выявлен синдром некурабельной диареи, который привел к развитию синдрома мальабсорбции, отставанию физического и психомоторного развития. Длительное наблюдение выявило прогрессирование синдрома мальабсорбции, метаболические и эндокринные нарушения на фоне нарастающих морфологических изменений в кишечнике. Лишь генетическое исследование, проведенное у больного и его родителей, позволило сформулировать окончательный диагноз: «Синдромная диарея (трихогепатоэнтеральный синдром, нуклеотидный вариант g.31929071C>T в гомозиготном состоянии в гене SKIV2L) с кроноподобным синдромом».

Заключение. Для постановки данного диагноза важное значение имеет сочетание синдрома некурабельной хронической диареи с лицевым дисморфизмом, аномалиями кожи и волос.

Ключевые слова: дети, диарея, синдром мальабсорбции, болезнь Крона, лицевой дисморфизм, аномалии кожи и волос, трихогепатоэнтеральный синдром, ген SKIV2L

Для цитирования: Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Боголюбова В.В., Иргешова Х.Ж. Длительное наблюдение пациента с синдромной диареей (трихогепатоэнтеральным синдромом) с кроноподобным синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 227–232. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–227–232

Objective. To describe a long-term follow-up of a patient with a rare genetic disease — syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. **Results.** From the first months of life, the child was diagnosed with incurable diarrhea syndrome, which led to the development of malabsorption syndrome, retardation of physical and psychomotor development. Long-term follow-up revealed the progression of malabsorption syndrome, metabolic and endocrine disorders against the background of increasing morphological changes in the intestine. Only a genetic study of the patient and his parents made it possible to formulate the final diagnosis: «Syndromic diarrhea (trichohepatoenteric syndrome, nucleotide variant g.31929071C>T homozygous in the SKIV2L gene) with crown-like syndrome». **Conclusion.** The combination of incurable chronic diarrhea syndrome with facial dysmorphism, skin and hair abnormalities is important for this diagnosis.

Key words: children, diarrhea, malabsorption syndrome, Crohn's disease, facial dysmorphism, skin and hair abnormalities, tricho-hepato-enteral syndrome, gene SKIV2L.

For citation: Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A., Kulakova G.A., Bogolyubova V.V., Irgeshova H.Zh. Long-term follow-up of a patient with syndromic diarrhea (tricho-hepato-enteral syndrome) with Crohn's-like syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66(5): 227–232 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–227–232

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0873-8037
e-mail: kurmaelena@rambler.ru

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309

Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-9687-4583

Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1741-2629

Боголюбова Вера Викторовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5219-5098

Иргешова Халида Жуманазаровна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1791-3247

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Впервые трихогепатоэнтеральный синдром (tricho-hepato-enteric syndrome) описали в 1982 г. L. Stankler и соавт. [1]. Позже D. Girault и соавт. [2] предложили новый термин «синдромная диарея». В 2007 г. A. Fabre и соавт. [3] предположили, что синдромная диарея и трихогепатоэнтеральный синдром — это одна гетерогенная нозологическая форма. В 2008 г. K. Al Qoaer и соавт. [4] представили пациентов с хронической диареей, лицевым дисморфизмом и нарушением роста волос. У некоторых больных были выявлены кожные пятна «кофе с молоком» в области таза и нижних конечностей [5]. Было установлено, что трихогепатоэнтеральный синдром — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу генетическое заболевание, связанное с мутациями в двух генах *TTC37* (5q15) или *SKIV2L* (6p21.3) — компонентах гипотетического ответ-

ственного за экзосомопосредованный контроль РНК Ski-комплекса человека [6–8].

Распространенность заболевания предположительно составляет 1:1 млн новорожденных. К настоящему времени случаи трихогепатоэнтерального синдрома описаны в Европе (Великобритании, Франции, Италии, Польше, России), Турции, Северной Африке, Саудовской Аравии, Индии [5, 9–12]. Клинически синдром характеризуется следующими основными симптомами [12–14]:

- задержка внутриутробного развития плода;
- некурабельная хроническая диарея, которая начинается с первых месяцев жизни и ведет к тяжелой гипотрофии;
- лицевой дисморфизм — выступающий лоб и щеки, широкое основание носа, широкая переносица, гипертелоризм глаз, низко посаженные уши, большой рот;
- аномалия роста волос (волосы имеют «шерстистый» вид, сухие и ломкие, склонны к быстрому выпадению);
- иммунные расстройства (снижение продукции иммуноглобулинов);
- отставание в физическом и психическом развитии;
- кожные аномалии (ксероз, пятна по типу «кофе с молоком» и ангиомы).

Ведущим синдромом служат некурабельная хроническая диарея, дисморфизм лица и аномалии волос, которые встречаются у всех пациентов. В 50% случаев у пациентов выявлялись нарушения функции печени, редко — аномалии тромбоцитов и врожденные пороки сердца. При эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта обнаруживают изменения, характерные для син-

дрома мальабсорбции [9]. Макроскопические признаки колита наблюдались в 73% случаев [15]. Очень редко у больных встречаются паховая грыжа, атрофия тимуса, глаукома, гипотиреоз, поликистоз почек [16]. Крайне редко, по данным литературы, описаны осложнения, напоминающие болезнь Крона [12, 13]. Представленный нами случай относится именно к этой форме заболевания.

Клинический случай. Мальчик А., 12 лет, наблюдается с рождения в детской поликлинике. Ребенок от первой беременности, протекавшей с тяжелым гестозом на 20–22-й неделях. Роды срочные, на 41-й неделе. Масса при рождении 2600 г, длина тела 50 см.

Наследственность: у бабушки по материнской линии родная сестра умерла в возрасте 2 мес из-за длительного жидкого стула; первый ребенок бабушки умер в 3 мес также по этой причине (рис. 1).

Родители мальчика впервые обратились к врачу с жалобами на учащение стула до 15 раз в сутки и подъем температуры тела в возрасте 2 мес. Ребенок был госпитализирован в детскую больницу. Диагноз при госпитализации: дистрофия по типу гипотрофии I степени. Дисбактериоз кишечника, вызванный *St. aureus*, *Klebsiella*. Проведено лечение: диетотерапия (НАН — безлактозный), антибактериальная терапия, пробиотики, ферменты, стафилококковый бактериофаг, инфузионная терапия. В связи с отсутствием эффекта от лечения младенец переведен в инфекционную больницу с диагнозом: сепсис неустановленной этиологии, септикопиемия (энтероколит), эксикоз. Получил курс антибиотикотерапии, иммуноглобулин (Ig) человека № 2 — без эффекта. Переведен в гастроэнтерологическое отделение.

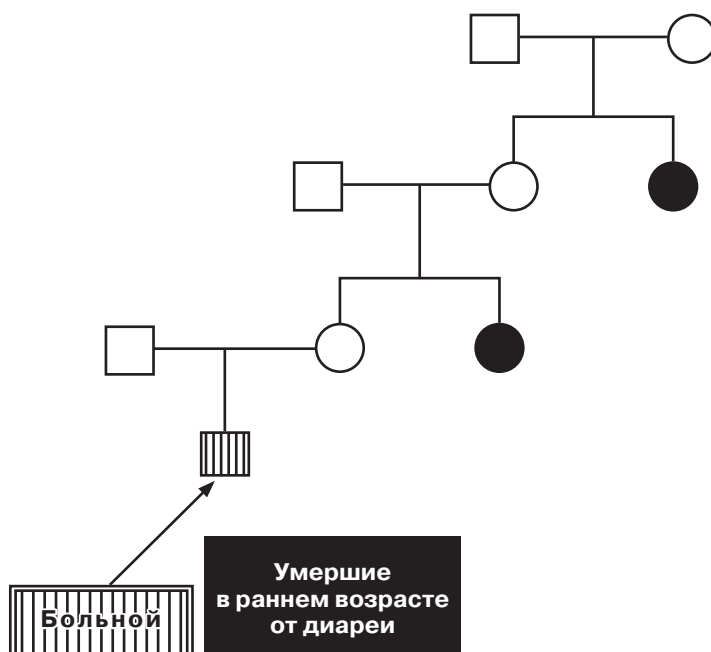


Рис. 1. Родословная пациента А.

Fig. 1. Pedigree of patient A.

Состояние при поступлении тяжелое за счет выраженного кишечного синдрома (жидкий стул до 10–12 раз в сутки, темно-зеленого цвета с большим количеством слизи), эксикоза, нарастания дефицита массы тела (33%), анемического синдрома. Проведено лечение: парентеральное питание (внутривенное введение растворов декстрозы, 4% раствора калия хлорида, изотонического раствора натрия хлорида, липофундина, аминовена) с переходом на энтеральное питание специализированной смесью с высоким гидролизом сывороточных белков (Фрисопеп), антибактериальная терапия, пробиотики, ферменты, препараты железа. На фоне лечения состояние улучшилось. Выписан с массой тела 3690 г, с дефицитом 31%.

В возрасте 6 мес ребенок вновь поступил в детскую больницу в тяжелом состоянии (жалобы на жидкий стул, потерю массы тела, подъемы температуры тела до субфебрильной) с диагнозом: дистрофия по типу гипотрофии III степени. Дисбактериоз кишечника. Кандидозный стоматит. Острый бронхит. В связи с некурабельной диареей переведен в гастроэнтерологическое отделение. Проведено обследование: IgA-TG2 (антитела к тканевой трансглутаминазе IgA) – 1 ед/мл (норма <7 ед/мл), антитела к эндомизию – 1 ед / мл (норма <5 ед/мл), антитела к деаμιцированным пептидам глиаина – 5 ед/мл (норма не более 45 ед/мл). Выставлен диагноз: синдром мальабсорбции. Дистрофия по типу гипотрофии III степени. Вторичная миокардиодистрофия. Анемия смешанной этиологии, легкой степени. Кандидозный стоматит, хейлит. Эрозия слизистой оболочки губ. Острый бронхит. Полученное лечение: смесь «Нутрамиген», «Прегестимил», инфузионная терапия (глюкоза 5%, раствор калия хлорида 4%, изотонический раствор натрия хлорида, липофундин, аминовен), преднизолон в дозе 20 мг внутривенно капельно №7, антибактериальная терапия, ферменты, препараты железа, пробиотики, ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов, симптоматические средства. Масса тела при выписке 4700 г – дефицит 44% (масса тела при поступлении 3700 г – дефицит 50%). В течение последующих 3 мес на фоне лечебного питания смесью «Фрисопеп» и введения прикорма диарея сохранялась, прибавка массы была незначительная.

В 1,5 года при фиброколоноскопии выявлен эрозивно-язвенный колит с множественными полипами. Результаты гистологического исследования биоптата: очаговый активный колит, эрозии и язвы толстой кишки; воспалительные полипы толстой кишки, представленные грануляционной тканью. Выписан с диагнозом: неспецифический язвенный колит, высокой активности. Синдром мальабсорбции. Задержка физического и моторного развития. Рахит, подострое течение. В лечение был включен сульфасалазин 250 мг/с.

Через 1 мес на фоне острого респираторного заболевания отмечалось ухудшение состояния. Ребенок

госпитализирован в соматическое отделение детской больницы. В условиях стационара состояние оставалось тяжелым, отмечались снижение диуреза, отечный синдром. В анализах крови: лейкоцитоз $22 \cdot 10^9$ /л (норма $9\text{--}10 \cdot 10^9$ /л), СОЭ 50 мм/ч (норма 4–8 мм/ч), анемия (гемоглобин 71 г/л, норма 120–140 г/л), тромбоцитопения $61 \cdot 10^9$ /л (норма $150\text{--}300 \cdot 10^9$ /л). Получено лечение: антибактериальная терапия, ферменты, препараты железа, пробиотики, симптоматические средства. В связи с тромбоцитопенией сульфасалазин был отменен.

В возрасте 2 лет 10 мес обследован в отделении гастроэнтерологии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (НЦЗД) Москвы. Поступил в отделение в тяжелом состоянии с диареей, гипотрофией III степени, анемией, самостоятельно не стоял. Ребенку был выставлен диагноз: болезнь Крона; назначено парентеральное питание, переливание свежезамороженной плазмы №2, преднизолон с медленным снижением дозы в сочетании с препаратами 5-аминосалициловой кислоты, октреотид, ферменты, антибактериальная и противогрибковая терапия. На фоне лечения отмечалась положительная динамика: прибавка в массе 500 г, снижение частоты стула до 3 раз в день, ребенок начал самостоятельно стоять и делать попытки ходить.

В возрасте 3 лет при плановой госпитализации по месту жительства проведена колоноскопия, которая выявила атрофический илеит, эрозивный колит. С целью верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения ребенок госпитализирован в отделение гастроэнтерологии НЦЗД. При поступлении физическое развитие низкое (дефицит массы тела 51%, низкий рост), отмечены лицевые аномалии (широкий плоский нос, гипертелоризм глаз, выступающий лоб, большие уши, полные губы), нарушение роста волос (тонкие вьющиеся волосы), на коже спины пятна цвета «кофе с молоком». При обследовании выявлено: гемоглобин 85 г/л (норма 120–140 г/л), гематокрит 28,7% (норма 39–49%), антиядерные антитела (АНА) 2,4 ед/мл (в норме отсутствуют), IgG 20 г/л (норма до 9,16 г/л), IgA 6,76 г/л (норма до 0,2–1,0 г/л), диспротеинемия с гипоальбуминемией до 27 г/л (норма 35–52 г/л), фекальный кальпротектин 124 мкг/г (норма менее 80 мкг/г).

При последующей госпитализации в 4 года выявлены умеренные деформации нижних конечностей, гепатоспленомегалия. Лабораторные исследования: анемический синдром (гемоглобин 88 г/л), СРБ 6 мг/л (норма 0–5 мг/л), СОЭ 60 мм/ч, лейкоцитоз $21,5 \cdot 10^9$ /л; IgG 20 г/л, IgA 9,75 г/л, фекальный кальпротектин 825 мкг/г, повышение уровня паратгормона до 73 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), снижение общего кальция до 2 ммоль/л (норма 2,2–2,7 ммоль/л) и фосфора в крови до 1,1 ммоль/л (норма 1,45–1,78 ммоль/л). Результаты илеоколоноскопии: язвы и афты в толстой кишке, язвенный проктосигмоидит.

Ввиду непрерывно-рецидивирующего течения, сохраняющейся высокой воспалительной активности заболевания, отрицательной динамики по результатам колоноскопии назначена антицитокиновая терапия химерными антителами к ФНО альфа (альфа-фактор некроза опухоли): инфликсимаб (Ремикейд) в дозе 50 мг (из расчета 5 мг/кг) по схеме 0, 2 и 6-я недели, затем 1 раз в 8 нед. При выписке диагноз основного заболевания: болезнь Крона, тотальный колит, высокая степень активности PCDAI (педиатрический индекс активности болезни Крона) — 40 баллов, непрерывно-рецидивирующее течение, обострение.

Следующая госпитализация в возрасте 5 лет. Масса при поступлении 11,5 кг, рост 89 см (дефицит массы 50%, низкий рост). Проведенное обследование: в крови ионизированный кальций 1,19 ммоль/л (норма 1,1 ммоль/л), общий кальций 2,16 ммоль/л, фосфор 1,17 ммоль/л; паратгормон 80 пг/мл, гемоглобин 88 г/л, СРБ 20 мг/л, СОЭ 80 мм/ч, лейкоцитоз $17 \cdot 10^9/\text{л}$; IgG 19 г/л, IgA 6,8 г/л, АНА 1,6 ед/мл. При колоноскопии обнаружен очаговый язвенный колит слепого, восходящего, поперечного, нисходящего и сигмовидного отделов толстой кишки, характерный для эндоскопической картины болезни Крона в стадии инфильтрации. Рентгенография нижних конечностей выявила вальгусную деформацию, расширение эпифизарных линий голеностопных суставов; умеренное повышение прозрачности костных структур. Консультирован специалистами: заключение ортопеда — деформации нижних конечностей; эндокринолога — вторичный гиперпаратиреоз. С учетом непрерывно рецидивирующего течения, сохраняющейся высокой воспалительной клинικο-лабораторной активности заболевания, низких показателей физического развития (рис. 2), прогрессирования деформаций нижних конечностей, синдрома мальабсорбции рекомендовано генетическое исследование.

В 6-летнем возрасте пациент вновь госпитализирован. Состояние оставалось тяжелым за счет

кишечного синдрома, лихорадки, электролитных и воспалительных нарушений. Проведена оценка результатов биопсии тонкой кишки (интенсивная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки тонкой кишки, выявлены признаки аутоиммунной энтеропатии) и решено добавить в терапию препарат циклоспорина — А (Сандиммун Неорал). На фоне терапии отмечалась положительная динамика: улучшение самочувствия и кишечного синдрома, электролитных нарушений.

В 6 лет 9 мес плановая госпитализация: состояние тяжелое, физическое развитие низкое — дефицит массы 52%, рост 100 см (менее 3-го перцентиля). На коже спины, живота, ног множественные пятна цвета «кофе с молоком». В области копчика визуализируется эпителиальный копчиковый ход. Стул 4 раза в сутки, жидкий, с умеренной примесью крови. По данным эзофагогастродуоденоскопии отмечены атрофия ворсинчатого слоя тонкой кишки, дуоденит, гастрит. Результаты лестничной биопсии, взятой при колоноскопии: язвенный илеит, колит, сигмоидит, проктит, сфинктерит. Рентгенография кистей выявила соответствие костного возраста календарному.

В возрасте 7 лет 3 мес осуществлена плановая госпитализация для оценки эффективности антицитокиновой терапии моноклональными антителами человека к ФНО альфа препаратом адалимумаба (Хумира). По итогам обследования зафиксировано развитие резистентности к биологической терапии, так как было выявлено обострение болезни Крона (индекс PCDAI 60 баллов). Проведена глюкокортикостероидная терапия (преднизолон), после чего в крови снизилось содержание маркеров воспаления и белково-электролитного дефицита. Выписан в стабильном состоянии с массой тела 14,2 кг (+2 кг, дефицит массы 68%). В дальнейшем ребенок наблюдался на педиатрическом участке по месту жительства, где выполнялись все рекомендации по обследованию и лечению, периодически осуществлялась госпитализация в связи с ухудшением состояния.

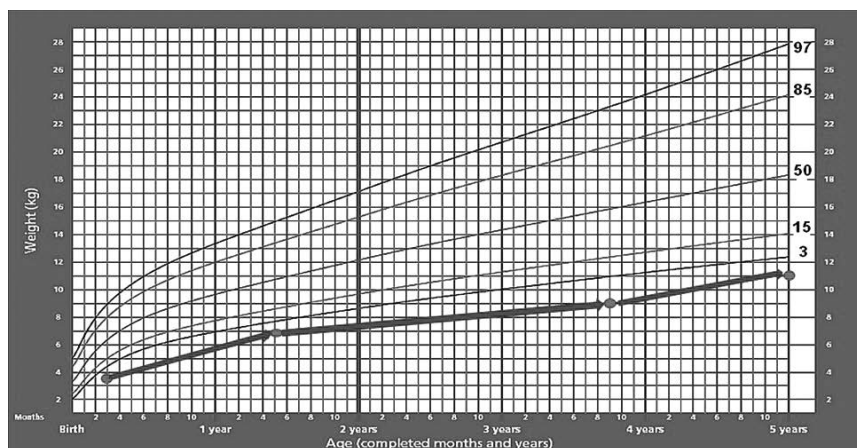


Рис. 2. Динамика физического развития пациента А. с рождения до 5 лет.

Fig. 2. Dynamics of physical development of patient A. from birth to 5 years.

В 11 лет ребенку в ФГБНУ НЦЗД проведено молекулярно-генетическое исследование методом экзомного секвенирования; в гене *SKIV2L* выявлен нуклеотидный вариант g.31929071C>T в гомозиготном состоянии, ассоциированный с трихогепатоэнтеральным синдромом, тип 2 (OMIM 614602). У родителей пробанда этот вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии. Таким образом, был сформулирован окончательный диагноз: синдромная диарея (трихогепатоэнтеральный синдром, тип 2 (OMIM 614602) с кроноподобным синдромом. Анемия хронических заболеваний, тяжелой степени. Эпителиально-копчиковый ход. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Деформация нижних конечностей: плоско-вальгусная деформация стоп, деформация коленных суставов с латеропозицией надколенников. Белково-энергетическая недостаточность III степени.

В настоящее время больного беспокоит снижение аппетита, вздутие живота, учащение стула до 4–5 раза в сутки, затруднение при ходьбе. При осмотре: задержка физического развития; лицевые аномалии (широкий плоский нос, гипертелоризм глаз, полные губы, неровный зубной ряд), тонкие вьющиеся волосы, короткая шея, большой выступающий живот, крупные кисти и стопы, вальгусная деформация нижних конечностей. Кожа сухая и смуглая, в области спины, груди, живота и нижних конечностях множественные участки гиперпигментации по типу пятен «кофе с молоком».

Обсуждение и заключение

Диарея в педиатрической практике встречается часто. В представленном случае у больного с первых недель жизни наблюдалась диарея, которая не поддавалась традиционным методам терапии. Диагностический поиск на начальном этапе позволил исключить инфекционную этиологию заболевания.

В дальнейшем была исключена целиакия, так как длительная диарея у младенцев наиболее часто встречается при непереносимости глютена [14, 17].

Колоноскопия с гистологическим исследованием биоптата у больного с сохраняющейся хронической диареей и прогрессированием дефицита массы тела выявила очаговый активный колит, эрозии, язвы и воспалительные полипы толстой кишки. Непрерывно-рецидивирующее течение заболевания, нарастающая воспалительная активность, отрицательная динамика по результатам колоноскопии, неэффективность проводимой терапии стали причиной постановки диагноза: болезнь Крона толстой кишки. В последующем проявление лицевого дисморфизма, аномалии кожных покровов и роста волос, отставание в физическом и психомоторном развитии, частая заболеваемость позволили предположить генетически обусловленное заболевание [3–5, 18]. Генетическое исследование, проведенное у больного и его родителей, позволило установить диагноз: синдромная диарея (трихогепатоэнтеральный синдром) с кроноподобным синдромом.

Длительное наблюдение за пациентом выявило прогрессирование синдрома мальабсорбции, метаболические и эндокринные нарушения на фоне нарастающих морфологических изменений в кишечнике. У данного больного прогрессируют костные изменения, задержка физического и психомоторного развития, что требует многоплановых реабилитационных мероприятий.

Статистика выявления синдромной диареи, возможно, не отражает истинную распространенность в связи с ранней гибелью младенцев от некурабельной диареи без верификации диагноза. Прогноз неблагоприятный для большинства больных детей, причины летального исхода – инфекции, печеночная недостаточность [3, 9].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Stankler L., Lloyd D., Pollitt R.J., Gray E.S., Thom H., Russell G. Unexplained diarrhoea and failure to thrive in 2 siblings with unusual faces and abnormal scalp hair shafts: a new syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 212–216. Doi: 10.1136/adc.57.3.212
2. Girault D., Goulet O., Le Deist F., Brousse N., Colomb V., Cesarini J.P. et al. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 36–42. Doi: 10.1016/s0022-3476(94)70118-0
3. Fabre A., Andre N., Breton A., Broue P., Badens C., Roquelaure B. Intractable diarrhea with phenotypic anomalies and tricho-hepatoenteric syndrome: two names for the same disorder. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 584–588. Doi: 10.1002/ajmg.a.31634
4. Al Qoaer K., Al Mehaidib A., Shabib S., Banemai M. Chronic diarrhea and skin hyperpigmentation: a new association. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 187–191. Doi: 10.4103/1319-3767.41742
5. Monies D.M., Rahbeeni Z., Abouelhoda M., Naim E.A., Al-Younes B., Al-Mahadib A. Expanding phenotypic and allelic heterogeneity of Tricho-Hepato-Enteric Syndrome (THES). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3): 352–356. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000627
6. Alsaghir A., Nouh F., Alshumrani M. A New Variant Mutation in SKIV2L Gene in Case of Trichohepatoenteric Syndrome. *Pediatr Rep* 2020; 12(3): 93–97. DOI: 10.3390/pediatric12030021
7. Fabre A., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Missirian C., Andre N., Breton A. et al. Novel mutations in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome. *Hum Mutat* 2011; 32: 277–281. DOI: 10.1002/humu.21420
8. Fabre A., Charroux B., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Odul E., Sayar E. et al. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 689–692. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.02.009
9. Fabre A., Martinez-Vinson C., Goulet O., Badens C. Syndromic diarrhea/Tricho-hepatoenteric syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 5. DOI: 10.1186/1750-1172-8-5
10. Fabre A., Breton A., Coste M.E., Colomb V., Dubern B., Lachaux A. et al. Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infant

- cy/trichohepato-enteric syndrome. Arch Dis Child 2014; 99: 35–38. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304016
11. Kotecha U.H., Movva S., Puri R.D., Verma I.C. Trichohepatoenteric syndrome: founder mutation in asian indians. Mol Syndromol 2012; 3(2): 89–93. DOI: 10.1159/000339896
 12. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Цимбалова Е.Г., Анушенко А.О., Потапов А.С., Лохматов М.М., Чащина И.Л., Бакрадзе М.Д. Случаи трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареи), осложненного кроно-подобным заболеванием. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(3): 416–421. [Roslavtseva E.A., Borovik T.E., Tsimbalova E.G., Anushenko A.O., Potapov A.S., Lokhmatov M.M., Chashchina I.L., Bakradze M.D. Cases of Trichohepatoenteric Syndrome (Syndromic Diarrhea) with Underlying Crohn's Disease. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2015; 14(3): 416–421. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1381
 13. Goulet O., Vinson C., Roquelaure B., Brousse N., Bodemer C., Cezard J.P. Syndromic (phenotypic) diarrhea in early infancy. Orphanet J Rare Dis 2008; 3: 6. DOI: 10.1186/1750-1172-3-6
 14. Иванов Д.О., Новикова В.П., Замятина Ю.Е. Синдромальная (фенотипическая) диарея — трихогепатоэнтерический синдром. Медицина: теория и практика 2019; 4(1): 95–100. [Ivanov D.O., Novikova V.P., Zamyatina J.E. Syndromic diarrhea/tricho-hepato-enteric syndrome. Medicina: theory and practice. 2019; 4(1): 95–100. (in Russ.)]
 15. Egritas O., Dalgic B., Onder M. Tricho-hepatoenteral syndrome presenting with mild colitis. Eur J Pediatr 2009; 168(8): 993–995. DOI: 10.1007/s00431-008-0861-4
 16. Mahjoub F.E., Imanzadeh F., Mahdavi Izadi S., Nahali Moghaddam A. Trichohepatoenteric syndrome or syndromic diarrhea-report of three members in a family, first report from Iran. Case Rep Pathol 2016; 2016: 9684910. DOI: 10.1155/2016/9684910
 17. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier Ch. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J 2019; 7(5): 583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125
 18. Hallgrímsson B., Aponte J.D., Katz D.C., Bannister J.J., Riccardi S.L., Mahasuwan N. et al. Automated syndrome diagnosis by three-dimensional facial imaging. Genet Med 2020; 22(10): 1682–1693. DOI: 10.1038/s41436-020-0845-y

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Ранняя диагностика мукополисахаридоза III типа (синдрома Санфилиппо) в практике педиатра

С.Я. Волгина¹, О.А. Спиридонова¹, Е.А. Курмаева¹, Р.Г. Гамирова², С.И. Полякова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) in the practice of a pediatrician

S.Ya. Volgina¹, O.A. Spiridonova¹, E.A. Kurmaeva¹, R.G. Gamirova², S.I. Polyakova³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Мукополисахаридоз III типа (синдром Санфилиппо) — лизосомная болезнь накопления, которая наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу, характеризуется накоплением гепарансульфата в клетках организма, что приводит к развитию полиорганной недостаточности. Встречается с частотой 1:70 тыс. новорожденных. Выделяют 4 подтипа заболевания: А, В, С, D. Наиболее ранними симптомами болезни служат когнитивные и неврологические расстройства. Отмечаются задержка (потеря) речевого развития, регресс приобретенных навыков, гиперреактивность, аутистические черты характера, умственная отсталость, нарушение сна, эпилепсия; формируется агрессивное поведение, нарушается способность к передвижению, появляется гепатомегалия. Возможны нарушения других органов и систем — органов зрения, костной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, ЛОР-органов, наблюдаются стоматологические проблемы. Клинически подтипы мукополисахаридоза III практически не различимы.

Возраст постановки диагноза в среднем составляет 2–6 лет. Диагностический поиск включает проведение качественного и количественного определения гликозаминогликанов в моче. Следует помнить, что при легких вариантах течения болезни эти показатели могут быть в пределах нормы. В дальнейшем необходимо оценить активность соответствующих ферментов в лейкоцитах, плазме или сыворотке крови, в фибробластах кожи. Затем проводится генетическое исследование для выявления мутации соответствующего дефектного гена. Дифференциальную диагностику следует проводить с другими видами мукополисахаридозов, муколипидозами, ганглиозидозами, множественной сульфатазной недостаточностью, некоторыми ревматоидными заболеваниями.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо, клинические проявления, диагностика.

Для цитирования: Волгина С.Я., Спиридонова О.А., Курмаева Е.А., Гамирова Р.Г., Полякова С.И. Ранняя диагностика мукополисахари-доза III типа (синдрома Санфилиппо) в практике педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 233–239. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-233-239

Mucopolysaccharidosis (MPS) type III (Sanfilippo syndrome) is a lysosomal storage disease inherited in an autosomal recessive manner, it is characterized by the accumulation of heparan sulfate in the cells of the body, which leads to the development of multiple organ failure. It occurs with a frequency of 1: 70 thousand newborns. There are 4 subtypes of the disease: A, B, C, D. Cognitive and neurological disorders are the earliest symptoms of the disease. Delay (loss) of speech development, regression of acquired skills, hyperactivity, autistic character traits, mental retardation, sleep disturbance, epilepsy are noted; aggressive behavior is formed, the ability to move is impaired, hep-atomegaly appears. There are observed the violations of other organs and systems — the organ of vision, bone, respiratory, cardiovascular systems, ENT organs, dental problems. Clinically, the subtypes of mucopolysaccharidosis III are practically indistinguishable.

The average age at diagnosis is 2–6 years. Diagnostic search includes qualitative and quantitative determination of glycosaminoglycans in urine. It should be remembered that with mild variants of the disease, these indicators may be within the normal range. In the future, it is necessary to assess the activity of the corresponding enzymes in leukocytes, plasma or serum, in skin fibroblasts. Genetic testing is then performed to identify the mutation of the corresponding defective gene. Differential diagnosis should be carried out with other types of mucopolysaccharidosis, mucopolipidosis, gangliosidosis, multiple sulfatase deficiency, some rheumatoid diseases.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome, clinical manifestations, diagnosis.

For citation: Volgina S.Ya., Spiridonova O.A., Kurmaeva E.A., Gamirova R.G., Polyakova S.I. Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) in the practice of a pediatrician. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 233–239 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-233-239

Мукополисахаридоз III типа, или синдром Санфилиппо (по МКБ-10 E 76.2), — заболевание, наследуемое по ауто-сомно-рецессивному типу, характеризующееся сниженной продукцией или полным дефицитом лизосомальных ферментов, расщепляющих гликозаминогликаны. Вследствие этого происходит накопление гепарансульфата в клет-

ках организма, что приводит к прогрессирующему поражению различных органов и систем и в итоге — к полиорганной недостаточности и снижению когнитивных способностей.

Эпидемиология. Все мукополисахаридозы являются панрасовыми и могут быть диагностированы в любом регионе мира. Мукополисахаридоз III типа

Таблица. Классификация подтипов мукополисахаридоза III типа
Table. Classification of subtypes of mucopolysaccharidosis type III

Подтип	ОМIM номер	Хромосомная локализация	Ген	Фермент	Клиническая картина
A	252900	17q25.3	<i>SGSH</i>	Гепаран-N-сульфатаза	Гирсутизм, грубые черты лица, агрессивное поведение, задержка речи, гепатомегалия
B	252920	17q21.2	<i>NAGLU</i>	N-ацетил- α -глюкозаминидаза	Кардиомегалия, грубые черты лица, прогрессирующая деменция, судороги, продолжительность жизни 20–30 лет
C	252930	8p11.21	<i>HGSNAT</i>	Гепаран- α -глюкозаминид-N-ацетилтрансфераза	Значительная вариабельность проявлений в пределах одной семьи, легкие дисморфические особенности, гирсутизм, спленомегалия
D	252940	12q14.3	<i>GNS</i>	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	Густые волосы, помутнение роговицы, нормальный рост, дизартрия

встречается с частотой 1 на 70 тыс. новорожденных (от 0,17 до 2,35 на 100 тыс. живорождений в зависимости от подтипа, географических регионов и/или этнического происхождения), в равной степени как среди мальчиков, так и девочек. Так, частота наиболее распространенного подтипа А колеблется от 0,00 до 1,62 на 100 тыс. живорождений. Установлено, что подтипы А и В мукополисахаридоза III типа диагностируются в мире чаще, чем подтипы С и D [1].

Классификация. Мукополисахаридоз III может быть вызван дефицитом одного из четырех лизосомальных ферментов и в соответствии с этим подразделяется на четыре клинически неразличимых подтипа, которые характеризуются разными биохимическими дефектами (см. таблицу). Каждый из этих ферментов участвует в расщеплении гепарансульфата, в их отсутствие или при дефиците происходит накопление представленного гликозаминогликана в тканях и органах [2].

Патогенез. В последние годы более подробно начал изучаться патогенез данного заболевания. Накопление гликозаминогликанов в лизосомах,

приводящее к дисфункции клеток и патологии органов, служит первичным фактором развития синдрома Санфилиппо.

Стало известно, что со II триместра антенатального периода возникает накопление гепарансульфата в вакуолях лизосом клеток ЦНС, в результате чего происходит прогрессирующее увеличение их размеров и образование дистрофированных аксонов с истончением миелинового слоя. Вследствие этого начинается пролиферация микроглиальных клеток, которые активируют окислительные процессы и выработку провоспалительных цитокинов, что усугубляет повреждение клеток головного мозга, разрываются синаптические связи (как показано на мышинной модели) [3]. Однако точные молекулярные и клеточные механизмы, посредством которых нарушенная деградация и накопление гликозаминогликанов приводят к дегенерации нейронов, до конца не изучены [4]. Накопление гликозаминогликанов и ультраструктурные изменения наблюдаются в соматических органах, в большей степени — в печени [5].

Нарушение функции лизосом приводит к накоплению вторичных продуктов обмена (ганглиозидов GM2, GM3, GD3 и эфиров холестерина). Считается, что увеличение количества представленных липидов в определенных областях головного мозга обуславливает клиническую картину заболевания: снижение чувства страха и нарушение памяти (кора головного мозга, миндалевидное тело), гиперреактивность (латеральное ядро перегородки мозга, отвечающее за локомоторные функции, таламус и гипоталамус, обрабатывающие импульсы коры), нарушение циркадного ритма (перепончатая область) [6].

Первичное и вторичное накопления продуктов обмена происходит не только в лизосомах, но и внеклеточно, что влияет на функцию и физиологию клеток [7, 8]. Считается, что прогрессирующая нейродегенерация у детей с мукополисахаридозом III типа — это результат патологической регуляции многочисленных клеточных путей, приводящих к нейровоспалению,

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309
e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

Спиридонова Ольга Алексеевна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8667-5476

Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0873-8037

420012 Казань, Бутлерова, д. 49

Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Полякова Светлана Игоревна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-6528-1873

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

окислительному стрессу, нарушению аутофагии и дефектам клеточной сигнализации [9, 10].

Общие клинические проявления. В связи с тем, что все подтипы синдрома Санфилиппо вызваны нарушениями в образовании ферментов, расщепляющих гепарансульфат, их клиническая картина схожа. Следует подчеркнуть, что основными и самыми ранними симптомами болезни служат когнитивные и неврологические нарушения, а соматические проявления отодвигаются на второй план. Центральная нервная система поражается преимущественно при всех подтипах заболевания. Вместе с тем многие отклонения могут оставаться недиагностированными ввиду сложности осмотра детей с нарушением поведения.

Внешний вид пациентов с мукополисахаридозом любого типа имеет сходные признаки, однако при синдроме Санфилиппо они могут быть менее выраженными. Постепенно формируются грубые черты лица. Характерны долихоцефалическая форма черепа, выступающие широкие, густые, часто сросшиеся брови, темные, густые ресницы, утолщенная и часто вывернутая нижняя губа и вздернутая вверх верхняя губа, мясистый кончик носа, гирсутизм, сухие и жесткие волосы [11].

Нервная система. Основное и главное проявление заболевания — поражение нервной системы. У пациентов с подтипами А и В мукополисахаридоза III типа с течением времени наблюдается уменьшение серого вещества, коррелирующее со снижением когнитивного развития [12]. Следует подчеркнуть, что у разных пациентов возможна вариабельность выраженности симптомов. Поэтому на первой фазе заболевания часто ошибочно устанавливают в качестве основного диагноза задержку нервно-психического развития, синдром дефицита внимания или расстройство аутистического спектра [13].

Выделяются три фазы течения синдрома Санфилиппо. Первая фаза обычно приходится на ранний дошкольный период, начальные клинические проявления возникают в возрасте от 1 до 4 лет, но так как они чаще всего неспецифичны, установить диагноз на данном этапе удается редко. Отмечается отставание в развитии или полная остановка когнитивных способностей; наиболее серьезный признак, беспокоящий родителей, — ухудшение речи или ее дефицит, гиперактивность. У некоторых пациентов диагностируют тугоухость, с чем часто связывают появление данных симптомов [14].

Вторая фаза начинается в 3–4 года, характеризуется выраженными нарушениями поведения, моторной расторможенностью, снижением или отсутствием концентрации внимания, импульсивным поведением (доходит до такой степени, что ребенок полностью теряет чувство собственной безопасности), агрессией в отношении людей и животных, тревожностью, приступами смеха и плача. Некоторые дети не способны научиться пользоваться горшком, а те, кто научился

этому ранее, теряют данный навык. Прогрессирующее ухудшение когнитивных способностей наблюдается до 3–4 лет, затем происходит регресс приобретенных навыков. Вслед за потерей когнитивных функций следует утрата моторных навыков. Во второй фазе развития заболевания доминирует нарушение сна, которое встречается у 96% пациентов. Оно проявляется в затрудненном засыпании, раннем или ночном пробуждении, уменьшении продолжительности ночного сна, возможно полное нарушение циркадных ритмов в виде отсутствия сна в ночное время и длительного дневного сна. Кроме того, во время ночного сна возможно агрессивное поведение, приступы плача/смеха, жевание постельного белья. Частым проявлением синдрома служат аутистические черты характера, снижение социальных контактов со сверстниками и родителями, отсутствие чувства страха [15–17].

Третья фаза заболевания начинается с ухудшения двигательных функций: появляются неустойчивость при ходьбе, частые падения, неловкие движения рук и ног. Впоследствии такие пациенты полностью теряют навыки ходьбы и становятся обездвиженными вследствие потери мышечной силы, спастичности и поражения суставов. Со временем наблюдается потеря приобретенных навыков, появляются бульбарные нарушения, развивается тяжелое слабоумие. Вместе с тем у некоторых пациентов может наблюдаться лишь умеренная умственная отсталость даже в конце третьего десятилетия жизни. На второй и третьей фазах заболевания у пациентов могут возникать эпилептические приступы [18].

Органы зрения. Н. Beard и соавт. (2020) [19] впервые продемонстрировали, что изменения в сетчатке происходят параллельно дегенеративному поражению головного мозга. У некоторых детей формируются прогрессирующая ретинопатия, кистозные изменения макулы и сложные электроретинографические нарушения, соответствующие пострецепторной дисфункции. Как правило, дети имеют прозрачную роговицу, но у некоторых пациентов может быть ее легкое помутнение. Отложение гликозаминогликанов в сетчатке глаз может привести к потере периферийного зрения и никталопии, атрофии зрительного нерва, у пациентов старшего возраста развивается пигментный ретинит [20].

Костная система. Нарушения костной системы при синдроме Санфилиппо менее выражены, чем при других мукополисахаридозах, и обычно проявляются в старшем возрасте. Происходит утолщение костей свода черепа, снижение пневматизации придаточных пазух носа и ячеек сосцевидного отростка, вследствие чего возникают частые инфекции (отит и мастоидит) [21].

Отмечаются незначительные изменения таза в виде деформации вертлужных впадин, недоразвития головок бедренных костей (это приводит к дисплазии тазобедренного сустава), уменьшения высоты

крыльев подвздошных костей. Позже могут возникнуть сколиоз, кифоз, поясничный лордоз, деформация стоп, снижение длины тела (вследствие ранней остановки роста) в 9–10 лет, контрактуры (чаще в локтевых суставах), синдром запястного канала [22]. У детей с тяжелым фенотипом в ряде случаев формируется остеонекроз головки бедренной кости [23]. Важно подчеркнуть, что пациенты, имеющие ограничение двигательной активности, подвержены более высокому риску развития остеопороза и переломам костей, особенно при наличии дефицита/недостаточности витамина D [24].

Стоматологические проблемы. Часто упускаемыми симптомами из-за проблем в поведении становятся случайные стоматологические находки, такие как облитерированные камеры пульпы и корневые каналы, гипоплазия дентина [25, 26].

Дыхательная система и ЛОР-органы. У детей с синдромом Санфилиппо отмечаются частые обострения хронических заболеваний носа (ринит, ринорея), пазух, ушей. Нередко бывают увеличены миндалины и аденоиды, что способствует блокировке дыхательных путей. Для пациентов раннего возраста наиболее характерны респираторные нарушения, связанные с обструкцией дыхательных путей. Возможны приступы апноэ во время ночного сна [27]. Характерно снижение слуха, обычно развивается кондуктивная тугоухость. Нейросенсорный компонент развивается по мере прогрессирования заболевания [28].

Сердечно-сосудистая система. Поражение сердца встречается реже и протекает легче, чем при других типах мукополисахаридозов. Клапанные пороки сердца (аномалии митрального и аортального клапанов, включая стенозы) усугубляются с возрастом. По данным электрокардиографии около 15% пациентов имеют дефекты проводящей системы сердца [29–31].

Органы пищеварения. У 50% пациентов наблюдается гепатомегалия, в то время как спленомегалия возникает крайне редко. Отмечаются паховые и пупочные грыжи. В раннем возрасте возможна выраженная рецидивирующая диарея, в старшем возрасте характерны запоры [32].

Физическое развитие. Рост, масса и окружность головы при рождении детей с мукополисахаридозом III типа находятся в пределах физиологической нормы. Исследования показали, что дети женского и мужского пола были значительно выше своих здоровых сверстников до 2-летнего возраста, а рост мальчиков преобладал и в возрасте 4 лет. Скорость роста замедлялась после 4,5 года у девочек и после 5 лет у мальчиков и в возрасте 17,5 года пациенты оказались значительно ниже группы сравнения. Окружность головы была больше у больных детей в течение первых 2 лет жизни, оставаясь увеличенной до периода физической зрелости [33, 34].

Эндокринная система. Возможно преждевременное половое развитие у мальчиков, но чаще оно

наступает в те же временные периоды, что и у здоровых детей [11].

Клинические особенности мукополисахаридоза IIIA типа. К основным проявлениям заболевания относятся гиперактивность (наблюдается в среднем в возрасте 3–4 года), потеря речи (в 5–6 лет) и способности к передвижению (в 10–11 лет). Кроме того, отмечаются задержка речевого развития (93%), грубые черты лица (92%), аномальное поведение (75%), гепатомегалия (51%), расстройства аутистического спектра (29%) и эпилепсия (17%). Данный подтип представляет собой наиболее агрессивную и злокачественную форму, при которой пациенты доживают в среднем до 15–18 лет [35].

Установлены генотип-фенотипические корреляции при мукополисахаридозе IIIA типа. Исследование включало оценку клинических данных и результаты молекулярных дефектов у 110 пациентов, выявленных в Нидерландах. Первыми клиническими признаками были задержка речевого развития и поведенческие проблемы, которые отмечались в возрасте от 1 до 6 лет. Другие симптомы включали нарушения сна и слуха, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, диарею и эпилепсию. Выявлено, что частые патогенные мутации p.R245H, p.Q380R, p.S66W и c.1080delC были связаны с классическим тяжелым фенотипом. У пациентов, гетерозиготных по мутации p.S298P, в сочетании с мутацией, ассоциированной с классическим тяжелым фенотипом, достоверно чаще и продолжительнее сохранялись психомоторные функции и была больше продолжительность жизни. У 2 пациентов, гомозиготных по мутации p.S298P, и у 4, гетерозиготных по 3 миссенс-вариантам, о которых ранее не сообщалось (p.T421R, p.P180L и p.L12Q), отмечался ослабленный фенотип [36].

Клинические особенности мукополисахаридоза IIIB типа. Наиболее часто встречающиеся характеристики у этих пациентов аналогичны характеристикам больных мукополисахаридозом IIIA типа: грубые черты лица (94%), задержка речевого развития (88%), аномальное поведение/гиперактивность (69%), гепатомегалия (56%), расстройство аутистического спектра (19%) и эпилепсия (13%). Средняя продолжительность жизни 17–19 лет [37].

Клинические особенности мукополисахаридоза IIIC типа. Первые клинические признаки и симптомы у больных появляются в среднем в возрасте 3,5 года. Они включают задержку речевого (92%) и моторного развития (83%), поведенческие проблемы (83%), нарушение речи (75%) и сна (50%), диарею (58%), снижение подвижности суставов (17%). Пациенты живут до 19–34 лет и имеют более мягкое течение заболевания [38].

Клинические особенности мукополисахаридоза IIID типа. Данный подтип заболевания встречается реже всего, протекает аналогично мукополисахаридозу IIIC [32].

Генетическое консультирование. Мукополисахаридоз III типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Каждый sibс пациента имеет 25% шанс быть пораженным, 50% шанс быть бессимптомным носителем мутации и 25% шанс быть здоровым. После установления патогенной мутации у больного члена семьи, страдающего мукополисахаридозом III типа, возможны тестирование на носительство родственников, преемплантационное генетическое тестирование и пренатальная диагностика [11].

Пренатальная диагностика. Тестирование проводится в I триместре беременности после консультации с врачом-генетиком. Для пренатальной диагностики предпочтительно использовать молекулярно-генетический анализ. Пренатальное тестирование с помощью исследования ферментативной активности ворсинок хориона или клеток околоплодных вод доступно в ограниченном числе центров по всему миру [39].

Скрининговое обследование новорожденных. Скрининговое обследование новорожденных — чрезвычайно эффективное средство своевременной диагностики заболеваний. В настоящее время в ряде стран мира внедрен и/или проходит пилотное исследование неонатальный скрининг на мукополисахаридозы I и II типов [40]. Недавно был разработан новый высокопроизводительный мультиплексный метод одновременного анализа определения активности ферментов в образцах крови с использованием жидкостной хроматографии высокого разрешения/тандемной масс-спектрометрии для диагностики некоторых лизосомных болезней, в том числе мукополисахаридозов I, II, IIIB, IVA, VI и VII [41].

Диагностика. Возраст постановки диагноза мукополисахаридоза III типа варьирует в различных странах и зависит от подтипа заболевания, но в среднем составляет 2–6 лет (для подтипа А — 3,5–7 лет, для подтипа В — 3,5–4,9 года, для подтипа С — 7–10,7 года, для подтипа D — 3,1–8,2 года). Диагностика остается сложной задачей, так как в первые годы жизни заболевание протекает бессимптомно или сопровождается неспецифическими симптомами [11].

Обычный диагностический поиск у пациентов с подозрением на мукополисахаридоз начинается с измерения уровня гликозаминогликанов в моче, продолжается определением активности специфических ферментов и завершается идентификацией мутаций. Первым методом диагностики считается определение уровня экскреции гепарансульфата с мочой с помощью тонкослойной хроматографии или электрофореза. Причем необходимо провести как качественный, так и количественный анализы. Количество гликозаминогликанов можно определить в моче, сыворотке/плазме крови, высушенных пятнах крови, амниотической и спинномозговой жидкостях, в культивированных клетках и тканях. В большинстве случаев у детей и подростков с мукополисахаридозом III типа уровень экскретируемого с мочой гепарансульфата превышает норму, однако у лиц с легкими и медленно прогрессирующими формами этот уровень может быть в пределах нормы или близким к ней. Важным для диагностики остается анализ активности ферментов в культивируемых фибробластах кожи, лейкоцитах, плазме или сыворотке крови, который может быть использован в качестве диагностического теста первой линии [42].

Идентификация вариантов в конкретных генах, кодирующих каждый фермент, связанный с мукополисахаридозом, важна для подтверждения диагноза, выявления носителей, генетического консультирования, пренатальной диагностики (предпочтительно в сочетании с ферментными анализами) и прогнозирования фенотипа. При мукополисахаридозе III типа необходимо назначение генетического исследования для установления мутации следующих генов: *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT*, *GNS* (в зависимости от подтипа) [32].

Секвенирование по Сэнгеру остается «золотым стандартом» для выявления генетических мутаций (точечные мутации и небольшие вставки/делеции). Однако более распространенным становится секвенирование следующего поколения — NGS, доступный и относительно недорогой метод для повседневной диагностики мукополисахаридозов. Установлено, что некоторые мутации связаны с более мягкими фенотипами мукополисахаридоза IIIA типа (p.Arg206Pro, p.Ser347Phe, p.Asp444Gly, p.Glu369Lys, p.Pro128Leu), мукополисахаридоза IIIC типа (p.Gly262Arg и p.Ser539Cys), в то время как другие были связаны с тяжелым фенотипом мукополисахаридоза IIIA типа (p.Arg433Gln) [43].

Накопления гликозаминогликанов также приводят к сложной дисфункции с формированием вторичных маркеров, таких как гликофинголипиды, фосфолипиды и холестерин. В качестве маркеров поражения ЦНС можно использовать оценку уровня гликофинголипидов, таких как GM1- и GM3-ганглиозиды. Некоторые авторы также рекомендуют измерение уровня дисахаридов, гепаринового кофактора II-тромбинового комплекса [44, 45].

После установления диагноза требуется инструментальная диагностика для контроля за состоянием ребенка: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, селезенки, почек, рентгенография скелета, электронейромиография, аудиометрия, спирометрия, электроэнцефалография, полисомнография, электро- и эхокардиография, магнитно-резонансная томография головного мозга, шейного отдела позвоночника [46].

Дифференциальная диагностика. Так как клинические проявления синдрома Санфилиппо чаще всего начинаются с неврологических, а не с соматических нарушений, как при других мукополисахаридозах, то дифференциальную диагностику в первую очередь следует проводить с различными формами задержки

нервно-психического развития и речи, с расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности. При появлении дисморфологических черт лица и характерных соматических признаков необходимо уточнить тип и подтип мукополисахаридоза. Выраженное поражение опорно-двигательного аппарата, тугоподвижность суставов, боли, уплотнение кожи — основание для проведения дифференциального диагноза с такими заболеваниями, как артрогрипоз, склеродермия, полимиозит, артрит (юношеский, ревматоидный, псориатический). Заболевание обязательно следует дифференцировать от других видов мукополисахаридозов, муколипидозами, ганглиозидозами, множественной сульфатазной недостаточностью [22, 47].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Celik B., Tomatsu S.C., Tomatsu S., Khan S.A. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics* (Basel) 2021; 11(2): 273. DOI: 10.3390/diagnostics11020273
2. Haneef S.A.S., Doss C.G.P. Personalized Pharmacoperones for Lysosomal Storage Disorder: Approach for Next-Generation Treatment. In: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* 2016; 102: 225–265. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2015.10.001
3. Pshezhetsky A.V. Lysosomal storage of heparan sulfate causes mitochondrial defects, altered autophagy, and neuronal death in the mouse model of mucopolysaccharidosis III type C. *Autophagy* 2016; 12(6): 1059–1060. DOI: 10.1080/15548627.2015.1046671
4. Benetó N., Vilageliu L., Grinberg D., Canals I. Sanfilippo Syndrome: Molecular Basis, Disease Models and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 7819. DOI: 10.3390/ijms21217819
5. Marcó S., Pujol A., Roca C., Motas S., Ribera A., Garcia M. et al. Progressive neurologic and somatic disease in a novel mouse model of human mucopolysaccharidosis type IIIC. *Dis Model Mech* 2016; 9(9): 999–1013. DOI: 10.1242/dmm.025171
6. Lamanna W.C., Lawrence R., Sarrazin S., Esko J.D. Secondary storage of dermatan sulfate in Sanfilippo disease. *J Biol Chem* 2011; 286(9): 6955–6962. DOI: 10.1074/jbc.M110.192062
7. Jakobkiewicz-Banecka J., Gabig-Ciminska M., Kloska A., Malinowska M., Piotrowska E., Banecka-Majkutewicz Z. et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. *Front Biosci* 2016; 21: 1393–1409. DOI: 10.2741/4463
8. De Pasquale V., Pavone L.M. Heparan sulfate proteoglycans: The sweet side of development turns sour in mucopolysaccharidoses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 865(11): 165539. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165539
9. Heon-Roberts R., Nguyen A.L.A., Pshezhetsky A.V. Molecular Bases of Neurodegeneration and Cognitive Decline, the Major Burden of Sanfilippo Disease. *J Clin Med* 2020; 9(2): 344. DOI: 10.3390/jcm9020344
10. Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *J Hum Genet* 2019; 64(2): 127–137. DOI: 10.1038/s10038-018-0534-8
11. <https://curesanfilippofoundation.org/what-is-sanfilippo-for-physicians/signs-symptoms/>
12. Bigger B.W., Begley D.J., Virgintino D., Pshezhetsky A.V. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab* 2018; 125: 322–331. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.08.003
13. Gilkes J.A., Heldermon C.D. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome) — disease presentation and experimental therapies. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(Suppl 1): 133–140
14. Kartal A. Delayed speech, hyperactivity, and coarse facies: Does Sanfilippo syndrome come to mind? *J Pediatr Neurosci* 2016; 11(3): 282–284. DOI: 10.4103/1817-1745.193378
15. Hoffmann F., Hoffmann S., Kunzmann K., Ries M. Challenging behavior in mucopolysaccharidoses types I–III and day-to-day coping strategies: a cross sectional explorative study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 275. DOI: 10.1186/s13023-020-01548-9
16. Wolfenden C., Wittkowski A., Hare D.J. Symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD) in Individuals with Mucopolysaccharide Disease Type III (Sanfilippo Syndrome): A Systematic Review. *J Autism Dev Disord* 2017; 47(11): 3620–3633. DOI: 10.1007/s10803-017-3262-6
17. Lau A.A., Tamang S.J., Hemsley K.M. MPS-IIIa mice acquire autistic behaviours with age. *J Inher Metab Dis* 2018; 41(4): 669–677. DOI: 10.1007/s10545-018-0160-9
18. Kong W., Meng Y., Zou L., Yang G., Wang J., Shi X. Mucopolysaccharidosis III in Mainland China: natural history, clinical and molecular characteristics of 34 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(6): 793–802. DOI: 10.1515/jpem-2019-0505
19. Beard H., Chidlow G., Neumann D., Nazri N., Douglass M., Trim P. J. et al. Is the eye a window to the brain in Sanfilippo syndrome? *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 194. DOI: 10.1186/s40478-020-01070-w
20. Wilkin J., Kerr N.C., Byrd K.W., Ward J.C., Iannaccone A. Characterization of a Case of Pigmentary Retinopathy in Sanfilippo Syndrome Type IIIA Associated with Compound Heterozygous Mutations in the SGSH Gene. *Ophthalmic Genet* 2016; 37(2): 217–27. DOI: 10.3109/13816810.2015.1028647
21. Murgasova L., Jurovci M., Jesina P., Malinova V., Bloomfield M., Zeman J., Magner M. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 135: 110137. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110137
22. Andrade F., Aldámiz Echevarría L., Llerena M., Couce M.L. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int* 2015; 57(3): 331–338. DOI: 10.1111/ped.12636
23. de Ruijter J., Maas M., Janssen A., Wijburg F.A. High prevalence of femoral head necrosis in Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease): a national, observational, cross-sectional study. *Mol Genet Metab* 2013; 109(1): 49–53. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.03.004

24. Nur B.G., Nur H., Mihci E. Bone mineral density in patients with mucopolysaccharidosis type III. *J Bone Miner Metab* 2017; 35(3): 338–343. DOI: 10.1007/s00774-016-0762-y
25. Kilinçkan F., Demiray F. Sedoanalgesia During Dental Treatment of a Patient with Sanfilippo Syndrome: A Case Report. *J Dent Oral Care Med* 2018; 4(3): 304
26. Hirst L., Mubeen S., Abou-Ameira G., Chakrapani A. Mucopolysaccharidosis (MPS): Review of the literature and case series of five pediatric dental patients. *Clin Case Rep* 2021; 9: 1704–1710. DOI: 10.1002/ccr3.3885
27. Gönüldaş B., Yılmaz T., Sivri H.S., Güçer K.S., Kılınç K., Genç G.A. et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(6): 944–949. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.03.021
28. Wolfberg J., Chintalapati K., Tomatsu S., Nagao K. Hearing Loss in Mucopolysaccharidoses: Current Knowledge and Future Directions. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(8): 554. DOI: 10.3390/diagnostics10080554
29. Lin H.-Y., Chen M.-R., Lin S.-M., Hung C.-L., Niu D.-M., Chang T.-M. et al. Cardiac characteristics and natural progression in Taiwanese patients. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 140. DOI: 10.1186/s13023-019-1112-7
30. Selim L., Abdelhamid N., Salama E., Elbadawy A., Gamaledin I., Abdelmoneim M., Selim A. Cardiovascular Abnormalities in Egyptian Children with Mucopolysaccharidoses. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(11): SC05-SC08. DOI: 10.7860/JCDR/2016/21135.8851
31. Nijmeijer S.C.M., de Bruin-Bon R., Wijburg F.A., Kuipers I.M. Cardiac disease in mucopolysaccharidosis type III. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(2): 276–285. DOI: 10.1002/jim.12015
32. Wagner V.F., Northrup H. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A. *Mucopolysaccharidosis Type III*. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021
33. Muschol N.M., Pape D., Kossow K., Ullrich K., Arash-Kaps L., Hennermann J. et al. Growth charts for patients with Sanfilippo syndrome (Mucopolysaccharidosis type III). *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 93. DOI: 10.1186/s13023-019-1065-x
34. Lin H.-Yu, Lee C.-L., Chiu P.C., Niu D.-M., Tsai F.-J., Hwu W.-L. et al. Relationships among Height, Weight, Body Mass Index, and Age in Taiwanese Children with Different Types of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9(4): 148. DOI: 10.3390/diagnostics9040148
35. Knottnerus S.J. G., Nijmeijer S.C.M., IJlst L., Brinke H., van Vlies N., Wijburg F.A. Prediction of phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type IIIA. *Ann Neurol* 2017; 82(5): 686–696. DOI: 10.1002/ana.25069
36. Valstar M.J., Neijs S., Bruggenwirth H.T., Olmer R., Ruijter G.J. G., Wevers R.A., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol* 2010; 68(6): 876–887. DOI: 10.1002/ana.22092
37. Ozkinay F., Emecen D.A., Kose M., Isika E., Bozaci A.E., Candda E. et al. Clinical and genetic features of 13 patients with mucopolysaccharidosis type III B: Description of two novel NAGLU gene mutations. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 27(3): 100732. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100732
38. Rezayi A., Feshangchi-Bonab M., Taherian R. An Uncommon Presentation of Mucopolysaccharidosis Type III B. *Iran J Child Neurol* 2019; 13(3): 105–111
39. Clarke Lorne A. Mucopolysaccharidoses: Prenatal Diagnosis, Neonatal Screening and Emerging Therapies. In: A. Milunsky, J.M. Milunsky (eds). *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 8th Edition, 2021; 1392. DOI: 10.1002/9781119676980.ch23
40. Newborn Screening Status for All Disorders. <https://www.newsteps.org/resources/newborn-screening-status-all-disorders>
41. Kumar A.B., Hong X., Yi F., Wood T., Gelb M.H. Tandem mass spectrometry-based multiplex assays for α -mannosidosis and fucosidosis. *Mol Genet Metab* 2019; 127: 207–211. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.016
42. Bodamer O.A., Giugliani R., Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1–2): 34–41. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.013
43. Brusius-Facchin A.C., Rojas Malaga D., Leistner-Segal S., Giugliani R. Recent advances in molecular testing to improve early diagnosis in children with mucopolysaccharidoses. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18: 855–866. DOI: 10.1080/14737159.2018.1523722
44. Saville J.T., Flanagan K.M., Truxal K.V., McBride K.L., Fuller M. Evaluation of biomarkers for Sanfilippo syndrome. *Mol Genet Metab* 2019; 128(1–2): 68–74. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.005
45. Kubaski F., Poswar F. De O., Michelin-Tirelli K., Burin M.G., Rojas-Málaga D., Brusius-Facchin A.C. et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics* 2020; 10(3): 172. DOI: 10.3390/diagnostics10030172
46. Федеральные клинические рекомендации. Мукополисахаридоз III типа. М.: Союз педиатров России, 2016; 29. [Federal clinical guidelines. Mucopolysaccharidosis type III. Moscow: Union of Pediatricians of Russia, 2016; 29. (in Russ.)]
47. Defendi G.L., Varma S., Roth Karl S. Sanfilippo Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type III). 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/948540-overview#showall>
48. Lavery C., Hendriksz C.J., Jones S.A. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 168. DOI: 10.1186/s13023-017-0717-y

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Актуальные аспекты спортивной нутрициологии детского возраста

Н.В. Рылова^{1,2}, А.С. Самойлов¹, А.В. Жолинский², И.В. Большаков¹¹ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва, Россия

Actual aspects of sports nutrition in children

N.V. Rylova^{1,2}, A.S. Samoylov¹, A.V. Zholinsky², I.V. Bolshakov¹¹State Scientific Center "Burnazyan Federal Medical Biophysical Center", Moscow, Russia;²Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

В статье освещены современные проблемы организации питания спортсменов-юниоров. Обозначена роль нутриционного плана в качестве неотъемлемой части спортивной подготовки, а также фактора здорового роста и развития юного спортсмена. Описаны особенности пищевого статуса атлетов. Отмечена необходимость проведения образовательных программ в области сбалансированного питания, применения пищевых добавок и спортивных продуктов среди спортсменов-юниоров.

Ключевые слова: дети, спортивное питание, пищевой статус, добавки к пище.

Для цитирования: Рылова Н.В., Самойлов А.С., Жолинский А.В., Большаков И.В. Актуальные аспекты спортивной нутрициологии детского возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 240–245. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–240–245

The article highlights the modern problems of nutrition for junior athletes. The authors outline the role of the nutritional plan as an integral part of sports training, as well as a factor in the healthy growth and development of a young athlete. They describe the features of the nutritional status of athletes. The article notes the need for educational programs in the field of balanced nutrition, the use of nutritional supplements and sports products among junior athletes.

Key words: children, sports nutrition, nutritional status, dietary supplements.

For citation: Rylova N.V., Samoylov A.S., Zholinsky A.V., Bolshakov I.V. Actual aspects of sports nutrition in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 240–245 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–240–245

Рационально организованное питание укрепляет здоровье, повышает спортивную работоспособность, способствует процессам восстановления и адаптации к физическим нагрузкам, а также профилактике травматизации [1]. Существуют следующие основные принципы спортивного питания:

– снабжение спортсменов необходимым количеством энергии, соответствующим ее расходованию в процессе физических нагрузок;

– сбалансированность рациона по основным пищевым ингредиентам (белкам, жирам, углеводам, витаминам и минеральным веществам);

– соблюдение принципов сбалансированного питания (оптимизация качественного и количественного состава пищи) применительно к определенным видам спорта и интенсивности нагрузок в зависимости от фазы подготовки к спортивным соревнованиям;

– выбор адекватных форм питания (продуктов, пищевых веществ и их комбинаций), обеспечивающих различную ориентацию рационов (белковая, углеводная, белково-углеводная) в зависимости от конкретных задач и направленности тренировок в отдельные периоды подготовки спортсменов;

– распределение рациона в течение дня, четко согласованное с режимом и характером тренировок и соревнований.

Организация рационального питания юных спортсменов связана с обеспечением их потребностей в пищевых веществах и энергии не только для удовлетворения эффективного тренировочного процесса и достижения максимальных спортивных результатов, но и с целью поддержания непрерывного роста и развития ребенка [2]. На протяжении среднего и старшего школьного возраста происходят перемены в обмене веществ и энергии. Величина основного обмена у детей этого возраста в расчете на единицу массы тела или поверхности тела заметно снижается.

С окончанием роста массы тела уменьшается относительная потребность организма в белках; положительный азотистый баланс к юношескому

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зав. лабораторией спортивной нутрициологии Центра спортивной медицины и реабилитации Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, ORCID: 0000-0002-9248-6292.
e-mail: rilovanv@mail.ru

Самойлов Александр Сергеевич — д.м.н., ген. дир. Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, ORCID: 0000-0002-1227-2332

Большаков Иван Владимирович — ординатор кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна

420012 Москва, ул. Живописная, д. 46, корп. 8

Жолинский Андрей Владимирович — к.м.н., директор Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации, ORCID: 0000-0002-0267-9761

121059 Москва, ул. Большая Дорогомиловская, д. 5

возрасту постепенно сменяется азотистым равновесием, характерным для взрослого организма. У подростков еще достаточно высокая потребность в поступлении с пищей жиров, поскольку в период полового созревания жир используется для пластических процессов формирования состава тела, а холестерин — для синтеза половых стероидных гормонов. Таким образом, качественный и количественный состав рациона каждой возрастной группы различен.

К основным направлениям рационального питания детей спортсменов относятся организация адекватного питьевого режима, обеспечение соответствующей калорийности рациона, сбалансированного потребления белков, жиров и углеводов. Кроме того, важна дополнительная дотация витаминами и минеральными веществами.

Адекватный водно-солевой режим в период активных физических нагрузок предупреждает потерю микроэлементов, в первую очередь натрия и калия, поддерживает функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, оказывает благотворное влияние на нервно-мышечную регуляцию. Стоит отметить, что в период тренировок потери жидкости могут быть значительными [3].

Результаты исследований сектора биохимии спорта Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физической культуры, направленных на выявление энерготрат по ступеням мощности выполняемой работы для отдельных видов спорта, позволили определить среднесуточные энергетические траты юных спортсменов (см. таблицу). Достаточная калорийность рациона обеспечивает эффективную работу мышечной системы, предупреждает раннее наступление усталости, поддерживает спортивную работоспособность на высоком уровне.

Оптимальное поступление углеводов обеспечивает интенсивность работы мышц, предупреждает наступление гипогликемии во время тренировочного процесса, способствует эффективному восстановлению после активной физической деятельности. У спортсменов, употребляющих недостаточное количество углеводов, постепенно нарастает хронический дефицит запасов гликогена, что значительно снижает спортивную производительность и выносливость. Обеспечение адекватного углеводного баланса в рационе имеет значение в таких видах спорта, как гимнастика, фигурное катание, бег на длинные дистанции, которые требуют сохранения стройной формы тела. У спортсменов этих видов спорта при преднамеренном употреблении недостаточного количества углеводов с целью снижения калорийности рациона для снижения массы тела всегда существует риск развития углеводной недостаточности [4].

Оптимальный белковый баланс в питании юных спортсменов обеспечивает пластические процессы роста и развития организма [5], а также играет важную роль в физической подготовке. Повышенная частота тренировок, недостаток белков в питании ведут к преобладанию катаболизма белков над их анаболизмом. Нерациональное питание с дефицитом поступления белка ведет к иммуносупрессии, возрастанию риска травматизации и появлению признаков хронической усталости [6].

Липиды также имеют большое значение в детском питании. Кроме высокой энергетической ценности жиры, наравне с белками, выполняют роль пластического материала, так как входят в состав всех клеток и тканей организма. Кроме того, липиды способствуют лучшему использованию организмом белков, витаминов и минеральных веществ [7]. Питание

Таблица. Среднесуточные энергетические траты юных спортсменов

Table. Average daily energy expenditure of young athletes

Особенности нагрузок	Виды спорта	Пол	Среднесуточные Энерготраты, ккал
Кратковременные, но значительные физические нагрузки	Акробатика (спортивная), бадминтон, горнолыжный спорт, гимнастика (спортивная, художественная), конный спорт, легкая атлетика (барьерный бег, метания, прыжки, спринт), парусный спорт, плавание синхронное, прыжки в воду, прыжки на батуте, прыжки на лыжах с трамплина, санный спорт, сноуборд, стрельба (из лука, пулевая, стендовая), теннис настольный, фехтование, фигурное катание, фристайл	М	4080±750
		Ж	3660±860
Большой объем и интенсивность физической нагрузки	Бокс, борьба (вольная, греко-римская, дзюдо, самбо), пляжный волейбол, водное поло, гандбол, гребной слалом, легкая атлетика (бег на 400, 1500 и 3000 м), спортивные игры (баскетбол, волейбол), софтбол, теннис, тхэквондо, тяжелая атлетика, футбол, хоккей, хоккей на траве, хоккей с мячом	М	4870±910
		Ж	4680±725
Длительные и напряженные физические нагрузки	Гребля (академическая, на байдарках и каноэ), биатлон, велогонки на шоссе, конькобежный спорт (многоборье), лыжное двоеборье, лыжные гонки, плавание, современное пятиборье, триатлон	М	5610±430
		Ж	5200±570

юных спортсменов с недостаточным содержанием липидов приводит к истощению запасов триглицеридов в организме, что может ограничивать спортивную производительность и приводить к раннему наступлению утомления в процессе тренировок. Кроме того, неадекватное употребление жиров у подростков может снижать уровень тестостерона в крови, что ведет к уменьшению мышечной массы [8].

Особое значение имеет обеспечение организма атлета витаминами и микроэлементами. Витамины и минеральные вещества играют большую роль в регуляции обменных процессов и физиологических функций организма. Витамины являются незаменимыми пищевыми факторами, которые обладают выраженной биологической активностью и в большинстве случаев обеспечивают реализацию каталитических реакций организма. Юные спортсмены часто испытывают поливитаминовую недостаточность (характерно выявление дефицита витаминов А, С, группы В, Е, РР) [9]. Минеральные вещества обеспечивают правильный рост и развитие костного скелета, зубов, мышечной, нервной ткани, принимают активное участие в процессах кроветворения, выработке различных ферментов и гормонов [10]. Дополнительный прием кальция особенно важен для юных спортсменов. Подросткам необходимо накопление адекватного количества кальция в костях для профилактики остеопороза с возрастом. Адекватная дотация микроэлемента железа обеспечивает поддержание системы обеспечения кислородом. Атлеты с дефицитом железа часто жалуются на трудности в обучении, на снижение спортивной производительности и выносливости, а также на необходимость более длительного периода восстановления после тренировок [11]. Важно также отметить, что потребности юных спортсменов в витаминах и минеральных веществах несколько выше, чем детей, не занимающихся активной физической деятельностью.

Таким образом, роль рационального сбалансированного питания в жизни юных спортсменов огромна, однако особенности планов физических нагрузок, плотные графики тренировочного процесса и другой деятельности, пищевые предпочтения и избирательный аппетит детей и подростков приводят к нарушениям режима питания и редкому приему пищи, что способствует поливалентной недостаточности в микро- и макронутриентах [12]. Поэтому в настоящее время возникает необходимость использования в рационе спортсменов, наряду с традиционными натуральными пищевыми продуктами, продуктов с заданными свойствами (так называемыми функциональными пищевыми продуктами) и биологически активных добавок к пище [13]. Однако научных обоснований и доказательств эффективности и безопасности даже разрешенных для применения в спортивной практике спортивных добавок в большинстве случаев явно недостаточно или они отсутствуют.

Как показывает отечественный и зарубежный опыт, проблема адекватного питания в детско-юношеском спорте чрезвычайно актуальна. При анализе фактического питания детей-спортсменов выявляются дефицит энергетической ценности рациона, дефицит потребления белков, полиненасыщенных жирных кислот, кальция и избыточное употребление насыщенных жирных кислот. Кроме того, отмечается недостаточная обеспеченность организма витаминами, микроэлементами, такими как железо, магний, цинк. Для детей-спортсменов характерна также поливитаминовая недостаточность [9].

Рационы юных спортсменов часто не соответствуют физиологическим потребностям и объему физических нагрузок, что актуализирует необходимость нутритивной поддержки. Использование пищевых добавок и продуктов спортивного питания среди детей-спортсменов широко распространено, однако их выбор (как по количеству, так и качеству) часто соответствует реальным потребностям конкретного ребенка. Находят своего потребителя, к сожалению, и не разрешенные для применения в спорте препараты, содержащие вещества с эргогенными свойствами, которые, наряду с такими эффектами, как повышение работоспособности, выносливости, объема мышечной массы, притупление чувства усталости, оказывают и полисистемные негативные побочные эффекты [14].

Уровень знаний детей и подростков-спортсменов о правильном питании, продуктах спортивного питания недостаточны для осуществления самостоятельного восполнения организма питательными и энергетическими веществами. Поэтому в организации рационального питания юного спортсмена особенно важна координированная работа самого спортсмена-юниора, который заинтересован не только в достижении максимальных спортивных результатов, но и сохранении здоровья; родителей, роль которых заключается в воспитании правильного пищевого поведения с самого раннего детства и поддержании культуры питания в семье; врача-диетолога и тренера, которые обеспечат соответствие рациона и режима дня физиологическим потребностям и объему физических нагрузок [15].

Для организации рационального питания юного спортсмена необходимо в первую очередь исследовать образ его питания, провести тщательный опрос, оценить полный суточный рацион, объем питания и потребляемой жидкости, кратность приема пищи, тренировочный процесс и режим дня. Кроме того, следует оценить исходный пищевой статус на фоне выявленной пищевой недостаточности фактического питания. Данные мероприятия включают полное обследование с оценкой морфологических, физиологических, биохимических и других показателей, которые отражают изменение структуры, функции, резистентности и адаптационных резервов в зависи-

мости от количественной и качественной адекватности питания [16].

О качестве нутритивного статуса можно косвенно судить при проведении первичного осмотра спортсмена. Частые простудные заболевания, отставание в физическом развитии могут указывать на недостаточное употребление белков и микроэлементов [17]. Кроме того, о полноценном и рациональном питании свидетельствует здоровое состояние кожных покровов, ногтей, видимых слизистых оболочек полости рта, зева, конъюнктивы глаз, лимфатических узлов, щитовидной железы, печени. Патологические изменения в этих органах и областях чаще всего наблюдаются при гиповитаминозах и минеральной недостаточности. Например, фолликулярный гиперкератоз наблюдается при недостаточности незаменимых жирных кислот, витамина А; алопеция, ломкость ногтей — при недостаточности белка и железа; глоссит — при недостаточности никотиновой кислоты, цианокобаламина, рибофлавина и т.д. [18].

В современной спортивной медицине наиболее часто пользуются биоимпедансометрией, которая позволяет оценить композиционный состав тела человека, определить уровень основного обмена, жидкостного обмена, уровень развития мышечной массы, жировой ткани, произвести сегментарный анализ состава тела [19].

Организация рационального питания детей, занимающихся физкультурой и спортом, проводится соответственно возрасту, полу, общему состоянию здоровья ребенка, его физической и иной активности, режиму дня, личным вкусовым предпочтениям, виду спорта, периоду тренировочного процесса, климатогеографическим условиям, в которых пребывает юный спортсмен. Организация питания включает в свои рамки задачи адекватного питьевого режима, обеспечения калорийности рациона, соответствующего энергетическим затратам, сбалансированного употребления белков, жиров и углеводов, а также задачи по профилактике дефицита витаминов и минеральных веществ [12].

При организации питьевого режима важно учитывать вид спорта, которым занимается юный спортсмен, длительность тренировочного процесса, потребность в калориях. Для регидратации при занятиях спортом с коротким периодом активности рекомендуется употребление пресной воды, которая не содержит калорий, но это нежелательно для занятий, длящихся более 60 мин, или для наиболее интенсивных тренировок продолжительностью до 30 мин. При занятиях спортом с длительным периодом тренировочного процесса рекомендуются спортивные напитки. При хронической дегидратации, которая часто наблюдается в весовых видах спорта, снижается эффективность тренировочного процесса. В то же время признаем, что вопрос о «водной нагрузке» остается до конца не решенным, и даже в спорте высших достижений

нет единого мнения как по времени использования жидкости, так и по ее качеству на различных этапах учебно-тренировочной и соревновательной деятельности [20]. Очень важно употребление спортсменами жидкости до, во время и после тренировочного процесса. При этом следует учитывать, что во время тренировки чувство жажды притупляется. При недостаточном водопотреблении в тканях образуются застойные явления, накапливаются продукты обмена, поэтому даже дегидратация легкой степени тяжело переносится организмом [21, 22].

При организации углеводного питания необходимо учитывать, что потребности в углеводах в тренировочный период больше, чем в соревновательный. Было отмечено, что потребность в углеводах увеличивается с возрастанием интенсивности упражнений, но постепенно уменьшается с увеличением длительности нагрузки. Спортсменам, физическая нагрузка которых тяжелая и длится более 1 ч, рекомендуется употребление углеводов до тренировки. Употребление в этот период углеводов с низким гликемическим индексом предупреждает появление чувства голода. Употребление углеводов до тренировок повышает в крови уровень глюкозы, которая обеспечивает энергией работающие мышцы. Во время и после тренировок рекомендуется употребление продуктов, содержащих углеводы со средним и высоким гликемическим индексом, что способствует восполнению запасов гликогена и обеспечивает эффективный восстановительный период [23]. Для спортсменов удобно употребление углеводов в жидкой или гелевой форме, так как создается возможность быстрого насыщения организма углеводами без длительной задержки большого объема пищи в желудке, что может быть причиной чувства дискомфорта в области эпигастрия в период тренировок.

При организации адекватного поступления белков необходимо учитывать, что в случае увеличения интенсивности и длительности нагрузок потребность в белках возрастает за счет их включения в реакции энергообразования. Достаточная обеспеченность организма спортсмена белками имеет особенно большое значение в период тренировочного процесса и сразу же после него [24]. В отличие от методов восполнения углеводных запасов в питании юных спортсменов, где предпочтительно использование спортивных напитков во время тренировочного процесса, при восполнении запасов белка лучшими источниками протеинов служат естественные продукты питания по сравнению с протеиновыми коктейлями и аминокислотными добавками. Кроме того, протеиновые коктейли относятся к дорогим препаратам, требуют предварительного приготовления и могут отрицательно влиять на состояние здоровья юного спортсмена [25].

При организации адекватного потребления жиров рекомендуется учитывать длительность и интенсивность физических упражнений. Потребность

в жирах возрастает при длительных низкоинтенсивных упражнениях, при этом на содержание жиров в суточном рационе спортсменов должно приходиться 26–30% общей калорийности пищи [26].

Наряду со сбалансированным употреблением с пищей, дети-спортсмены нуждаются в повышенном поступлении витаминов (А, группы В, РР, С, Е) и минеральных веществ (калия, магния, кальция, фосфора, железа) [6]. Суточные потребности детей-спортсменов в витаминах и минеральных веществах зависят от вида спорта, которым занимается ребенок. Кроме того, при организации дополнительного потребления витаминов и микроэлементов рекомендуется учитывать совместимость продуктов по абсорбционным способностям. Например, при приеме препаратов железа не рекомендуется употребление таких продуктов, как отруби, цельные зерна, шпинат, орехи, кофе, чай. Важно отметить, что всасывание железа в кишечнике снижает чрезмерное употребление кальция и магния [27].

Таким образом, актуальные вопросы спортивной нутрициологии детского возраста требуют особого внимания и индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Рациональное питание юных спортсменов должно обеспечивать высокие потребности в основных питательных веществах и микронутриентах, полностью компенсировать энергетические затраты, связанные с интенсивным ростом и физи-

ческой нагрузкой. Кроме того, сбалансированное питание и адекватная нутритивная поддержка детей-спортсменов способствуют сохранению здоровья ребенка, оптимизации спортивной работоспособности, поддержанию оптимальных пропорций тела, обеспечивают сохранность мышечной массы тела, уменьшают риск травматизации в период тренировочного процесса, а также способствуют восстановлению после тренировки.

Однако организация рационального сбалансированного питания детей-спортсменов – весьма непростая задача. Во-первых, данная группа спортсменов в силу своего возраста не в состоянии полноценно осознать важнейшую роль правильного, сбалансированного питания, а также оценить качество и целесообразность применения того или иного продукта спортивного питания. Во-вторых, тренировочные и соревновательные графики спортсменов ограничивают возможность адекватного восполнения энергетических затрат и удовлетворения потребности в питательных веществах. Поэтому мероприятия по организации рационального питания и нутритивной поддержки спортсменов детского возраста должны включать разного рода образовательные программы, направленные на информирование о правильном питании и возможностях применения спортивных продуктов самих спортсменов-юниоров и их родителей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rawson E.S., Miles M.P., Larson-Meyer D.E. Dietary Supplements for Health, Adaptation, and Recovery in Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018; 28(2): 188–199. DOI: 10.1123/ijsnem.2017-0340
2. Solomon M.L., Briskin S.M., Sabatina N., Steinhoff J.E. The Pediatric Endurance Athlete. *Curr Sports Med Rep* 2017; 16(6): 428–434. DOI: 10.1249/jsr.0000000000000428
3. Belval L.N., Hosokawa Y., Casa D.J., Adams W.M., Armstrong L.E., Baker L.B. et al. Practical Hydration Solutions for Sports. *Nutrients* 2019; 11(7): 1550. DOI: 10.3390/nu11071550
4. Pilis K., Stec K., Pilis A., Mroczek A., Michalski C., Pilis W. Body composition and nutrition of female athletes. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2019; 70(3): 243–251. DOI: 10.32394/rpzh.2019.0074
5. Richter M., Baerlocher K., Bauer J.M., Elmadfa I., Hesseker H., Leschik-Bonnet E. et al. Revised Reference Values for the Intake of Protein. *Ann Nutr Metab* 2019; 74(3): 242–250. DOI: 10.1159/000499374
6. Desbrow B., Burd N.A., Tarnopolsky M., Moore D.R., Elliott-Sale K.J. Nutrition for Special Populations: Young, Female, and Masters Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018; 28(2): 220–227. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0269
7. Segatto M., Pallottini V. Facts about Fats: New Insights into the Role of Lipids in Metabolism, Disease and Therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21(18): 6651. DOI: 10.3390/ijms21186651
8. Fantus R.J., Halpern J.A., Chang C., Keeter M.K., Bennett N.E., Helfand B. et al. The Association between Popular Diets and Serum Testosterone among Men in the United States. *J Urol* 2020; 203(2): 398–404. DOI: 10.1097/JU.0000000000000482
9. Al-Jawaldeh A., Taktouk M., Nasreddine L. Food Consumption Patterns and Nutrient Intakes of Children and Adolescents in the Eastern Mediterranean Region: A Call for Policy Action. *Nutrients* 2020; 12(11): 3345. DOI: 10.3390/nu12113345
10. Reid I.R. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(4): 935–945. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
11. Sim M., Garvican-Lewis L.A., Cox G.R., Govus A., McKay A.K.A., Stellingwerff T. et al. Iron considerations for the athlete: a narrative review. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119(7): 1463–1478. DOI: 10.1007/s00421-019-04157-y
12. Noll M., de Mendonça C.R., de Souza Rosa L.P., Silveira E.A. Determinants of eating patterns and nutrient intake among adolescent athletes: a systematic review. *Nutr J* 2017; 16(1): 46. DOI: 10.1186/s12937-017-0267-0
13. Панченко М.Н., Андрияненко А.О., Майдан В.А. Нутритивная поддержка высококвалифицированных спортсменов на этапах подготовки, в период соревнований и восстановления. *Известия Российской Военно-медицинской академии* 2020; 39(52): 182–183. [Panchenko M.N., Andriyanenko A.O., Maidan V.A. Nutritional support for highly qualified athletes at the stages of preparation, during the period of competition and recovery. *Izvestiya rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii* 2020; 39(52): 182–183. (in Russ.)]
14. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Самошкина Е.С., Чигинева К.Н., Варлашина К.А., Плешков С.А. Стимуляторы работоспособности в спортивной медицине: многообразие выбора и влияния на здоровье. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2017; 4: 78–83. [Balykova L.A., Iyanskiy S.A.,

- Samoshkina E.S., Chigineva K.N., Varlashina K.A., Pleshkov S.A. The banned drugs in sport and cardiovascular system. *Consilium Medicum. Pediatria* 2017; 4: 78–83. (in Russ.)]
15. Gatterer K., Gumpenberger M., Overbye M., Streicher B., Schobersberger W., Blank C. An evaluation of prevention initiatives by 53 national anti-doping organizations: Achievements and limitations. *J Sport Health Sci* 2020; 9(3): 228–239. DOI: 10.1016/j.jshs.2019.12.002
16. Bielec G., Goździewicz A. Nutritional habits of 11–12-year-old swimmers against non-athlete peers – a pilot study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2018; 24(2): 72–81. DOI: 10.18544/PEDM-24.02.0105
17. Yadav P., Dubey B.N. Nutritional problems among children in urban slum area. *Man In India* 2017; 97(2): 349–362
18. DiBaise M., Tarleton S.M. Hair, Nails, and Skin: Differentiating Cutaneous Manifestations of Micronutrient Deficiency. *Nutr Clin Pract* 2019; 34(4): 490–503. DOI: 10.1002/ncp.10321
19. Castizo-Olier J., Irurtia A., Jemni M., Carrasco-Marginet M., Fernández-García R., Rodríguez F.A. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in sport and exercise: Systematic review and future perspectives. *PLOS ONE* 2018; 13(6): e0197957. DOI: 10.1371/journal.pone.0197957
20. Денисова Н.Н., Погожева А.В., Кешабянц Э.Э., Баева В.С. Питание и водно-питьевой режим циклических видов спорта. *Спортивная медицина: наука и практика* 2018; 8(2): 37–46. [Denisova N.N., Pogozheva A.V., Keshabyants E.E., Baeva V.S. Food and water-drinking regime in endurance sports. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika* (Sports medicine: research and practice) 2018; 8(2): 37–46. (in Russ.)] DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2018.2.37
21. Evans G.H., James L.J., Shirreffs S.M., Maughan R.J. Optimizing the restoration and maintenance of fluid balance after exercise-induced dehydration. *J Appl Physiol* 2017; 122(4): 945–951. DOI: 10.1152/jappphysiol.00745.2016
22. Van Biervliet S. Nutrition and hydration in sporting children. *Belgian J Paediatr* 2019; 21(2): 68–70
23. Pramukova B. Current knowledge about sports nutrition. *Australas Med J* 2011; 4(3): 107–110. DOI: 10.4066/amj.2011.520
24. Huecker M., Sarav M., Pearlman M., Laster J. Protein Supplementation in Sport: Source, Timing, and Intended Benefits. *Curr Nutr Rep* 2019; 8(4): 382–396. DOI: 10.1007/s13668-019-00293-1
25. Or F., Kim Y., Simms J., Austin S.B. Taking Stock of Dietary Supplements' Harmful Effects on Children, Adolescents, and Young Adults. *J Adolesc Health* 2019; 65(4): 455–461. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2019.03.005
26. Бушуева Э.В., Чалкина Я.С., Сорокин Е.А., Денисова Т.Г., Иванова О.Н. Оценка влияния питания у лиц, занимающихся спортом, на функциональное состояние сердца. *Современные проблемы науки и образования* 2017; 2: 26. [Bushueva E.V., Chalkina Ya.S., Sorokin E.A., Denisova T.G., Ivanova O.N. Evaluation of the influence of nutrition in people involved in sports on the functional state of the heart. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2017; 2: 26. (in Russ.)]
27. Shubham K., Anukiruthika T., Dutta S., Kashyap A.V., Moses J.A., Anandharamakrishnan C. Iron deficiency anemia: A comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. *Trends Food Sci Technol* 2020; 99(9): 58–75. DOI: 10.1016/j.tifs.2020.02.021

Поступила: 08.07.21

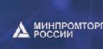
Received on: 2021.07.08

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.



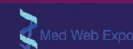
14-15 | ДЕКАБРЯ | 2021

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНВЕСТИЦИОННЫЙ ФОРУМ (ММИФ-2021)



БИЗНЕС | МЕДИЦИНА | ИНВЕСТИЦИИ | СОТРУДНИЧЕСТВО | ТЕХНОЛОГИИ | ПРОГРЕСС

ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР:



ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПАРТНЕР:



ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ
ДИРЕКТОР ФОРУМА:

Рябов Андрей Анатольевич
aryabov2004@list.ru

РЕКЛАМА И СПОНСОРСТВО:

Рябов Михаил
1 / (985) 19 / 98 38
e-mail: ryabovm_08@mail.ru

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПАРТНЕРСТВО:

Рамила Ахмерова
1 / (495) 650 61 50 1 / (967) 2 / 0 21 10
e-mail: rahmerova@calistomedia.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ:

www.mmif-forum.ru
mmif@medwebexpo.ru

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНВЕСТИЦИОННЫЙ ФОРУМ

14-15 | ДЕКАБРЯ | 2021

ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР:



ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПАРТНЕР:



ПОЧЕТНЫЕ ГОСТИ И СПИКЕРЫ ММИФ-2021

(ПРИГЛАШЕНЫ К УЧАСТИЮ)



Скворцова
Вероника Игоревна

Руководитель Федерального
медико-биологического агентства
России



Святенко
Инна Юрьевна

Председатель комитета Совета
Федерации по социальной
политике, сопредседатель Форума



Карелова
Галина Николаевна

Заместитель Председателя
Совета Федерации, Федерального
Собрания РФ, председатель Форума



Глыбочко
Петр Витальевич

Ректор Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова,
сопредседатель Форума



Мурашко
Михаил Альбертович

Министр здравоохранения РФ



Фальков
Валерий Николаевич

Министр науки и высшего
образования РФ



Самойлова
Алла Владимировна

Руководитель Федеральной
службы по надзору в сфере
здравоохранения



Круглый
Владимир Игоревич

Член Совета Федерации
Федерального
Собрания РФ, сопредседатель
Форума



Чехонин
Владимир Павлович

Вице-президент РАН



Осьмаков
Василий Сергеевич

Первый заместитель Министра
промышленности и торговли РФ



Кувшинников
Олег Александрович

Губернатор Вологодской области,
Председатель Ассоциации
«Здоровье города, района и
поселка»



Дайхес
Николай Аркадьевич

Первый заместитель Председателя
комиссии Общественной палаты РФ
по охране здоровья и развитию
здравоохранения



Репик
Алексей Егорович

Президент «Лесной России»,
Председатель Совета директоров
Группы компаний «Р-Сервис»



Дмитриев
Кирилл Александрович

Генеральный директор
Российского фонда прямых
инвестиций



Чернякова
Елена Евгеньевна

Председатель Федерального фонда
обязательного медицинского
страхования



Вуйнович
Молита

Представитель Ассоциацией
организаций здравоохранения в
России